

Anàlisi dels factors d'optimització dels resultats d'un Banc d'Ossos Regional

Josep M. Segur Vilalta

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Universitat de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia i Especialitats
Quirúrgiques

Tesi Doctoral

**"Anàlisi dels factors d'optimització dels
resultats d'un Banc d'Ossos Regional"**

Per optar al grau de Doctor en Medicina i
Cirurgia

Josep M. Segur i Vilalta

Directors: Prof. Robert Ramon i Soler
Prof. Santiago Suso i Vergara

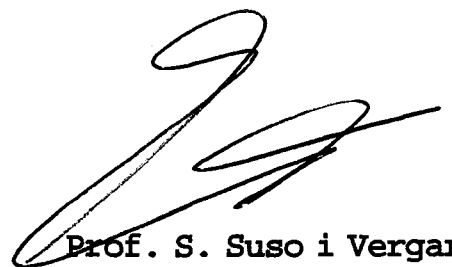
Barcelona, 1995

Els Doctors ROBERT RAMON i SOLER, i SANTIAGO SUSO i VERGARA, Professors Titulars de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de la Universitat de Barcelona,

INFORMEN que la Tesi Doctoral que presenta Josep M. Segur i Vilalta, titulada "Anàlisi dels factors d'optimització dels resultats d'un Banc d'Ossos Regional", realitzada sota la nostra direcció, té les exigències metodològiques i científiques per ser presentada al Tribunal legalment constituït.



Prof. R. Ramon i Soler

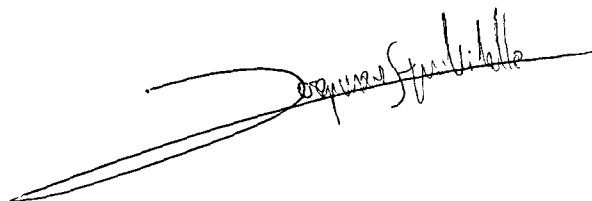


Prof. S. Suso i Vergara

Barcelona, 28 d'abril de 1995

ANÀLISI DELS FACTORS D'OPTIMITZACIÓ DELS
RESULTATS D'UN BANC D'OSSOS REGIONAL

Josep M. Segur i Vilalta

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Josep M. Segur i Vilalta', written over a horizontal line.

Barcelona 1995

A l'Eugènia, a la Laia i als meus pares...

Prefereixo la Saviesa a ceptres i trons, i, al seu costat tinc la riquesa per no res. Ni tan sols la puc comparar a les pedres precioses, perquè al seu davant tot l'or del món és un grapat de sorra, i la plata no valdria més que el fang.

Que Déu em concedeixi de parlar assenyadament i de tenir pensaments dignes dels dons que m'ha fet, ja que és ell qui guia cap a la Saviesa i rectifica els camins dels savis. Nosaltres i les nostres paraules, amb tot l'enteniment i tota tècnica d'artesanía, estem a les seves mans.

Llibre de la Saviesa 7,8-9.15-16

AGRAÏMENTS

Als meus avantpassats metges, Josep Segur i Cercós (1825-1895), Josep Segur i Triginer (1864-1936), Josep M. Segur i Sauret (1893-1978), Joan Ferrer i Serra (1858-1928), Joan Ferrer i Pomés (1895-1929), i Josep M. Segur i Ferrer (1927), la història i exemple dels quals han servit perquè la medicina fos per a mi quelcom més que una professió.

Al Professor Robert Ramón i Soler, Cap del Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic i Director d'aquesta Tesi, per l'acolliment que em va donar des del primer any de la meva residència, la confiança que ha dipositat en mi com a metge adjunt del seu Servei i en la de la coordinació del Banc d'Ossos, i pel seu mestratge en la cirurgia de l'aparell locomotor.

Al Professor Santiago Suso i Vergara, Cap de Secció de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic i Director d'aquesta Tesi, a l'amic Santi, perquè sense el seu estímulo i els seus consells, aquests fulls i molts altres capítols de la meva vida professional haurien costat molt de ser escrits.

Al Dr. Sebastià Garcia i Ramiro, al Sebas, per ser l'amic al costat del qual tant he après com a metge i com a persona.

Al Dr. Andreu Combalia i Aleu, junts hem patit i ens hem suportat mútuament les nostres dèries, ajudant-nos per seguir endavant.

Al Dr. Antoni-Joan Llovera i Rubió, company i amic, pel seu extraordinari treball estadístic i suport incondicional.

Al Dr. Xavier Gallart i Castany, per la seva docència en el camp de la nostra especialitat i en el de la informàtica.

Al Dr. Josep M. Arandes i Renú, Cap de Secció de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic, perquè sempre ha estat fent costat en els moments de dificultat.

Als Drs. Carles Vilalta, Josep A. Monforte, Pep Riba, Lluís Peidro, Salvador Fuster, Àngel Ferreres, Francesc Maculé, Joaquim Forés, Pablo Fernández de Retana, Ramón Vilaró, Salvi Prat i Xavier Alemany, companys del Servei i dels quals he adquirit molts dels coneixements de la cirurgia ortopèdica i traumatologia.

Als antics i actuals companys de les guàrdies, residents i col.laboradors, que moltes nits han compartit la tasca pesada de la extracció dels empelts, Francesc Pallisó, Àngels Sanjuán, Montse del Valle, Quim Rodríguez,

Fèlix Castillo, Emili Alcántara, Josep Ramberde, Adrià Serra, Pere Torner, Anna Navarro, Emili González, Quim Cuxart, Àngel Garrido, Pep Roca, Arrate Placer, Carme Casasnovas, M. Jesús Barrenechea, Montse Olivé, Mario Bueno, Enric Campderrich i Joan Rios.

Al Servei de Coordinació de Transplantaments, especialment als Drs. Martí Mañalich, Catiana Cabrer i la Srta. Maria López, per la seva imprescindible col.laboració en l'obtenció de donants i l'extraordinària ajuda en la recuperació de dades. Així mateix, al personal d'infermeria que ens ha assitit en les extraccions dels empelts, per la seva paciència i contribució.

Al personal del Quiròfan de Traumatologia i Ortopèdia, Pilar Balaguer, Montse Molés, Trudy Martínez, Rosa Coscolla, Amèlia Gómez, Núria Tressens, Anna Ballell, Glòria Pastor, Núria Vergés, Teresa Olmedilla, Rosàrio Socias, Montse Berniola, Mercedes Fernández, Mireia Figueras, i Miguel Rabal per la seva indispensable funció en la manipulació dels empelts, fragmentació, obtenció de cultius i mostres per anatomia patològica, empaquetament, i participació en el control del llibre de registre. També a l'infermeria de les sales d'hospitalització i a les seves supervidores Teresa Pascual, Consuelo Lahoz i Araceli Martínez, per la recuperació de les dades analítiques.

Als Serveis de Microbiologia, Bioquímica i Anatomia Patològica, per la seva col.laboració en els controls de qualitat dels donants i dels empelts.

A l'amiga Laia Barbosa, filòloga, que amb la seva rigorosa correcció ha fet que la nostra llengua hagi estat l'eina de comunicació d'aquesta Tesi.

SUMARI

<u>I INTRODUCCIÓ</u>	17
1 L'empelt ossi	21
1.1 Tipus d'empelt	21
1.1.1 Autoempelt	22
1.1.2 Isoempelt	22
1.1.3 Homoempelt o Al.loempelt	23
1.1.4 Heteroempelt o xenoempelt	23
1.2 Altres substitutius ossis	24
1.2.1 Col.lagen	24
1.2.2 Matriu òssia	25
1.2.3 Fosfats càlcics sintètics	26
1.2.4 Fosfats càlcics d'origen natural	27
1.2.5 Collapat i Pyrost	28
1.3 Propietats de l'empelt ossi	29
1.3.1 Osteogènesi	29
1.3.2 Osteoinducció	30
1.3.3 Osteoconducció	30
1.3.4 Suport estructural	31
1.4 Incorporació de l'empelt	31
1.4.1 Incorporació de l'autoempelt	34
1.4.1.1 Autoempelt esponjós	35
1.4.1.2 Autoempelt cortical	36
1.4.2 Incorporació de l'al.loempelt	38
1.5 Immunologia de l'empelt ossi	41
1.5.1 Complex d'Histocompatibilitat Major (CHM)	42
1.5.2 Immunogenicitat de l'empelt	44
1.5.3 Resposta del receptor	46
1.5.4 Rebuig de l'empelt	48
1.5.4.1 Immunitat cel.lular	48
1.5.4.2 Immunitat humoral	49
1.5.5 Modificació de la reacció immunitària	51
1.5.5.1 Histocompatibilitat	51
1.5.5.2 Immunosupressió del receptor	52
1.5.5.2.1 Corticosteroides	52
1.5.5.2.2 Azatioprina	52
1.5.5.2.3 Ciclosporina A	53
1.5.5.2.4 Ciclofosfamida	53
1.5.5.2.5 Citostàtics	54
1.5.5.2.6 Sèrum antilinfocitari	54
1.5.5.2.7 Inducció de tolerància	54
1.5.5.3 Modificació de la immunogenicitat de l'empelt	55

SUMARI

1.5.5.3.1 Crioconservació	55
1.5.5.3.2 Liofilització	56
1.5.5.3.3 Irradiació	56
2 Mètodes de conservació	57
2.1 Conservació per fred. Congelació	58
2.1.1 Criopreservació	60
2.2 Liofilització	62
2.3 Modificació de la trama orgànica	64
2.4 Conservació per mètodes químics	64
3 Transmissió de malalties	65
3.1 Transmissió de la SIDA	66
4 Selecció de donants	69
4.1 Tipus de donant	69
4.1.1 Donant vius	70
4.1.2 Donants cadàvers	70
4.2 Requisits legals	71
4.3 Diagnòstic neurològic de la mort cerebral (Dictamen Candanchú)	74
4.4 Criteris d'exclusió	78
4.5 Determinacions de laboratori	80
4.6 Valoració ètico-religiosa de la donació	82
5 Obtenció quirúrgica estèril i mètodes d'esterilització	85
5.1 Obtenció quirúrgica estèril	86
5.1.1 Control microbiològic	88
5.2 Mètodes d'esterilització secundària	89
5.2.1 Irradiació	89
5.2.2 Mètodes químics	93
5.2.3 Calor	95
6 Història dels empelts ossis	97
6.1 Sant Cosme i Sant Damià	97
6.2 Job van Meekeren	99
6.3 L. Ollier	99
6.4 W. MacEwen	100
6.5 A. Barth, B.F. Curtis	100
6.6 Inicis del segle XX	101
6.7 Els Bancs d'ossos	101
6.8 Els Bancs d'ossos a Europa, avui	104
6.9 Els Bancs d'ossos a Espanya	106
6.10 Els Bancs d'ossos a Catalunya	109
<u>II OBJECTIUS</u>	113

SUMARI

<u>III MATERIAL I MÈTODE</u>	119
1 Donants	121
1.1 Selecció de donants	122
1.2 Característiques dels donants	125
2 Extracció	128
2.1 Obtenció prèvia d'altres òrgans i teixits	129
2.2 Extracció de teixit esquelètic	131
2.3 Control microbiològic	143
3 Ossos	145
4 Fragmentació	146
4.1 Tipus de fragments	149
5 Conservació	154
6 Llibre de registre	157
7 Implant	158
7.1 Implants Hospital Clínic	159
7.1.1 Indicacions	163
7.1.2 Exemples	164
7.1.2.1 Fractura metafisària	165
7.1.2.2 Fractura diafisària	167
7.1.2.3 Fractura oberta	169
7.1.2.4 Pseudoartrosi	171
7.1.2.5 Artrodesi membres	173
7.1.2.6 Plàstia lligaments	175
7.1.2.7 Farcit cavitats	179
7.1.2.8.1 Empelt segmentari en patologia tumoral	181
7.1.2.8.2 Empelt segmentari en substitució artroplàstica	185
7.1.2.9 Artrodesi lumbar	187
7.1.2.10 Artrodesi cervical anterior	189
7.1.2.11 Osteotomia d'addició	191
7.1.2.12 Aportació en Pròtesi Total d'anca (còtila)	193
7.1.2.13 Aportació en Pròtesi Total d'anca (endomedul.lar)	195
7.1.2.14 Pseudoartrosi congènita de tíbia	197
7.1.2.15 Material d'osteosíntesi	201
8 Valoració resultats	203
8.1 Ossos obtinguts	203
8.2 Fragments	204
8.3 Distribució geogràfica i utilització dels implants	205
8.4 Temps d'emmagatzemament	206
8.5 Comportament dels al.loempelts	207
9 Tractament dels resultats	209

SUMARI

<u>IV RESULTATS</u>	211
1 Història natural dels al.loempelts del Banc d'Ossos de l'Hospital Clínic	215
2 Cultiu de les peces òssies a l'obtenció	269
2.1 Cultiu os / Hospital extracció	270
2.2 Cultiu os / Extraccions prèvies d'òrgans i teixits	271
2.2.1 Cultiu os / Extracció ronyons	272
2.2.2 Cultiu os / Extracció fetge	273
2.2.3 Cultiu os / Extracció pàncrees	274
2.2.4 Cultiu os / Extracció pulmonar	275
2.2.5 Cultiu os / Extracció còmies	276
2.2.6 Cultiu os / Extracció cor-vàlvules	277
2.2.7 Cultiu os / Extracció sistema tímpano-ossicular	278
2.2.8 Cultiu os / Extracció de la pell	279
2.3 Cultiu os / Nombre d'equips extractors prèvis a l'obtenció del teixit esquelètic	280
2.4 Cultiu os / Membres de l'equip extractor de teixit osteoarticular	281
2.5 Cultiu os / Causa de mort	282
2.6 Cultiu os / Edat del donant	283
2.7 Cultiu os / Sexe del donant	284
2.8 Cultiu os / Tipus d'os obtingut	285
2.8.1 Cultiu os / Coxal	286
2.8.2 Cultiu os / Fèmur	287
2.8.3 Cultiu os / Tíbia	288
2.8.4 Cultiu os / Tendó rotulià i ròtula	289
2.8.5 Cultiu os / Ossos membre superior	290
3 Cultiu dels segments després de la fragmentació	291
3.1 Cultiu fragment / Os origen de la fragmentació	292
3.1.1 Cultiu fragment / Coxal	293
3.1.2 Cultiu fragment / Fèmur	294
3.1.3 Cultiu fragment / Tíbia	295
3.1.4 Cultiu fragment / Tendó rotulià i ròtula	296
3.1.5 Cultiu fragment / Membre superior	297
3.2 Cultiu fragment / Tipus de fragment	298
3.2.1 Cultiu fragment / Fragment esponjós	299
3.2.2 Cultiu fragment / Fragment cortical	300
3.2.3 Cultiu fragment / Epífisi ossos llargs	301
3.2.4 Cultiu fragment / Meitat ossos llargs	302
3.2.5 Cultiu fragment / Grans fragments pelvis	303
3.2.6 Cultiu fragment / Mig tendó rotulià	304

SUMARI

4	Distribució geogràfica i utilització dels empelts	305
4.1	Distribució geogràfica	305
4.2	Utilització dels empelts	306
4.2.1	Utilització / Fragment esponjós	307
4.2.2	Utilització / Fragment cortical	308
4.2.3	Utilització / Epífisi ossos llargs	309
4.2.4	Utilització / Meitat ossos llargs	310
4.2.5	Utilització / Grans fragments pelvis	311
4.2.6	Utilització / Mig tendó rotulià	312
4.2.7	Utilització / Ossos no fragmentats	313
5	Temps d'emmagatzemament i cultiu al.loempelt	314
5.1	Temps emmagatzemament / Cultiu al.loempelt	316
6	Comportament de l'al.loempelt	317
6.1	Comportament / Edat del donant	318
6.1.1	Comportament / Donants menors de 25 anys	319
6.1.2	Comportament / Donants entre 26 i 50 anys	320
6.1.3	Comportament / Donants més grans de 50 anys	321
6.2	Comportament / Sexe del donant	322
6.3	Comportament / Os d'origen	323
6.3.1	Comportament / Coxal	324
6.3.2	Comportament / Fèmur	325
6.3.3	Comportament / Tíbia	326
6.3.4	Comportament / Tendó rotulià	327
6.3.5	Comportament / Membre superior	328
6.4	Comportament / Tipus de fragment	329
6.4.1	Comportament / Fragment esponjós	330
6.4.2	Comportament / Fragment cortical	331
6.4.3	Comportament / Epífisi ossos llargs	332
6.4.4	Comportament / Meitat ossos llargs	333
6.4.5	Comportament / Grans fragments pelvis	334
6.4.6	Comportament / Tendó rotulià fragmentat	335
6.4.7	Comportament / Ossos no fragmentats	336
6.5	Comportament / Temps d'emmagatzemament	337
6.6	Comportament / Cultiu de l'al.loempelt	338
6.6.1	Infecció clínica / Cultiu de l'al.loempelt	339
6.7	Comportament / Diagnòstic	340
6.7.1	Comportament / Aportació fractura metafisària	341
6.7.2	Comportament / Aportació fractura diafisària	342
6.7.3	Comportament / Aportació en fractures obertes	343
6.7.4	Comportament / Pseudoartrosi	344
6.7.5	Comportament / Artrodesi en meembres	345

SUMARI

6.7.6	Comportament / Substitució lligaments creuats	346
6.7.7	Comportament / Farcit de cavitats	347
6.7.8	Comportament / Implants massius	348
6.7.9	Comportament / Artrodesi lumbar	349
6.7.10	Comportament / Artrodesi cervical anterior	350
6.7.11	Comportament / Artrodesi cervical posterior	351
6.7.12	Comportament / Osteotomia d'addició	352
6.7.13	Comportament / Pròtesi total d'anca (còtila)	353
6.7.14	Comportament / Pròtesi total d'anca (endomedul.lar)	354
6.7.15	Comportament / Pseudoartrosi congènita de tibia	355
6.7.16	Comportament / Utilització com a material de síntesi	356
6.8	Comportament / Cultiu del receptor	357
6.8.1	Infecció clínica / Cultiu del receptor	358
 <u>V DISCUSSIÓ</u>		361
1	Material i mètode	363
2	Cultiu de les peces òssies a l'obtenció	367
3	Cultiu dels segments després de la fragmentació	372
4	Distribució geogràfica i utilització dels empelts	374
5	Temps d'emmagatzemament i cultiu al.loempelt	377
6	Comportament de l'al.loempelt	379
 <u>VI CONCLUSIONS</u>		389
 <u>VII BIBLIOGRAFIA</u>		395

I. INTRODUCCIÓ

- 1 L'empelt ossi
 - 1.1 Tipus d'empelt
 - 1.1.1 Autoempelt
 - 1.1.2 Isoempelt
 - 1.1.3 Homoempelt o Al.loempelt
 - 1.1.4 Heteroempelt o xenoempelt
 - 1.2 Altres substitutius ossis
 - 1.2.1 Col.lagen
 - 1.2.2 Matriu òssia
 - 1.2.3 Fosfats càlcics sintètics
 - 1.2.4 Fosfats càlcics d'origen natural
 - 1.2.5 Collapat i Pyrost
 - 1.3 Propietats de l'empelt ossi
 - 1.3.1 Osteogènesi
 - 1.3.2 Osteoinducció
 - 1.3.3 Osteoconducció
 - 1.3.4 Suport estructural
 - 1.4 Incorporació de l'empelt
 - 1.4.1 Incorporació de l'autoempelt
 - 1.4.1.1 Autoempelt esponjós
 - 1.4.1.2 Autoempelt cortical
 - 1.4.2 Incorporació de l'al.loempelt
 - 1.5 Immunologia de l'empelt ossi
 - 1.5.1 Complex d'Histocompatibilitat Major (CHM)
 - 1.5.2 Immunogenicitat de l'empelt
 - 1.5.3 Resposta del receptor
 - 1.5.4 Rebuig de l'empelt
 - 1.5.4.1 Immunitat cel.lular
 - 1.5.4.2 Immunitat humoral
 - 1.5.5 Modificació de la reacció immunitària
 - 1.5.5.1 Histocompatibilitat
 - 1.5.5.2 Immunosupressió del receptor
 - 1.5.5.2.1 Corticosteroides
 - 1.5.5.2.2 Azatioprina
 - 1.5.5.2.3 Ciclosporina A
 - 1.5.5.2.4 Ciclofosfamida
 - 1.5.5.2.5 Citostàtics
 - 1.5.5.2.6 Sèrum antilimfocitari
 - 1.5.5.2.7 Inducció de tolerància
 - 1.5.5.3 Modificació de la immunogenicitat de l'empelt
 - 1.5.5.3.1 Crioconservació
 - 1.5.5.3.2 Liofilització
 - 1.5.5.3.3 Irradiació
- 2 Mètodes de conservació
 - 2.1 Conservació per fred. Congelació
 - 2.1.1 Criopreservació
 - 2.2 Liofilització
 - 2.3 Modificació de la trama orgànica
 - 2.4 Conservació per mètodes químics
- 3 Transmissió de malalties
 - Transmissió de la SIDA
- 4 Selecció de donants
 - 4.1 Tipus de donant
 - 4.1.1 Donant viu
 - 4.1.2 Donants cadàvers
 - 4.2 Requisits legals
 - 4.3 Diagnòstic neurològic de la mort cerebral (Dictamen Candanchú)
 - 4.4 Criteris d'exclusió
 - 4.5 Determinacions de laboratori

- 4.6 Valoració ètico-religiosa de la donació
- 5 Obtenció quirúrgica estèril i mètodes d'esterilització
 - 5.1 Obtenció quirúrgica estèril
 - 5.1.1 Control microbiològic
 - 5.2 Mètodes d'esterilització secundària
 - 5.2.1 Irradiació
 - 5.2.2 Mètodes químics
 - 5.2.3 Calor
- 6 Història dels empelts ossis
 - 6.1 Sant Cosme i Sant Damià
 - 6.2 Job van Meekeren
 - 6.3 L. Ollier
 - 6.4 W. MacEwen
 - 6.5 A. Barth, B.F. Curtis
 - 6.6 Inicis del segle XX
 - 6.7 Els Bancs d'ossos
 - 6.8 Els Bancs d'ossos a Europa, avui
 - 6.9 Els Bancs d'ossos a Espanya
 - 6.10 Els Bancs d'ossos a Catalunya

INTRODUCCIÓ

1

L'EMPELT OSSI

L'empelt ossi forma part del ventall d'eines de les quals es disposa en cirurgia de l'aparell locomotor per al tractament de diverses patologies. Va ser ben aviat que els cirurgians van veure que teixit ossi d'una part del cos podia ser utilitzat en una altra, per omplir una cavitat, un defecte segmentari, estimular la consolidació d'una fractura, una pseudoartrosi o una artrodesi.

Si definim transplantament com l'acció de mudar un teixit o un òrgan viu d'un lloc a un altre dins d'un mateix individu o d'un individu a un altre, només l'os vascularitzat podria ser denominat així. L'empelt és la inserció d'una porció de teixit viu en una lesió, de manera que s'estableixi una unió orgànica. L'implant és el material (teixit orgànic, material inert o radiactiu) fixat o empeltat al cos. Tot i que aquesta seria la millor denominació, generalment s'utilitza el terme empelt.

1.1

TIPUS D'EMPELT OSSI

Quant a l'origen dels empelts i amb relació al receptor se'n poden distingir quatre tipus: autoempelt, isoempelt, al.loempelt i heteroempelt.

INTRODUCCIÓ

1.1.1

Autoempelt

Es denomina autoempelt aquell material obtingut d'una altra regió del mateix individu. El teixit autòleg és considerat com el material amb millors característiques biològiques (Friedlaender 1983, Katthagen, 1987) ja que no hi ha diferències d'histocompatibilitat i ni risc de transmissió de patologia. Albee el 1915 va ser el primer a mostrar les utilitats dels autoempelts. Els inconvenients que presenta la seva utilització vénen originats per l'obtenció, a causa del sacrifici de la regió donant, i de la limitació pel que fa a la quantitat.

1.1.2

Isoempelt

Els empelts isogènics o singinèsics són els que es realitzen entre donant i receptor que tenen el mateix genotip. Això es produeix en bessons univitelins i en animals de laboratori.

1.1.3

Homoempelt o Al.loempelt

Els homoempelts o al.loempelts són aquells en què el donant i el receptor pertanyen a la mateixa espècie i tenen genotip diferent. Es poden obtenir de donants vius, donants multiorgànics o donants de teixits. A diferència dels autoempelts, no hi ha el sacrifici de cap estructura, i la quantitat és en principi il·limitada (segons dipòsit del Banc), en canvi es pot produir una reacció d'histocompatibilitat si no es realitza una preparació prèvia (Bonfiglio 1955, Chalmers 1959, Burwell 1961), possibilitat de transmissió de malalties (Tomford 1981, Buck 1989, Dodd 1992), modificació de les característiques biològiques (Burchardt 1983) i presenta un cost de manteniment (Doppelt 1981).

1.1.4

Heteroempelt o xenoempelt

Els termes heteroempelt i xenoempelt es refereixen als teixits que es transfereixen entre individus de diferents espècies. Han estat freqüentment proposats donada la seva facilitat d'obtenció, però la seva capacitat immunogènica, tant de les cèl·lules com de la matriu inorgànica (Yablon 1982) limita la seva

INTRODUCCIÓ

utilització.

1.2

ALTRES SUBSTITUTIVUS OSSIS

Es denominen materials substitutius ossis, aquells que sense ser os, poden ser implantats en certes indicacions (fractures, retards de consolidació, pseudoartrosis, tumors i defectes de tots tipus, i artrodesis) amb la intenció d'afavorir la regeneració òssia; aquests materials han de ser, en principi, substituïts per l'os del receptor (Katthagen 1987).

1.2.1

Col.lagen

El col.lagen i la hidroxiapatita són, juntament amb l'aigua i les cèl.lules, els principals components de l'os; a més, el col.lagen, té un important efecte hemostàtic que afavoreix l'agregació plaquetària (Hovig 1968). La col.làgena xenogènica ha de ser desnaturalitzada per tal de ser utilitzada. Fabinger (1980), implantant col.lagen a la mandíbula, demostra un augment de la regeneració òssia en humans. Tot i així, l'implant de col.lagen aïllat no es realitza per aquest fi, perquè ha de tenir una puresa molt elevada.

INTRODUCCIÓ

1.2.2

Matriu òssia

L'os descalcificat va ser utilitzat per primera vegada per Senn el 1889 a l'Hospital de Milwaukee. Va preparar material fresc de tibia, tallant-lo en llesques primes, traient el moll de l'os, i descalcificant la resta en una solució àcida; després de rentar-lo i desinfectar-lo amb alcohol l'implantà primer en animals, i finalment en humans per al tractament d'osteomielitis. Durant molt temps es va oblidar el tema, fins que Urist el 1965, observà que la matriu òssia acel.lular, desvitalitzada i descalcificada, el que ell denomina proteïna òssia morfogenètica (BMP), pot ser substituïda, quan s'implanta en defectes cavitaris, per un teixit connectiu, que a les tres setmanes conté histiòcits, macròfags, limfòcits i fibroblastes, essent evident la formació d'os entre les 8 i 16 setmanes en el 90 per cent del casos. Aquesta BMP, es pot aïllar a partir d'os cortical, dentina i alguns tumors ossis, i indueix a la diferenciació de cèl.lules de tipus mesenquimal, en cartílag i os. L'antigen extret, quimioesterilitzat, al.logènic, autolisat (AAA) de la superfície desmineralitzada de la matriu òssia, transfereix BMP en quantitat de nanograms; BMP exògena pot ser incorporada al AAA ossi (Urist 1975). Actualment la investigació sobre la BMP s'orienta cap a la seva

INTRODUCCIÓ

biosíntesi.

Chalmers (1975) va investigar la inducció òssia en teixits tous amb matriu òssia i la va confirmar a múscul i fàscia, però no a fetge, melsa o ronyó. La conclusió va ser que els pre-requisits per a la inducció òssia en teixits tous eren una substància inductora, com la matriu òssia, la presència de cèl.lules precursoras osteogenètiques, i les condicions adequades en l'estroma.

1.2.3

Fosfats càlcics sintètics

Els fosfats càlcics més estudiats han estat la hidroxiapatita $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$, i el fosfat tricàlcic $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$. Els primers estudis d'implantació de fosfats tricàlcics en animals van ser fets per Albee (1920) buscant un inductor sintètic per a la regeneració òssia en la consolidació de fractures; els resultats obtinguts van mostrar una consolidació més ràpida de les fractures amb la injecció d'una solució de fosfat tricàlcic. Els estudis experimentals posteriors van donar resultats negatius fins que Wagner (1981) indicà que era imprescindible una estabilització primària suficient i un bon contacte amb l'os, afavorit per la mida més petita dels grànuls. Els estudis clínics preliminars mostren que freqüentment el fosfat tricàlcic pot interferir en la resposta òssia

INTRODUCCIÓ

necessària per a la incorporació inicial de l'implant (Bereiter 1989).

La hidroxiapatita sintètica va ser estudiada per primera vegada per Ray (1952) qui va implantar-ne cristalls en defectes d'ossos llargs de gossos; va observar que els cristalls d'hidroxiapatita eren incorporats per l'os nou i funcionaven com a matriu per a la regeneració òssia. El procés era més ràpid que en les cavitats buides, però més lent que en les farcides per esponjosa autòloga fresca. La hidroxiapatita té, únicament la capacitat osteoconductiva, no l'osteoinductiva, ja que implants heterotòpics no han aconseguit induir l'osteogènesi (Piecuch 1982).

1.2.4

Fosfats càlcics d'origen natural

Coneguts els experiments amb fosfats càlcics sintètics, es va intentar obtenir bons resultats amb materials naturals obtinguts del coral. Per obtenir mineral ossi natural és necessari separar tots els components orgànics com cèl.lules, greix, estructures col.làgenes i substància intercel.lular; Bauermeister (1958) ho realitzava per ebullició i maceració, però el material resultant no era utilitzable. Basset (1962) va investigar el comportament a llarg termini d'implants d'os

INTRODUCCIÓ

inorgànic, hi va trovar que aquests encara eren presents en un 80 % al cap d'un any, i que la substitució per os del receptor era molt lenta, així com la penetració per vasos sanguinis, característica que el fa poc acceptable per a l'ús en clínica humana. Ripamonti (1991) té resultats esperançadors en primats, amb l'implant intramuscular d'una rèplica d'hidroxiapatita, obtinguda després d'una conversió hidrotermal d'un coral (genus *Goniopora*).

1.2.5

Collapat i Pyrost

Mittelmeier i Katthagen (1983) van publicar la primera sèrie humana amb 94 implants de Collapat. El Collapat és un material biodegradable format principalment per col.lagen i hidroxiapatita, i actualment es produeix industrialment. Les indicacions impliquen un llit receptor amb gran capacitat regenerativa (cavitats o superfície òssia), perquè únicament és osteoconductor (Katthagen 1989).

El Pyrost va ser presentat per Katthagen i Mittelmeier (1983) com a contrapunt del Collapat, ja que és resistent a la compressió i manté la consistència "in vivo". Es tracta d'os animal completament desproteïnit per pirolització, que té una alta porositat. La indicació

INTRODUCCIÓ

és aquell defecte ossi que requereix una estructura consistent. Igual que el Collapat, és únicament osteoconductor (Kathaghen 1989).

1.3

PROPIETATS DE L'EMPELT OSSI

Les diverses propietats que poden tenir i per les quals podem valorar els resultats dels diferents tipus d'empelt, són les següents:

1.3.1

Osteogènesi

L'osteogènesi és la síntesi d'os nou a partir de cèl.lules de l'empelt o bé del receptor. L'os nou originat en l'empelt és produït per les cèl.lules superficials d'empelts frescos adequadament tractats (Gray 1982). L'os esponjós, amb la seva gran superfície farcida de cèl.lules, té un potencial superior al de l'os cortical per a l'osteogènesi. L'os nou produït a partir del receptor es realitza pel procés de l'osteinducció.

INTRODUCCIÓ

1.3.2

Osteoinducció

L'osteinducció és el procés pel qual les cèl.lules mesenquimals del receptor, es diferencien en osteoblastes. L'osteinducció requereix migració, proliferació i diferenciació per cèl.lules del llit receptor (Reddi 1990). Aquesta diferenciació podria estar modulada per la proteïna òssia morfogenètica (BMP) (Urist 1976), que per actuar no requereix cèl.lules viables; La BMP no es troba solament en autoempelts frescos, sinó que també en al.loempelts manipulats, sempre que no s'hagi realitzat l'esterilització mitjançant l'autoclau.

1.3.3

Osteoconducció

El procés de creixement de capilars, teixit perivascular i cèl.lules osteoprogenitores del receptor a través de l'empelt és denominat osteoconducció (Goldberg 1987). L'empelt aporta la bastida per a la incorporació del teixit per part del receptor. L'implant pot ser un teixit biològic viable, però també teixits biològics no viables i teixits no biològics poden presentar l'osteconducció.

INTRODUCCIÓ

1.3.4

Suport estructural

A diferència de les anteriors, que eren unes propietats biològiques, l'empelt ossi ofereix una aportació mecànica, fins que el teixit del receptor és capaç de realitzar-lo. Aquesta característica és pròpia, sobretot, de l'empelt cortical, tot i que s'ha de tenir present que en tots els implants es produeix un procés de reabsorció.

1.4

INCORPORACIÓ DE L'EMPELT OSSI

La incorporació és el procés pel qual el teixit receptor s'uneix al material implantat, així com l'embolcallament i la compenetració de l'os necròtic amb l'os neofomat viable (Burchardt 1987). Els mecanismes d'incorporació per a l'os esponjós i l'os cortical són similars, tot i que hi existeixen diferències; també varien entre els teixits autòlegs i els al·loempelts. La incidència de la unió receptor-empelt reflecteix una acceptació biològica del primer vers el segon, mentre que la posterior remodelació, assegura la utilitat funcional de l'implant (Burchardt 1987).

INTRODUCCIÓ

El procés de la incorporació és en principi funció del llit receptor, conjuntament amb el teixit donant, i de l'equilibri de les següents variables interdependents: l'activitat proliferativa de les cèl.lules osteoprogenitores, la diferenciació d'osteoblastes, l'osteoinducció, l'osteoconducció i les propietats biomecàniques de l'empelt (Burchardt 1983). També tenen la seva influència en la incorporació el metabolisme de l'esquelet i l'edat del receptor (Enneking 1975).

La neoformació tissular dels conductes produïts per la invasió dels vasos sanguinis o a través del conductes preexistents de l'os empeltat va ser denominat "Schleichender ersatz" per Axhausen (1908), al descriure les experiències de Barth (1893) amb empelts ossis. Posteriorment, la frase alemanya va ser traduïda literalment per Phemister (1914) a l'anglès com "creeping substitution" per descriure la reconstrucció dinàmica, tant en el temps com en l'espai, mitjançant la qual l'os neofomat substitueix l'os necròtic; nosaltres en diríem "la substitució lliscant".

La incorporació d'un empelt, des del punt de vista biològic, la podem equiparar al procés de reparació d'una fractura. A diferència d'altres teixits, generalment l'os es guareix per regeneració i substitució per os addicional, més que per una cicatriu. El traç fisiològic més important de l'homeostasi i reparació de l'os és el

INTRODUCCIÓ

cicle de remodelatge; la seqüència circular ve caracteritzada per una fase d'activació, seguida per un component de resorció, i per fi la neoformació d'os (Friedlaender 1987).

Es coneix molt poc dels esdeveniments de la fase d'activació, però sembla que aquesta pot ser induïda per factors locals i sistèmics, que són modulats per controls humorals, sobrecàrregues físiques, i estimulacions elèctriques (Canalis 1985, Reddi 1987).

La resorció es caracteritza per l'aparició de cèl.lules gegants multinucleades a nivell de la superfície trabecular denominades osteoclastes. L'origen i la formació dels osteoclastes sembla que es produeix a partir de les cèl.lules-mare hematopiètiques precursors dels macròfags (Kahn 1975).

La neoformació òssia segueix generalment la resorció, i es produeix quan els osteoblastes, també originats en el moll de l'os, depositen osteoide en les superfícies òssies. Aquesta matriu és posteriorment mineralitzada, incloent-hi cèl.lules formadores d'os que persisteixen com a osteocits (Bélangier 1969).

La regulació de la resorció i neoformació és complexa. Factors humorals locals, a nivell de la matriu òssia i de les cèl.lules, i influències sistèmiques, són capaços d'estimular la remodelació i l'osteogènesi. Es coneixen moltes substàncies capaces d'intervenir en el

INTRODUCCIÓ

creixement i la diferenciació; les més conegudes són les prostaglandines PGE1 i PGE2, osteocalcina, somatomedina, proteïna òssia morfogenètica, factor de creixement dels derivats de les plaquetes, factor de creixement epidermal, factors activadors dels osteoclastes (Reddi 1987). Quan la resorció i la neoformació són sincròniques, la massa òssia és constant; aquest és el patró de l'homeostasi òssia. La incorporació d'un empelt requereix una sobrecàrrega per a aquest sistema que, tot i desconèixer-ne la intimitat cel·lular i molecular, és relativament previsible en la pràctica clínica, tant quantitativament com qualitativament (Friedlaender 1987).

L'os esponjós és generalment substituït completament per os neofomat, però en els empelts corticals la resorció total no es produeix mai, i persisteix sempre un sistema mixt teixit necròtic empeltat i teixit viable neofomat pel receptor, que funcionalment té un comportament satisfactori. Així doncs, és difícil definir en quin punt exacte s'acaba el procés de la incorporació (Goldberg 1987).

1.4.1

Incorporació de l'autoempelt

En les fases inicials, aproximadament els primers quinze dies, l'empelt esponjós i l'empelt cortical tenen

INTRODUCCIÓ

un comportament semblant (Abbot 1947). Al començament, es forma un coàgul sanguini al voltant de l'empelt; durant la primera setmana, aquest és el focus d'una resposta inflammatòria caracteritzada per la infiltració de botons vasculars (Deleu i Trueta 1965) i la presència, en la perifèria, de limfòcits, cèl.lules plasmàtiques i teixit connectiu amb cèl.lules mono i polinuclears; a la segona setmana, disminueixen les característiques inflammatòries, i apareix un teixit de granulació, amb un augment de l'activitat osteoclàstica (Enneking 1975); després de la fase inflammatòria inicial i de l'angioneogènesi, el teixit necròtic dels espais dels canals de Havers és invadit per macròfags. Al final d'aquesta fase inicial es produeix la invasió capilar, l'expansió de les cèl.lules viables residuals implantades i la repoblació dels espais del moll per teixit mesenquimal (Deleu 1965). A partir d'aquest moment discernirem l'evolució de la incorporació segons el tipus d'empelt.

1.4.1.1

Autoempelt esponjós

La incorporació dels autoempelts esponjosos és diferent dels corticals en la seva taxa de revascularització, i en el mecanisme i quantitat de substitució.

INTRODUCCIÓ

L'empelt esponjós pot ser totalment rodejat per capilars vasculars a partir del segon dia i la revascularització pot ser completa a les dues setmanes (Deleu 1965). Amb la invasió vascular, les cèl.lules mesenquimals es diferencien en cèl.lules osteogèniques; l'origen d'aquestes cèl.lules pot ser doble: de la zona receptora, i també de la regió perifèrica de l'empelt (Burwell 1966). Les cèl.lules osteogèniques es diferencien en osteoblastes, que aniran dipositant una capa d'osteide sobre les trabècules necròtiques; en aquest moment, en els controls radiològics, s'observa un augment de la densitat en la zona empeltada. Després, els osteoclastes resorbeixen els nuclis d'os necròtic de manera progressiva; al mateix temps es van acumulant elements hematopoiètics en el moll de l'os (Urist 1952). Paulatinament l'os necròtic es va substituint de forma completa per os neofomat viable (Burchardt 1983).

1.4.1.2

Autoempelt cortical

La diferència histològica més important amb l'empelt esponjós, és la dificultat de revascularització de l'os cortical. Generalment, els vasos sanguinis no penetren l'empelt cortical fins als sis dies (Hammack 1960), i la revascularització completa es produeix en els dos primers

INTRODUCCIÓ

mesos (Deleu 1965). Aquest retard és secundari a l'estructura de l'os cortical, ja que per a la revascularització cal que prèviament s'hagi realitzat la resorció osteoclàstica perifèrica i la infiltració vascular dels canals de Volkmann i Havers (Deleu 1965, Enneking 1975).

Una altra diferència entre els empelts esponjós i cortical, és que en aquest últim, l'osteogènesi és iniciada pels osteoclastes en lloc dels osteoblastes (Enneking 1975). L'activitat osteoclàstica és, al començament, preferentment perifèrica, i progressivament es va equilibrant amb la de l'interior de l'empelt. Una vegada que la mida de les cavitats és l'adequada, apareixen els osteoblastes i les farceixen en la fase aposicional (Enneking 1975).

El procés de la "creeping substitution" en els empelts corticals avança transversalment en el sentit de l'eix longitudinal, i és més important a nivell de la unió amb el receptor (Stevenson 1973).

La convivència d'os necròtic amb os neoformat viable és estable un cop que els processos catabòlic i anabòlic s'equilibren, produïnt-se petits canvis en el sentit de la neoformació (Enneking 1975). Així doncs, mentre que el teixit esponjós tendeix a la total substitució al llarg del temps, el cortical permet l'existència d'os necròtic amb el neoformat (Burchardt 1983).

INTRODUCCIÓ

El fet que la iniciació de la fase aposicional coincideixi amb la consolidació de la unió empelt-receptor, indica que les càrregues fisiològiques juguen un paper en la formació òssia (Burchardt 1983). La baixa oxigenació i la compressió afavoreixen la formació de cartílag mentre que l'alta oxigenació i la tracció indueixen la formació de teixit ossi (Basset 1972). Quant a la relació de l'empelt amb el llit receptor, Nather (1990) demostra la importància d'aquest, essent més ràpida i quantitativament millor si està ben vascularitzat, i si es treu el periosti de l'empelt per afavorir el contacte.

1.4.2

Incorporació de l'al.loempelt

La diferència essencial entre un autoempelt i un al.loempelt, és que aquest pot desenvolupar en el receptor una reacció immunològica al no ser un teixit propi (Bonfiglio 1955, Horowitz 1991). Això no vol dir que l'empelt sigui rebutjat, però sí que el procés serà més lent, més incomplet, o ambdues circumstàncies (Friedlaender 1987). Actualment hi ha, tant llargues sèries clíniques (Ottolenghi 1966, Parrish 1973, Mankin 1983 b, Gérard 1987,)), com estudis en laboratori (Prolo 1985), que mostren que en totes les circumstàncies

INTRODUCCIÓ

l'autoempelt té un comportament millor, i que pel que fa al procés d'incorporació, en l'al.loempelt, aquest és més lent. Un altre factor a tenir en compte és el tractament que es realitza a l'implant per a conservar-lo, perquè pot intervenir de forma casual o intencionada en la modificació de les propietats biològiques i mecàniques (Friedlaender 1983b, Pelker 1984).

La resposta histològica inicial del receptor enfront de l'al.loempelt és la mateixa que enfront l'empelt autòleg. La fase inflamatòria següent té un pic d'activitat al final de la segona setmana, amb la presència de limfòcits, que persisteixen durant els dos mesos posteriors, i es forma una barrera fibrosa que encapsula l'empelt (Bonfiglio 1972). Aquesta resposta inflamatòria es pot reduir a partir d'aquest punt, o bé pot persistir durant mesos.

Quant a la revascularització, la fase inicial de la invasió capilar és similar a la de l'autoempelt, però després no s'arriben a formar anastomosi tèrmino-terminals (Hammack 1960). Al final de la primera setmana els vasos estan oclusos i es produeix la necrosi dels osteocits perifèrics. L'osteogènesi és produïda a partir de la quarta setmana, originada en el teixit receptor, però molt inferior a la de l'autoempelt (Burwell 1963). La revascularització d'un al.loempelt als vuit mesos no és tan completa com la d'un autoempelt al mes de la

INTRODUCCIÓ

intervenció (Zeiss 1960).

Burchardt (1983) distingeix tres graus d'incorporació en un estudi realitzat amb peronés al·logènics en gossos:

- Tipus I: Incorporació normal, amb un curs clínic correcte, sense signes de fatiga, radiologia i valors biològics i histomorfomètrics idèntics a l'autoempelt. Indica que hi ha diferències immunològiques mínimes o no significatives (20% d'al·loempelts frescos).

- Tipus II: El procés d'incorporació es cronifica. Apareixen pseudoartrosi i retards de consolidació, resorció perifèrica o interna no reparada, amb pèrdua de talla de l'empelt, i disminució significativa de les característiques mecàniques. Indica la presència de diferències immunològiques, però que no són suficients per a provocar la resorció completa de l'empelt (60% d'al·loempelts frescos).

- Tipus III: Els empelts són completament resorbits. Es produeix en cas de fortes diferències genètiques (20% d'al·loempelts frescos).

Enneking (1991) té la possibilitat d'analitzar histològica i radiogràficament setze al·loempelts massius que es van haver de treure entre els quatre i els seixanta-cinc mesos després de l'implant. Les unions cortical-cortical són més lentes i es produeixen per un

INTRODUCCIÓ

call perifèric originat en la cortical del receptor; les unions esponjós-esponjós són més ràpides i es formen per un call intern que va avançant des del receptor cap a l'interior de l'empelt. En les zones cartilaginoses no troba cap condrocit viable, tot i el procés de preservació realitzat. Els resultats suggereixen que els grans al.loempelts congelats en l'home són més osteoconductius que osteoinductius.

Fernández de Retana (1994) troba en un estudi en conills que el comportament dels al.loempelts cortical i esponjós triturats són similars, i tenen després de criopreservació a -196 molt poca capacitat neoformadora.

1.5

IMMUNOLOGIA DE L'EMPELT OSSI

La immunologia es pot definir com la ciència del discerniment del que és propi i el que no ho és (Czitrom 1989); així doncs és clar que té un paper en el món dels empelts.

El primer estudi publicat referent a la immunologia dels empelts ossis és de Bonfiglio (1955); posteriorment Chalmers (1959) i Burwell (1961) confirmen la resposta del receptor enfront dels al.loempelts. Heiple (1963) discrimina la resposta segons la metodologia seguida per a la conservació; així, els al.loempelts frescos són

INTRODUCCIÓ

significativament immunogènics, els al·loempelts congelats provoquen una resposta immunològica menor, mentre que els liofilitzats donen lloc a una petita reacció cel·lular.

El mecanisme cel·lular i molecular del fet que en alguns al·loempelts es produeixi una falta d'incorporació o una reabsorció important, és un fenomen biològic encara poc entès (Horowitz 1987). La immunitat humoral ha estat demostrada, tant en estudis experimentals (Elves 1974, Muscolo 1976, Friedlaender 1976), com en treballs clínics (Rodrigo 1976, Friedlaender 1977). La immunitat cel·lular s'objectiva amb l'afectació dels ganglis limfàtics regionals (Chalmers 1959, Burwell 1961) i en estudis in vitro (Langer 1975, Muscolo 1976, Friedlaender 1976). Tots aquests treballs indiquen que els al·loempelts ossis poden sensibilitzar els receptors als antígens de superfície de les cèl·lules del donant mitjançant immunitat humoral i cel·lular. L'estímul per a aquesta resposta són les diferències antigèniques a nivell del Complex d'Histocompatibilitat Major (CHM), també denominat HLA, (Czitrom 1989).

1.5.1

Complex d'Histocompatibilitat Major (CHM)

Els antígens cel·lulars es poden classificar en dos grups (Serre 1988), els complexos d'histocompatibilitat

INTRODUCCIÓ

major i menor; en aquest últim es reuneixen antígens no característics de l'individu, sinó del teixit o del òrgan, i no tenen doncs transcendència en els al.loempelts.

Els antígens del CHM es divideixen també en dos grups (Serre 1988):

- CHM I: els antígens d'aquest grup són glicoproteïnes de la membrana, presents en totes les cèl.lules nucleades. Tenen una gran varietat al.lèlica. Es codifiquen pel lloc del cromosoma. Són els HLA A, B i C.
- CHM II: els antígens estan constituïts per cadenes polipeptídiques glicosilades. Tenen també una gran variabilitat. No es troben en totes les cèl.lules, només en limfòcits B, limfòcits T activats, cèl.lules del sistema macrofàgic i precursors medul.lars sanguinis. Són els HLA DR, DP i DQ.

Aquest gran polimorfisme al.lèlic que existeix entre individus de la mateixa espècie fa que el CHM sigui una veritable "Tarja d'identitat" molecular.

Tant les molècules del CHM I com les del CHM II són capaces d'activar els limfòcits T (van Rood 1990) i ambdues es troben en els al.loemplats ossis (Horowitz 1991). L'estudi clínic més ampli en humans mostra que l'única correlació amb el fracàs de l'empelt es troba amb la incompatibilitat del CHM (Muscolo 1987).

INTRODUCCIÓ

1.5.2

Immunogenicitat de l'empelt

La immunogenicitat de l'empelt es pot originar tant en les cèl.lules, com en la matriu extracel.lular que sintetitzen.

* En la matriu extracel.lular, ja sigui òssia o cartilaginosa, es troben els glucosaminoglicans, que tenen antígens diferents en cada individu, però sobretot en diferents espècies, formant part del complex d'histocompatibilitat menor (Yablon 1982). Només tenen importància en el cas de xenoempelts i d'empelts vasculartizats. Nogensmenys, la matriu òssia calcificada evita la presència dels principals factors de la reacció immune (Burchardt 1983) mentre que la matriu òssia descalcificada sí que es immunogènica i necessita un tractament per al seu implant (Urist 1975).

* Els diversos tipus de cèl.lules que es troben en l'os:

- Les cèl.lules del moll de l'os són el principal desencadenant de l'activitat immunològica en empelts frescos (Burwell 1963, Esses 1981) i inclús pot originar, en condicions adequades, una resposta de l'implant envers el receptor (Cantor 1970). Les cèl.lules més immunogèniques són les precursoras de les línies sanguínies, que tenen a la seva superfície al.loantígens del CHM II, implicats directament en la

INTRODUCCIÓ

inducció i amplificació de la resposta immunològica. La reacció enfront de l'os esponjós és superior a la creada per l'empelt cortical i això pot ser conseqüència de la diferent proporció de moll d'os que presenten (Nisbet 1966).

- Els osteoblastes, osteoclastes i els seus precursors tenen antígens de superfície del CHM I (Gotfried 1985) i del CHM II (Skjodt 1990) i transplantats aïllats, són destruïts ràpidament pels limfòcits del receptor (Mosakewski 1966).

- Els condrocits aïllats de la seva matriu es comporten com els osteoblastes, però amb la matriu intacta resten protegits (Mosakewski 1966); si factors mecànics, o d'altre origen, alteren la integritat d'aquesta protecció, no es pot impedir la resposta immunitària (McKibbin 1978).

- Les cèl.lules endotelials dels elements vasculars són fortament immunogènics ja que tenen al.loantígens CHM II.

- Les cèl.lules passatgeres (Czitrom 1985) d'origen medul.lar que es troben en l'empelt pertanyen al llinatge de les cèl.lules dendrítiques i macròfags. Són semblants a les cèl.lules de Kupffer del fetge, cèl.lules de Langerhans de la pell i els oligodendrocits del cervell (Czitrom 1989). Tenen al.loantígens CHM II que estimulen els limfòcits T

INTRODUCCIÓ

col.laboradors.

Tots els elements cel.lulars i matricials presents en l'al.loempelt ossi fan pensar que aquest pot ser víctima d'un rebuig immunitari. A la pràctica, això només es produeix en el cas d'empelts vascularitzats, on els elements més actius conserven la seva viabilitat (Serre 1988).

1.5.3

Resposta del receptor

Existeix una doble resposta, cel.lular i humoral, i té les següents fases (Serre 1988):

* **Reconeixement:** La presència d'al.loantígens d'histocompatibilitat és reconeguda a la vegada de forma específica i inespecífica:

- de forma específica per limfòcits T citolítics (reconeixen antígens CHM I) (Korngold 1983), limfòcits T col.laboradors (específics per CHM II) (Sprent 1978) i limfòcits B productors d'anticossos (immunoglobulines de superfície) (Rodrigo 1976).
- de forma inespecífica per cèl.lules assassines i macròfags.

INTRODUCCIÓ

* Inducció de la resposta immune: El contacte entre les cèl.lules de l'empelt i els limfòcits T citolítics i col.laboradors desencadena l'alliberació en cascada de substàncies que activaran les cèl.lules responsables de la reacció immunològica:

- Via directa: Els limfòcits T citolítics en contacte amb al.loantígens del CHM I de l'empelt alliberen interferon gamma i factors d'estimulació dels macròfags.

- Via indirecta: Els macròfags fagociten les cèl.lules de l'empelt i el producte de la seva digestió es comporta com antigènic per als limfòcits T. Posteriorment, els macròfags alliberen l'interleucina I, capaç d'induir en el limfòcits T activats la síntesi dels receptors de membrana per a la interleucina II que s secretada pels limfòcits col.laboradors activats pel contacte antigènic.

* Amplificació de la resposta immune: La interleucina II té múltiples accions: afavoreix la proliferació de limfòcits citolítics; per un fenomen d'autoestimulació, la de limfòcits col.laboradors, induint-los al mateix temps a alliberar factor de creixement del limfòcits B; i posteriorment indueix els limfòcits col.laboradors a segregar factor diferenciador dels limfòcits B, convertint-los en plasmòcits capaços de produir

INTRODUCCIÓ

anticossos, que són específics per als antígens que han desencadenat la resposta.

La regulació del procés es realitza pels limfòcits T supressors que inhibeixen els limfòcits T col.laboradors, adaptant la resposta immunològica a la quantitat d'antígens.

* Fase efectiva de la resposta immunològica: La resposta és doble, cel.lular (limfòcits T citolítics) i humoral (anticossos sintetitzats pels limfòcits B), amb la participació del complement i macròfags.

1.5.4

Rebuig de l'empelt

1.5.4.1

Immunitat cel.lular

En principi, el rebuig és una resposta mediatitzada per les cèl.lules T citolítiques (Klein 1982). La seva acció és considerada com el mecanisme efector més important en el rebuig d'òrgans i teixits (Stevenson 1992). L'activació dels limfòcits T ve caracteritzada per la proliferació cel.lular i la secreció de citoquines; aquesta interacció és el primer punt crític desencadenant

INTRODUCCIÓ

de la cascada d'esdeveniments del rebuig (Von Boehmer 1990). En receptors d'al.loempets ossis frescos, pretractats amb sèrum antilimfocitari actiu enfront de les cèl.lules T, el comportament de l'implant és millor (Kliman 1981).

El mecanisme de la immunitat cel.lular ha estat indicat en el capítol de la resposta del receptor.

1.5.4.2

Immunitat humoral

Els al.loempelts ossis indueixen la secreció d'anticossos específics (Friedlaender 1983), sobretot en grans implants osteocondrals (Elves 1974, Bos 1983b, Stevenson 1987, Stevenson 1991); no gensmenys es desconeix si l'estimulació dels anticossos depèn de l'estructura i mida de l'empelt (Stevenson 1992).

La presència dels anticossos enfront els antígens del CHM en l'home és demostrada per Friedlaender (1984). Tot i que aquests anticossos es poden objectivar, la seva transcendència clínica és molt fosca (Stevenson 1992). La immunitat humoral té una gran importància en el rebuig d'òrgans, sobretot en les reaccions agudes, però no hi ha evidència que intervingui en la incorporació de l'al.loempelt ossi (Halloran 1990). El procés podria afectar els al.loempelts vascularitzats; els implants no

INTRODUCCIÓ

vascularitzats, en els quals el fracàs és degut a rebuig crònic, l'acció de la resposta mediatitzada per anticossos no és considerable (Stevenson 1992).

Quant als grups sanguinis, Knaepler (1990) troba un augment de la taxa d'anticossos enfront el sistema ABO sense traducció clínica, i no veu sensibilització del sistema Rh. Johnson (1985) descriu un cas d'immunització Rh en una pacient sense història de transfusions ni gestacions, i amb l'antecedent d'un al·loempelt de dos caps de fèmur Rh+ en un tumor de cèl·lules gegants del fèmur. Jensen (1987) descriu un segon cas d'immunització per al·loempelt ossi en una nena Rh- de 13 anys amb un quist ossi aneurismàtic que va rebre tres caps de fèmur de donants Rh+ i que als 6 mesos, al tenir un accident s'hi va detectar la presència d'anticossos amb un títol de 1:64 amb la tècnica de Coombs indirecta, sense haver tingut cap transfusió. Stassen (1993) en un estudi retrospectiu que inclou 30 pacients Rh- que han rebut al·loempelts ossis Rh+, no troba cap fenomen de sensibilització.

1.5.5

Modificació de la reacció immunitària

Els resultats dels al.loempelts ossis poden millorar per la histocompatibilitat entre donant i receptor, la immunosupressió del receptor, o bé, la disminució de la immunogenicitat de l'implant (Horowitz 1991).

1.5.5.1

Histocompatibilitat:

En diversos estudis es demostra que els al.loempelts s'incorporen més lentament i de manera incompleta en relació als autoempelts (Heiple 1963, Bonfiglio 1972, Burchardt 1983, Friedlaender 1987), i que tant la resposta cel.lular com humoral són estimulades en empelts no compatibles en gossos (Bos 1983a, Goldberg 1985, Stevenson 1991) i en rates (Bos 1983b, Gotfried 1987). Nogensmenys, la utilitat clínica de la determinació de la histocompatibilitat en humans només té importància en els casos d'al.loempelts frescos vascularitzats (Goldberg 1989), ja que els implants no vascularitzats no tenen cèl.lules viables, que són les dianes de la reacció immunològica (Stevenson 1992).

INTRODUCCIÓ

1.5.5.2

Immunosupressió del receptor:

1.5.5.2.1

- Corticosteroides: han estat els fàrmacs més utilitzats com a inhibidors del sistema limfocític i el seu mecanisme és per estabilització de les membranes cel.lulars evitant l'efecte nociu de la resposta immune (Jonsson 1975); també té un efecte inhibidor de la síntesi protèica. Utilitzat aïlladament, no s'ha mostrat efectiu per parar la resposta desencadenada pel sistema immunitari (Rodrigo 1983). Els efectes secundaris fan que no es puguin administrar per períodes llargs.

1.5.5.2.2

- Azatioprina: Reeves (1968) no troba millora significativa en l'implant d'al.loempelts vascularitzats. Burchardt (1977) mostra que en un 50% d'al.loempelts corticals frescos la incorporació és semblant als autoempelts, essent el resultat secundari a la sensibilitat del receptor al fàrmac i a la histocompatibilitat. Goldberg (1984) també indica un augment de la incorporació, però amb una taxa elevada de complicacions. Burchardt (1989) estableix que en el cas d'empelts liofilitzats, la

INTRODUCCIÓ

immunosupressió amb Azatioprina no afavoreix les característiques biomecàniques respecte als receptors no tractats.

1.5.5.2.3

- Ciclosporina A: facilita la supervivència osteocitària i l'activitat de remodelació endòstica i periòstica (Aebi 1985). Paskert (1987) no troba necessari realitzar pautes llargues de tractament, però Aebi (1987) mostra que el tractament curt evita el rebuig i que la terapèutica a llarg termini ofereix l'òptima conservació de les microanastomosis vasculares. En empelts articulars vascularitzats en rates, Muramatsu (1993) precisa tractament a llarg termini a dosis no tòxiques per a mantenir la funció de l'articulació. Tot i els estudis experimentals, la utilització de ciclosporina A com a immunosupressor temporal, no deixa de ser una possibilitat teòrica en al.loempelts ossis no vascularitzats (Rodrigo 1983).

1.5.5.2.4

- Ciclofosfamida: com a potent agent antilimfocitari, els seus efectes són leucopènia, sobretot dels limfòcits productors d'anticossos (Gerswhin 1974). En dosis inferiors a les que poden produir leucopènies importants, es mostra molt efectiva en les primeres

INTRODUCCIÓ

fases, en el control de la presència d'anticossos contra l'empelt, però l'activitat desapareix a les poques setmanes (Rodrigo 1983). Aebi (1989) obté una millor supervivència, qualitat i revascularització de l'empelt amb tractament prolongat.

1.5.5.2.5

- Citostàtics: s'han comportat en l'os normal disminuint el seu cicle fisiològic, sobretot l'activitat osteoblàstica (Friedlaender 1984b), per la qual cosa la seva utilització no està indicada.

1.5.5.2.6

- Sèrum antilimfocitari: l'ús de globulina anti-timocítica ha mostrat un efecte beneficiós associat a un programa immunosupressor en receptors de transplantaments renals (Chatterjee 1976).

1.5.5.2.7

- Inducció de tolerància: es tracta de disminuir únicament la part del sistema immune que respon en front d'un determinat antígen. Tot i que en transplantaments renals s'han observat millors resultats fent pretransfusions sanguínies repetides del mateix donant (Perkins 1977), en rates receptores

INTRODUCCIÓ

d'al.loempelts ossis no s'ha impedit l'aparició d'anticossos (Rodrigo 1983).

1.5.5.3

Modificació de la immunogenicitat de l'empelt

1.5.5.3.1

- Crioconservació: Stevenson (1991) demostra en dos grups de gossos, un amb histocompatibilitat i l'altre sense, en els quals s'implanta empelt fresc o congelat, que la immunogenicitat, valorada per la titulació d'anticossos de menor a més gran, és la següent: empelts congelats compatibles; en segon lloc i amb una resposta equivalent, empelts congelats no compatibles i frescos compatibles, i els més immunògens, els frescos no compatibles. Langer (1975) no troba evidència d'immunitat humoral en al.loempelts corticoesponjosos congelats en rates, tot i que hi apareix immunitat cel.lular. Friedlaender (1983b) indica que la congelació en al.loempelts ossis humans disminueix la immunogenicitat sense alteració de les propietats mecàniques inicials. Elves (1974) ho atribueix a la no viabilitat cel.lular, disminuint l'efecte si s'utilitzen crioprotectors. Tomford (1994), en un estudi amb al.loempelts massius congelats indica la

INTRODUCCIÓ

freqüent immunització dels receptors, però posa de manifest que aquesta resposta no inhibeix la incorporació, i apareix l'estimulació dels limfòcits T en el postoperatori precoç.

1.5.5.3.2

- Liofilització: aquest mètode de conservació disminueix encara més que la congelació la immunogenicitat de l'empelt (Friedlaender 1984). El mecanisme és el mateix que el de la congelació (Elves 1974), però s'hi afegeix el fet que hi ha canvis físics en les membranes cel.lulars que modifiquen la presentació del antigens (Friedlaender 1984).

1.5.5.3.3

- Irradiació: per damunt de 20.000 grays, la irradiació augmenta la solubilitat del col.lagen i dels glucosaminoglicans, desnaturalitza les proteïnes, i destrueix la xarxa fibrilar de la matriu extracel.lular (Bright 1983). Es troba una milloria de la incorporació dels empelts frescos irradiats de forma paral.lela a la disminució de la immunogenicitat de l'implant (Pellet 1983).

INTRODUCCIÓ

2

MÈTODES DE CONSERVACIÓ

Una de les funcions dels bancs de teixits n'és la conservació garantint la seva qualitat fins al moment de l'implant (EATB 1994). Considerant el teixit ossi com una trama orgànica (col.làgena) i mineral (hidroxiapatita) on s'allotgen les cèl.lules, quan l'al.loempelt és lliure (això vol dir no vascularitzat per anastomosi), les cèl.lules moren després de l'obtenció, si no s'utilitza cap mètode de preservació. En principi, és indispensable conservar les trames orgànica i mineral, que assegurin l'estabilitat mecànica i la guia per a la rehabilitació per part del receptor (Hernigou 1988). El component mineral es conserva en totes les condicions, i no comporta doncs cap problema; el component orgànic, constituït essencialment per col.làgena, es degrada per l'acció de les col.lagenases en el post-mortem. Així doncs, els diferents mètodes de conservació tenen com a objectiu evitar la degradació de la col.làgena (Hernigou 1988).

INTRODUCCIÓ

2.1

CONSERVACIÓ PER FRED. CONGELACIÓ.

La disminució de temperatura és el mètode més senzill d'alentir l'activitat enzimàtica de les col.lagenases i altres proteases (Tomford 1993c). Ollier (1967), potser de forma empírica, ja realitzava la conservació dels seus empelts a -2° . Inclan (1942) publica una sèrie de 42 al.loempelts conservats a -2° en bosses de sang citratada. Wilson (1947) introdueix la baixa-congelació i fixa una durada per a cada procediment. Posteriorment els diferents estàndards i recomanacions de les associacions de bancs de teixits (AATB 1992, ARCTS 1994, EATB 1992b, GESTO 1991), així com les llargues sèries clíniques (Mankin 1992, Malinin 1989) confirmen les bondats de la baixa congelació com a mètode de conservació. L'activitat de la col.lagenasa no és totalment suprimida fins a unes temperatures entre -70° i -80° (Friedlaender 1987); tot i així, es considera que fins a -20° és suficient per a una conservació inferior als 6 mesos, i -70° fins a 5 anys, la congelació en nitrògen líquid a -196° permet el manteniment indefinit (Czitrom 1993). La temperatura de conservació no té influència per ella mateixa en la rehabilitació de l'empelt després de l'implant (Allal 1987). La conservació pel fred no té cap acció sobre una eventual contaminació bacteriològica, perquè la majoria de gèrmens

INTRODUCCIÓ

i virus poden subsistir a aquestes temperatures (Hernigou 1988).

Diversos autors (Langer 1975, Friedlaender 1983b, Stevenson 1991) han indicat que la congelació disminueix la immunogenicitat dels al·loempelts i Elves (1974) l'atribueix a la no viabilitat cel·lular, de la qual disminueix l'efecte si s'utilitzen crioprotectors.

Qualsevol que sigui el mètode de congelació, aquesta es produeix en quatre fases (Ehram 1987):

- * Refredament abans de la congelació.
- * Sobrefusió.
- * Cristalització i congelació.
- * Refredament després de la congelació.

En el procés del refredament lent (1 a 5 C° per minut), que és l'habitual dels sistemes biològics s'observa (Ehram 1987):

* En el medi extracel·lular, la formació de gel, que implica

- disminució de la fracció líquida
- augment de la concentració de soluts

* En les cèl·lules

- sortida de l'aigua intracel·lular
- augment de la concentració salina
- disminució del volum cel·lular per contracció fins arribar al volum crític mínim.

En el procés de refredament ràpid, les lesions

INTRODUCCIÓ

cel.lulars són degudes a la formació de gel intracel.lular. En tots dos procediments es produeix un perjudici cel.lular, així doncs, si se'n vol mantenir la viabilitat és necessari l'ús de crioprotectors.

2.1.1

Criopreservació

La preservació de teixits vius per al seu transplament, ha adquirit aviat importància pel seu interès clínic; l'èxit obtingut amb la sang, semen, còrnies, vàlvules cardíques, pell, etc., ha fet que en cirurgia de l'aparell locomotor s'investigués la preservació del cartílag articular (Tomford 1983a). Els condrocits viables són imprescindibles per al manteniment del cartílag hialí; el cartílag articular no viable és substituït per fibrocartílag, que té una capacitat funcional limitada per a articulacions de càrrega (Friedlaender 1981). El cartílag intacte tractat amb criopreservant i congelat a -80° només obté un 10% de supervivència després de la congelació i descongelació; si la congelació es realitza amb un programa de velocitat establert, la viabilitat pot arribar al 40%-50% (Tomford 1984). Donat que la criopreservació permet la destrucció de part dels condrocits, produeix una disminució parcial

INTRODUCCIÓ

de la immunogenicitat de l'empelt (Stevenson 1989).

Al repassar els crioprotectors, la majoria son alcohols, i tenen una gran miscibilitat amb l'aigua, formant ponts d'hidrògen amb ella (Larèse 1987). Els crioprotectors de baix pes molecular (per davall de 400) es denominen agents penetrants, ja que tenen la possibilitat d'entrar a la cèl.lula; aquests són el metanol (PM 32), l'etanol (PM 46), l'etilen glicol (PM 62), l'1-2-isopropanediol (PM 76), el glicerol (PM 92) i el dimetil-sulfòxid (DMSO) (PM 78); dels d'alt pes molecular, o no penetrants, podem citar la polivinilpirrolidona (PM 40.000) i el midó (PM 97.000) (Larèse 1987). Un factor important del crioprotector n'és la toxicitat, que depèn de la concentració, de la tonicitat del medi, i de la forma de contacte amb les cèl.lules. Les funcions dels crioprotectors són (Larèse 1987):

- * Evitar que la cèl.lula arribi al volum mínim crític, mitjançant la reducció del xoc osmòtic de la cristallització. El crioprotector, en unir-se a les molècules d'aigua provoca que part d'elles siguin incongelables.

- * Reduir els riscos de cristallització intracel.lular disminuint el volum cel.lular i augmentant la viscositat del citoplasma.

- * Modificar la naturalesa del gel, fer que la seva estructura sigui menys espinosa i reduir les lesions

INTRODUCCIÓ

mecàniques sobre les membranes cel·lulars.

* Evitar les hiperconcentracions salines intracel·lulars.

El crioprotector més utilitzat per a conservació de condrocits és el DMSO a la concentració del 10% (Amillo 1989) i forma els ponts d'unió amb el grup S=O (Larèse 1987).

2.2

LIOFILITZACIÓ

Per a la degradació enzimàtica de la col·làgena és imprescindible la presència d'oxigen i d'aigua; així doncs, la liofilització permet la conservació per mitjà d'una deshidratació dels teixits congelant-los al buit; posteriorment els empelts es poden mantenir al buit o en un gas inert, sense oxigen, a temperatura ambient i per un llarg termini (Musclow 1992). Tot i que els principis de la liofilització eren coneguts a començament de segle, la seva primera aplicació clínica en preservació d'empelts ossis no ha estat fins molt més tard (Flosdorf 1952) al Banc de Teixits de la U.S.Navy.

En la liofilització, la deshidratació es produeix al separar l'aigua del gel sense fondre'l; l'aigua cristalitzada es converteix en vapor, sense passar al

INTRODUCCIÓ

estadi líquid natural (Malinin 1983).

El procés de la liofilització produeix la necrosi cel.lular, i per tant, la disminució de la immunogenicitat de l'empelt, com en la congelació, però s'hi afegeix el fet que hi ha canvis físics en les membranes cel.lulars que modifiquen la presentació del antigens (Friedlaender 1984).

La utilització aïllada de la liofilització, sense cap mètode d'obtenció quirúrgica estèril o d'esterilització secundària, permet la resistència a la deshidratació de les espores (Hernigou 1988), i el creixement del virus de la SIDA (Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida) (Buck 1990).

La liofilització altera l'estructura òssia, i per tant les seves característiques mecàniques fins al punt que hi ha autors que limiten les seves indicacions al farciment de cavitats (Poitout 1985).

Delloye (1987) afegeix autoempelt procedent de cresta iliaca i indica que la rehidratació de l'empelt amb moll d'os autòleg facilita la seva incorporació.

Zasacki (1991) indica que l'al.loempelt liofilitzat no s'ha d'utilitzar en casos en què sigui necessària l'osteoinducció de l'empelt.

INTRODUCCIÓ

2.3

MODIFICACIÓ DE LA TRAMA ORGÀNICA

Abans hem indicat que els diferents mètodes de conservació tenen com a objectiu evitar la degradació de la col.làgena (Hernigou 1988); així doncs, Urist (1975) modifica la trama orgànica per un procediment d'extracció enzimàtica de la col.làgena, disminueix el poder antigènic de l'empelt i conserva les proteïnes osteoinductores.

2.4

CONSERVACIÓ PER MÈTODES QUÍMICS

Ghisellini (1989) presenta el mètode per conservar al.loempelts ossis amb el producte 2-(etil 1-mercuro-mercapto)-5-benzoxazol-carbonat-sòdic que es comercialitza amb el nom de Cialit; és una pols blanca que carbonitza quan s'escalfa sense fondre's; s'utilitza dissolt en aigua bidestilada a diferents dilucions. Els segments ossis es conserven en contenidors hermètics de vidre en solució de Cialit (1:5000) a 4° i sense llum durant 15 dies, i es pot canviar la solució cada 15-20 dies amb un límit d'un any. Segons els autors es tracta d'un procediment molt senzill, barat i segur des dels aspectes immunològic i bacteriològic.

INTRODUCCIÓ

3

TRANSMISSIÓ DE MALALTIES

La principal missió d'un banc de teixits és garantir-ne la qualitat des del moment de l'obtenció fins al moment en què són utilitzats com a al·loempelt, assegurant un tractament efectiu amb la màxima seguretat per al receptor (EATB 1994). Tot donant d'al·loempelts ossis ha d'ésser investigat exhaustivament a fi d'evitar qualsevol transmissió de malalties (Tomford 1987, 1993b). El problema més freqüent són els processos infecciosos, aguts i crònics, hemocultius positius o ferides infectades (Tomford 1981, Hernigou 1991); els quadres vírics són també una contraindicació, s'inclouen alteracions neurològiques, neoplàsies, hepatitis i SIDA; un altre factor a tenir present són les patologies que afecten l'os com ara l'artritis reumatoide, malalties metabòliques o tractaments amb corticoides i altres fàrmacs amb toxicitat coneguda per a l'os (Amillo 1992).

Dodd (1992) quantifica el risc de transmissió per unitat de transfusió sanguínia:

per a la SIDA de 1/225.000

per a l'hepatitis B de 1/200.000

per a l'hepatitis C de 1/3.300

Per altra banda indica com a punts bàsics per a evitar la transmissió de malalties la realització d'un estricte

INTRODUCCIÓ

control mèdic i conductual dels donants, detecció analítica de processos infecciosos, aplicació de mètodes d'inactivació dels virus, i la indicació de les transfusions únicament quan sigui fisiològicament necessària.

3.1

TRANSMISSIÓ DE LA SIDA

La infecció pel virus de la SIDA es considera fatal en el 100 % del casos (Czitrom 1993). Hernigou (1992) determina en la població francesa que una de cada 182 persones pot ser seropositiva, i que una de cada 3.519 és seronegativa però contaminada i amb possibilitats de transmissió. No és coneguda la prevalença de portadors de la SIDA en donants d'os o altres teixits musculoesquelètics, però la possibilitat de transmissió aplicant tots els criteris d'exclusió (selecció de donants descartant grups de risc, autòpsia amb estudi de ganglis limfàtics, determinació d'antígen del virus de la SIDA i seguiment de receptors d'altres òrgans) s'estima d'un per 1.667.600 al.loempelts ossis (Buck 1989). Buck (1990) demostra que els empelts ossis i els tendons poden transmetre el virus de la SIDA, que la congelació redueix en alguns casos la capacitat per a cultivar virus, i que els rentats i la liofilització no l'inactiven.

INTRODUCCIÓ

El mètode més utilitzat per a l'avaluació dels portadors del virus de la SIDA és la determinació dels anticossos (Czitrom 1993); aquest càlcul té una alta sensibilitat (0,01 % de falsos negatius), però amb una baixa especificitat (50 %). El problema que ocasiona aquest paràmetre és el període "finestra" que va des de la infecció fins a la seroconversió; aquest període pot durar fins a tres anys (Imagawa 1989). El test "western blood" té una millor especificitat i permet confirmar com a positiu el test d'anticossos. El cultiu dels virus és una tècnica molt costosa i amb sensibilitat variable; la determinació antigènica té baixa sensibilitat i alta especificitat. La reacció de la polimerassa en cadena (PCR) (Eisenstein 1990) determina l'ADN del virus i permet una sensibilitat i especificitat del 100%; actualment ja hi ha bancs que la utilitzen rutinàriament (Winkler 1993).

Hi ha hagut un cas de transmissió de la SIDA previ a la determinació rutinària (CDC 1988); posteriorment s'ha publicat (Simonds 1992) un cas de transmissió d'un donant multiorgànic seronegatiu en període "finestra" a diversos receptors: els quatre receptors d'òrgans (cor, fetge i els dos ronyons) van ser infectats, de tres receptors d'os congelat, tots tres han fet la seroconversió; en canvi, el receptor d'un segment de diàfisi femoral que va ser fresada i per tant sense moll d'os, no; els receptors d'os liofilitzat, parts toves liofilitzades, teixits

INTRODUCCIÓ

liofilitzats i irradiats, i còrnies són, probablement de forma definitiva, seronegatiu. Aquest cas ha iniciat les discussions sobre la regulació del període "finestra" i dels sistemes d'inactivació del virus.

Teixits o òrgans	Receptors	Receptors identificats	Estudi serològic	Serologia +
Òrgans frescos	4	4	4	4
Os congelat	3	3	3	3
Os sense moll congelat	1	1	1	0
Os liofilitzat i etanol	38	30	25	0
Parts toves liofil.	4	3	3	0
Duramare liof.+irrad.	6	5	3	0
Còrnies fresques	2	2	2	0
TOTAL	58	48	41	7

Quadre 1. Transmissió del virus de la SIDA en període de seronegativitat (Simonds 1992)

Tot i que és excepcional, la transmissió del virus de la SIDA en període de seronegativitat dels anticossos es pot produir (Quadre 1) (Simonds 1992), i fins i tot, hi ha l'evidència que aquesta és la fase més contagiosa (Asselmeier 1993). És important la pràctica de l'acurada selecció de donants, utilització de tècniques d'inactivació del virus, informació de la presència de transmissió en receptors d'òrgans, i la determinació dels antígens, per disminuir el risc d'infecció (Simonds 1992, Asselmeier 1993).

INTRODUCCIÓ

4

SELECCIÓ DE DONANTS

Un dels punts bàsics en el control de la qualitat de l'empelt és la correcta selecció del donant, per poder garantir les màximes possibilitats d'èxit per al receptor (Documento de consenso 1993).

4.1

TIPUS DE DONANT

Es poden considerar dos grans grups de donants de teixit osteotendinós: el donant viu i el donant cadàver (EAMST 1994); aquest últim tipus es pot subdividir en dos grups més: el donant en situació de mort cerebral i el donant tisular en situació de parada circulatòria (Quadre 2) (ONT 1993b).

donants - vius
- cadàvers - mort cerebral
- parada circulat.

Quadre 2. Tipus de donants

INTRODUCCIÓ

4.1.1

DONANTS VIUS

Dels donants vius es poden obtenir fragments ossis procedents de segments que es ressequen amb finalitat terapèutica (EAMST 1994). El tipus d'empelt que més freqüentment s'aconsegueix són els caps de fèmur procedents de pacients amb fractures subcapitals del fèmur en els quals el tractament és la substitució protèsica, i de pacients a qui per causa degenerativa es practica una artroplàstia d'anca; també es poden obtenir petits fragments ossis en osteotomies de ressecció. Els donants vius són la font habitual dels Bancs d'ossos quirúrgics (Czitrom 1993) o domèstics.

4.1.2

DONANTS CADÀVERS

Els donants cadàvers permeten l'obtenció de molts ossos i altres teixits com tendons, lligaments, meniscs, cartílags, etc.

Cal observar unes normes per a l'extracció i posterior reconstrucció per respecte al cos del donant i a la seva família, evitant mutilacions i fent els esforços necessaris per tal que el aspecte extern sigui refet amb la màxima fidelitat possible (Documento de consenso 1993,

INTRODUCCIÓ

EAMST 1994, EATB 1992b).

Els donants cadàvers es poden classificar en donants en situació de mort cerebral i en donants tissulars en situació de parada circulatòria; els primers permeten una obtenció multiorgànica, i es realitza en quiròfan, mentre que els segons només ofereixen teixits i es pot efectuar en quiròfan o en una altra sala adequada, havent-se de fer abans de 6 hores després de la mort o 24 hores si està refrigerat (ONT 1993b).

4.2

REQUISITS LEGALS

En cada país, per a l'obtenció de teixits, ja sigui de vius o de donants cadàvers s'han de seguir les lleis i regulacions nacionals (EATB 1994). A Espanya (ONT 1993b), respecte al donant viu s'ha de tenir present l'actual legislació en matèria de transplantament d'òrgans i teixits (Llei 30/1979, de 27 d'octubre, del Cap d'Estat, sobre extracció i transplantament d'òrgans; Reial Decret 426/1980, 22 de febrer, del Ministeri de Sanitat i Seguretat Social; Resolució de 27 de juny de 1980, de la Secretaria d'Estat per a la Sanitat, per la qual es desenvolupa el Reglament de la Llei de Transplantament d'Òrgans) que indica l'imprescindible consentiment per escrit del donant per a la utilització de la peça com a

INTRODUCCIÓ

al.loempelt i la realització de les determinacions analítiques necessàries per excloure malalties transmissibles, de tal manera que el teixit pugui ser implantat a una altra persona sense risc.

Per als donants en situació de mort cerebral són necessàries 2 condicions (ONT 1993b): (1) Certificat de defunció expedit segons l'article 10 del Reial Decret 426/1980 de 22 de febrer, del Ministeri de Sanitat i Seguretat Social "...serà subscript per tres metges, entre els quals figuraran un Neuròleg o Neurocirurgià i el Cap de Servei de la Unitat Mèdica corresponent o el seu substitut" (cap dels tres es veurà involucrat en els processos d'extracció-implant obtinguts). (2) Autorització del Jutge quan es tracti d'un cas judicial amb objecte de no obstaculitzar la possible instrucció del sumari. Tot i que segons l'article 5^a de la Llei 30/79, de 27 d'octubre, del Cap d'Estat, l'extracció d'òrgans o altres peces anatòmiques de morts es podrà realitzar amb finalitat terapèutica o científica, en el cas que aquests no haguessin deixat constància expressa de la seva oposició, és habitual que l'obtenció no es faci, si no hi ha autorització del donant o de la família.

En el cas dels donants tissulars en parada circulatòria (ONT 1993b): (1) Certificat habitual de defunció, i (2) Comprovació que no hi ha oposició expressa a la donació. En aquests casos segons contempla la primera

INTRODUCCIÓ

de les disposicions finals del Reial Decret 426/1980 de 22 de febrer del Ministeri de Sanitat i Seguretat Social, l'extracció es podrà realitzar "...sense demora i en el propi lloc de la mort".

En relació al receptor (ONT 1993b), El Reial Decret 426/1980 de 22 de febrer del Ministeri de Sanitat i Seguretat Social pel qual es desenvolupa la Llei sobre Extracció i Transplantament d'Òrgans (Capítol III - Art. 12 punt 4) indica: "Que el receptor expressi per escrit el seu consentiment per a la realització del trasplantament, empelt o implant, quan es tracti d'un adult jurídicament responsable, o pels seus representants legals, pares o tutors en cas de pacients amb dèficit mental o menors d'edat" i que "En cap cas s'exigirà al receptor res pel òrgan transplantat, empeltat o implantat".

Quant a les determinacions serològiques, l'Ordre de 24 de juny de 1987, del Ministeri de Sanitat i Consum indica que les operacions d'obtenció d'un òrgan o peça anatòmica humana, incloses el moll d'os, còrnies, ossos, pell, vasos i cabells han d'ésser precedides per les corresponents proves de detecció de marcadors del virus de la immunodeficiència humana, com a mínim dels anticossos. El resultat positiu d'aquestes proves significa la impossibilitat per a transplantar, empeltar o implantar els òrgans o peces anatòmiques. Per altra banda, també s'ha de realitzar el corresponent estudi en el receptor.

INTRODUCCIÓ

4.3

DIAGNÒSTIC NEUROLÒGIC DE LA MORT CEREBRAL (DICTAMEN CANDANCHÚ)

Al no estar regulada a Espanya l'aplicació dels criteris de diagnòstic neurològic de la mort cerebral, la Societat Espanyola de Neurologia va crear un comitè el 6 de febrer de 1993 que va elaborar un Dictamen per que pugui ser utilitzat amb caràcter general en tot centre hospitalari, independentment del destí del donant o dels seus òrgans (Dictamen Candanchú 1993):

A. La mort d'un individu està determinada pel cessament total i irreversible de l'activitat cerebral.

B. El cessament total i irreversible de l'activitat cerebral, és en la gran majoria de casos, conseqüència d'una aturada cardiocirculatòria prèvia. Aquesta és la forma habitual de morir. Quan no s'han pres o bé han fracassat les mesures de reanimació, el diagnòstic i la certificació legal de mort no pot crear problemes ni confusió.

C. Pel contrari, quan les mesures de reanimació aconseguixen recuperar l'activitat cardíaca críticament amenaçada, però el cervell queda absoluta i totalment lesionat o bé el cessament irreversible de l'activitat cerebral es produeix per una agressió

INTRODUCCIÓ

primitiva al cervell, es pot donar la situació artificial en què persisteixen, gràcies a les mesures de reanimació externa, activitats cardiocirculatòries i de ventilació pulmonar. El manteniment instrumental de funcions dóna una aparença externa de vida. A l'estar el cervell lesionat irreversible i globalment, l'individu s'ha de considerar mort a tots els efectes mèdics i legals. S'ha d'equiparar, per tant, el concepte i el moment de "mort del cervell" amb el de mort de l'individu.

D. Els criteris neurològics que defineixen la mort d'una persona són els següents:

* 1.- És condició prèvia imperativa conèixer la causa de la lesió mortal, demostrar-la mitjançant exàmens adequats, i ser de naturalesa destructiva per al teixit cerebral (hemorràgia, traumatisme, tumor, infart, anòxia-isquèmia o encefalitis).

* 2.- En conseqüència, queda exclosa la possibilitat de fer un diagnòstic de mort en el cas de pacients en coma d'origen desconegut, de causa tòxica o medicamentosa, estat d'hipertèrmia o xoc cardiocirculatori previs al coma. En nens de menys de 2 anys, els criteris neurològics de mort requereixen una altra cautela.

* 3.- Han d'estar presents tots i cada un dels signes que s'indiquen a continuació en l'examen neurològic

INTRODUCCIÓ

que es realitza al menys 6 hores després del moment de produir-se l'agressió cerebral responsable de la lesió. S'ha de constatar la persistència d'aquests signes durant 30 minuts:

- a. Coma absolut amb hipotonia completa. Absència de tota reactivitat motora o vegetativa al dolor aplicat sobre un nervi del territori craneal. Els estímuls dolorosos aplicats en les extremitats o en el tronc poden produir reflexos espinals.

- b. Apnea persistent després d'una prova de desconexió durant 10 minuts de l'aparell de ventilació artificial i amb oxigenació passiva a través d'un tub endotraqueal (6-12 litres/minut). Per obviar l'apnea post-hiperventilació i evitar la hipòxia, és convenient utilitzar una mescla de CO₂ al 5 % i oxigen al 95 % durant 5 minuts abans de la prova d'apnea. Si es pot medir, la PaCO₂ inicial abans de la prova d'apnea ha de ser propera a 40 mmHg i la final superior a 60 mmHg.

- c. Pupil·les intermèdies amb absència del reflex fotomotor i dels altres reflexos del tronc cerebral (òculo-cefàlic, òculo-vestibular, corneal, cílio-espinal i tussígen), explorats segons l'art establert. Absència de resposta cardíaca a la injecció intravenosa de 2 mg d'atropina.

* 4.- El termini de temps mínim que ha de transcórrer

INTRODUCCIÓ

entre l'inici de l'agressió cerebral i el diagnòstic de la mort es recomana que sigui de 6 hores, però es pot reduir en cada cas concret.

* 5.- Addicionalment es poden utilitzar criteris instrumentals. Per exemple, el registre d'un traçat isoelectric de 30 minuts en l'EEG o l'absència de circulació cerebral comprovada per angiografia convencional o isotòpica, per Doppler transcranial o angiografia carotídea de Resonància Magnètica.

E. En aquests casos, la interrupció de tota assistència mèdica es pot realitzar per la certesa que s'està ajudant un cadàver, sense que puguin entrar en consideració motius ètics de cap tipus. La supressió de tot tipus de manteniment artificial de funcions està justificada després de la signatura del certificat de defunció: no es pot interpretar, doncs, que l'individu mor com a conseqüència de la retirada de la reanimació, sinó justament a l'inrevés, s'interromp l'assistència reanimadora perquè l'individu és mort.

INTRODUCCIÓ

4.4

CRITERIS D'EXCLUSIÓ

Els criteris que actualment existeixen a Espanya i Europa (EAMST 1994, EATB 1992b, ONT 1993b), indiquen que el primer contacte davant d'un possible donant, viu o cadàver, és una revisió minuciosa de la seva història clínica per excloure aquells que tenen possibilitats de transmissió de malaltia o un teixit de qualitat inadequada:

- * Donants amb antecedents neoplàsics amb excepció de tumors endocranials que manquen de metàstasi a distància i epitelïomes bassocel.lulars.
- * Donants amb història clínica d'hepatitis vírica, SIDA, tuberculosi activa, lúes no tractada, i pacients amb septicèmia, infecció vírica o micosi activa.
- * Donants amb risc per la infecció pel virus de la SIDA:
 - Evidència clínica d'infecció (Pèrdua de pes sense motiu, suors nocturnes, signes de sarcoma de Kaposi, adenopaties de més d'un mes de durada, punts blancs o taques a la boca, febre de més de 10 dies, diarrea i tos persistent).
 - Homes amb relacions homosexuals posteriors a l'any 1977.
 - Homes i dones dins del món de la prostitució a partir de l'any 1977 i les persones que hi ha tingut

INTRODUCCIÓ

relacions heterosexuals en els últims 6 mesos.

- Addictes a drogues per via parenteral antics i actuals.

- Immigrants de regions on l'activitat heterosexual té un paper important en la transmissió de la SIDA com Haití i Àfrica Central.

- Hemofílics que han rebut factors de coagulació.

- Tatuatges o acupuntura en un interval inferior a un any.

- Transfusions sanguínies en un interval inferior als 3 mesos

- Qualsevol persona que hagi tingut relacions sexuals amb una altra inclosa en els grups anteriors.

* Donants diagnosticats d'alguna malaltia immunològica o col·lagenopatia.

* Donants diabètics insulino-depenents, excepte si no hi ha repercussió visceral

* Donants que han rebut tractaments prolongats amb esteroides o altres substàncies conegudes com a tòxiques per al teixit ossi.

* Malalties degeneratives del sistema nerviós central, incloent-hi la demència.

* Tractaments amb derivats d'hormones hipofisàries.

* Els donants que presentin una zona traumatitzada amb solució de continuïtat cutània, s'han de descartar els ossos veïns a la regió lesionada.

INTRODUCCIÓ

* És recomanable que els donants per a al·loempelts osteocondrals tinguin edat inferior als 35 anys per obtenir una millor qualitat i viabilitat del cartílag.

4.5

DETERMINACIONS DE LABORATORI

A la qüestió de quantes determinacions s'han de realitzar, la resposta és evasiva (Musclow 1992). Nogensmenys, existeixen uns "mínims" serològics (AATB 1992, EAMST 1994, EATB 1992b, ONT 1993b) que han d'incloure:

- Anticossos per al virus de la SIDA
- Antígen de superfície de la Hepatitis B
- Anticossos per al virus de la Hepatitis C
- Serologia luètica

La detecció de la serologia luètica té com a objectiu el descartar donants de risc de transmissió de la SIDA.

Amb tot, és recomanable també la valoració de (AATB 1992, EAMST 1994, EATB 1992b, ONT 1993b):

- Anticossos per al virus de la SIDA als 3-6 mesos
- Antígen dels virus de la SIDA
- Serologia per al virus de la leucèmia humana de cèl.lules T (HTLV 1 i 2) en zones endèmiques
- Serologia per al Citomegalovirus (CMV)

INTRODUCCIÓ

El motiu de l'estudi de la serologia per al CMV, no és per a excloure el donant, ja que es tracta d'una infecció amb una prevalença molt alta en la població general, sinó perquè un segment ossi provinent d'un donant CMV + no s'hauria d'utilitzar en un receptor immunodeprimit com pot ser en cirurgia tumoral en la qual s'associa quimioteràpia o radioteràpia.

Altres determinacions analítiques a realitzar són (AATB 1992, EAMST 1994, EATB 1992b, ARCTS 1994, ONT 1993b):

- Grup sanguini i Rh
- Hemocultius i cultius del teixits obtinguts
- Bioquímica sanguínia (calç, fòsfor, fosfatases alcalines, enzims hepàtics)
- Gonadotrofina coriònica humana
- Histopatologia de ganglis limfàtics

L'avaluació del grup Rh té com a finalitat evitar la sensibilització de receptors Rh- (Jonhson 1985, Jensen 1987), principalment en nenes i dones en edat de procreació. L'estudi microbiològic és imprescindible com a control de qualitat, si no es realitza un mètode d'esterilització secundària. La valoració de la bioquímica, gonadotrofina i histopatologia es realitza per descartar patologia del metabolisme ossi, alteracions hepàtiques, neoplàsies i malalties limfàtiques.

INTRODUCCIÓ

4.6

VALORACIÓ ÈTICO-RELIGIOSA DE LA DONACIÓ

Sense entrar en la profunditat dels conflictes ètics de la donació d'òrgans i teixits, només esmentarem quins són els possibles punts de debat (Documento de Consenso 1993, EATB 1994).

* El diagnòstic de la mort del donant cadàver. La descripció de mort cerebral és equivalent en tots els efectes científics, legals i ètics al de la mort definida tradicionalment.

* El consentiment del donant cadàver. Existeixen dos opcions per al consentiment de ser donant post-mortem:

- Consentiment exprés: suposa la definició en vida del potencial donant de la seva voluntat positiva. Aquesta definició de voluntat, segons els països, ha de ser feta per escrit o senzillament expressada verbalment. Es realitza, per exemple, als Estats Units de l'Amèrica del Nord.

- Consentiment presumpte: Implica la suposició que si el potencial donant no s'ha definit en vida en contra de la donació, està a favor de la mateixa. Es realitza a Àustria.

Cap de les dues definicions s'aplica estrictament. En la pràctica s'utilitza una forma combinada. L'autorització familiar és necessària, ja que, mitjançant les persones

INTRODUCCIÓ

propres que coneixien el possible donant, es pot saber quina era la seva opinió respecte a la donació.

* El fet del comerç d'òrgans i teixits, donada la manca dels mateixos. No hi ha d'haver ni compra ni venda d'òrgans i teixits humans, s'ha de prohibir la publicitat sobre la necessitat i la disponibilitat d'òrgans amb finalitat d'oferir o demanar preu. Nogensmenys, el Banc de teixits ha de cobrir les despeses de salaris, procediments i manteniment.

* El respecte pel cos humà. La idea de mutilació és difícil d'acceptar per la població i el cos del donant pot representar per a la seva família, la última memòria del mateix. S'han de fer tots els esforços necessaris per que l'aspecte extern sigui reconstruït amb la màxima fidelitat possible.

* La informació als receptors. Els pacients beneficiaris d'un possible transplantament, empelt o implant han de ser informats de totes les possibles terapèutiques, riscos i complicacions. Així mateix, han de manifestar la seva acceptació expressa per escrit de la intervenció.

* La distribució dels òrgans i teixits. Els criteris de distribució han de ser públics i susceptibles de ser verificats. El repartiment s'ha de regir pels principis de la justícia distributiva i de l'equitat.

* Anonimat i confidencialitat. S'ha de respectar l'anonimat, tant del donant com del receptor, així com la

INTRODUCCIÓ

confidencialitat de les seves dades mèdiques.

L'Església Catòlica, com a representant majoritària al nostre país, no manté reserves sobre la medicina del transplantament (Elizari 1993), sinó que l'acull com una excel·lent aportació en favor de la humanitat. La defensa de la persona i la solidaritat constitueixen dos eixos bàsics sobre els qual s'ha d'edificar una pàgina humana més brillant en la història dels transplantaments.

OBTENCIÓ QUIRÚRGICA ESTÈRIL I MÈTODES D'ESTERILITZACIÓ

Ja hem indicat prèviament que la principal missió d'un banc de teixits és garantir la qualitat d'aquests des de l'obtenció fins al moment en què són utilitzats com a al.loempelt, assegurant un tractament efectiu amb la màxima seguretat per al receptor (EATB 1994); havent pràcticament descartat fins ara, amb l'acurada selecció del donant, la possibilitat de transmissió de malalties, s'ha de seguir mantenint els controls per assegurar que al final del procés, l'al.loempelt es troba en adequades condicions per a ser implantat.

L'extracció es pot realitzar seguint mesures d'esterilitat o bé sense; en aquest cas serà necessari utilitzar una adequada esterilització secundària (EAMST 1994). L'esterilització dels teixits musculo-esquelètics no és un substitut per a la rigurosa selecció, tot i que pot ser un mètode addicional de seguretat (Czitrom 1993).

Desmitificant els mètodes d'esterilització, Presnal (1993), en un estudi realitzat en 50 empelts ossis que van caure a terra, no troba cap cultiu positiu en els controls realitzats. Per altra banda, Tomford (1990), en un estudi retrospectiu de 324 empelts, en el qual investiga les causes de les infeccions clíniques dels implants, indica que aquestes són difícils de determinar, però que la

INTRODUCCIÓ

contaminació de l'empelt probablement no és un factor significatiu en la majoria de pacients, i en canvi sí que ho és l'agressivitat de la intervenció.

Els percentatges d'infeccions clíniques de diferents sèries són el 0 % (Head 1987), 1'3 % (Loty 1988 <empelts irradiats>), 4'6 % (Mnaymeh 1985), 6'7 % (Gitelis 1988), 6'8 % (Allan 1991 i Gross 1985), 8'3 % (Makley 1985 i Loty 1988 <empelts no irradiats>), 11'1 % (Dick 1985), i 14'5 % (Mankin 1983).

5.1

OBTENCIÓ QUIRÚRGICA ESTÈRIL

Si l'obtenció de l'al.loempelt ossi es realitza en el transcurs d'una intervenció quirúrgica, com pot ser un cap de fèmur procedent d'una artroplastia d'anca, si les condicions són de perfecta esterilitat, s'ha d'esperar que aquesta es mantingui durant tot el procediment de conservació (Amillo 1989). Quan el donant és un cadàver, es procedeix d'igual manera en l'àrea quirúrgica i seguint els mateixos patrons d'esterilitat i les tècniques quirúrgiques pròpies de la cirurgia de l'aparell locomotor (Ramón 1992), incloent-hi la neteja cutània prèvia, el rentat de mans i vestuari de l'equip quirúrgic, l'entallat, el moviment del personal auxiliar de quiròfan, i la tècnica operatoria acurada.

INTRODUCCIÓ

L'esterilitat de l'al·loempelt ha de ser monitoritzada, primerament amb el control dels hemocultius realitzats prèviament a l'extracció, i posteriorment per la realització de cultius per aerobis i anaerobis per a cada segment (ONT 1993). Si l'os obtingut s'ha de fragmentar en un segon temps s'haurà de realitzar un altre cultiu per a cada peça resultant. Així doncs, s'ha d'efectuar un control microbiològic en cada manipulació.

Aquest és el mètode més utilitzat al nostre país, i té com a inconvenient que s'han d'eliminar els segments contaminats si és que no es vol realitzar un dels sistemes d'esterilització secundària. Als Estats Units de l'Amèrica del Nord, l'any 1991, es va realitzar l'obtenció quirúrgica estèril sense esterilització secundària al 58'4 % dels empelts ossis obtinguts (Fortini 1992). El percentatge de peces òssies contaminades segons els diversos autors és del 6'6 % (Barrios 1994) fins al 54'9 % (Veen 1994), amb un important predomini de cocus gram positius (Lord 1988, Tomford 1990, Chapman 1992, Ivory 1993, Barrios 1994, Veen 1994). La contaminació de l'empelt es produeix, en general, a l'hora de l'extracció, més que a causa d'infeccions del donant, si s'han seguit els criteris d'exclusió (Tomford 1990). La contaminació aèria, és perfectament possible, fins i tot en empelts obtinguts estèrilment en un quiròfan (Ritter, 1973). Veen (1994), en un estudi amb 80 donants i 857 empelts troba

INTRODUCCIÓ

com a factors significatius en la contaminació dels últims la causa de mort (traumàtics), els donants multiorgànics (respecte als no multiorgànics), el nombre de membres de l'equip d'extracció (més de 4), i els tendons d'Aquiles.

La taxa d'infeccions clíniques dels receptors amb l'obtenció quirúrgica estèril, és equiparable a la de la utilització d'autoempelt o pròtesis (Tomford 1981, 1990, Ivory 1993, Triantafyllou 1993).

5.1.1

CONTROL MICROBIOLÒGIC

El mètode de l'obtenció quirúrgica estèril implica una acurada monitorització microbiològica. El sistema més utilitzat per a realitzar els controls és mitjançant el cultiu de superfície de la peça òssia després de l'obtenció, i dels diferents segments després de la fragmentació (Malinin 1989, Tomford 1993c). Una altra possibilitat és el cultiu dels líquids de rentat dels empelts (Moreno 1993). També es pot cultivar un fragment de l'os. Veen (1994b), en un estudi que té com a patró el cultiu del propi empelt, només troba una sensibilitat del cultiu de superfície del 10% al 39% i un valor predictiu negatiu del 9% al 13% segons els subcultius realitzats.

INTRODUCCIÓ

5.2

MÈTODES D'ESTERILITZACIÓ SECUNDÀRIA

Els principis fonamentals per a la utilització dels diferents mètodes d'esterilització secundària dels al·loempelts ossis vénen marcats per (Prolo 1983):

- * la seva efectivitat a l'hora d'eliminar bactèries, virus i fongs.
- * transformacions que produeixen en el teixit esterilitzat, i que modifiquen característiques biomecàniques i immunològiques de l'empelt.
- * Possibilitat de deixar residus tòxics, tant de l'agent esterilitzant com de l'empelt.
- * Modificació de la resposta biològica del receptor.

La utilització de mètodes d'esterilització secundària permet que l'extracció dels empelts no sigui estèril i també la utilització de peces que, tot i haver estat obtingudes seguint tots els controls, tinguin un cultiu positiu (ONT 1993b).

5.2.1

IRRADIACIÓ

Els factors a tenir en compte davant de l'esterilització mitjançant la irradiació són (Turner

INTRODUCCIÓ

1956): tipus d'irradiació; dosi necessària per obtenir una completa i segura esterilització; tipus de contaminació present; tipus, mida, i condicionaments de l'empelt, incloent geometria, textura, hidratació, temperatura i estat d'emmagatzematge; tipus d'empaquetament; potencial de desenvolupament d'activació radioactiva; i efectes biològics i biomecànics sobre l'empelt.

Existeixen com a mínim sis tipus d'irradiació que poden ser utilitzats en esterilització dels teixit humà (Bright 1983): Raigs X, radiacions gamma, electrons, neutrons, protons i partícules alfa. Les seves característiques són (Quadre 3):

Font	Exposició	Penetració	Activació	Disponibilitat
Raigs X	1 any	molt bona	no	no
Radiació gamma	<1 dia	excel.lent	no	Cobalt 60
Electrons	<1 hora	5 cm	petita	acc. linear
Neutrons	setmanes	bona	molt gran	react. nuclear
Protons	setmanes	dolenta	gran	Cyclotron
Partic. alfa	setmanes	dolenta	moderada	Cyclotron

Quadre 3. Tipus d'irradiació i característiques (Bright 1983).

Com es veu en la quadre anterior cada tipus

INTRODUCCIÓ

d'irradiació presenta unes limitacions (Bright 1983). Els Raigs X permeten una bona esterilització, però el temps necessari per obtenir les dosis adequades és massa llarg. Les radiacions gamma són les més utilitzades i estan caracteritzades per una excel·lent penetració en l'os, però requereixen una exposició contínua de 12 a 24 hores per a l'esterilització completa. Els electrons poden oferir una esterilització en un període molt curt, però tenen poca penetrabilitat. Els neutrons causen activació radioactiva dels empelts. Els protons i les partícules alfa tenen molt poca capacitat de penetració.

L'efecte de les radiacions en les cèl·lules i bacteries pot ser degut a l'acció directa sobre les proteïnes nuclears que produeixen canvis letals al nucli, però generalment les partícules ionitzades divideixen l'aigua creant radicals lliures d'hidrogen i hidroxil que destrueixen les bacteries. Això fa que els empelts liofilitzats, a l'estar deshidratats requereixin dosis més altes de radiació per obtenir els mateixos efectes (Cook 1963).

Els raigs gamma procedents del Cobalt 60, són el mètode més utilitzat per la seva excel·lent penetrabilitat que permet una irradiació harmònica a l'interior dels segments ossis (Loty 1988 b, Forsell 1993).

La dosimetria ha d'ésser extremadament precisa per obtenir al centre de l'os la dosi mínima necessària sense

INTRODUCCIÓ

degradar a la resta per dosi massiva. Les radiacions ionitzants poden produir productes tòxics procedents de l'empaquetatge, motiu pel qual aquest ha d'ésser químicament inert. El risc d'escalfament és mínim si la irradiació es realitza en un contenidor amb neu carbònica (Loty 1988 b).

Actualment les dosificacions habituals que s'utilitzen són entre 1,5 i 3 Megarads (GESTO 1991, AATB 1992, ARCTS 1994, Czitrom 1993). A 2,5 Megarads (25.000 grays) es considera que totes les bactèries i fongs són destruïts (Fitch 1985). Pel que fa al virus de la SIDA, és inactivat dins de l'os, a nivell endomedul·lar, amb dosis de 2,5 Megarads (Hernigou 1992, Salai 1992, Tosello 1992). En al·loempelts tipus os-tendó rotulià-os procedents de donants seropositius, Fideler (1994), indica que com a mínim són necessàries dosis de 3 Megarads per negativitzar la reacció de la polimerasa en cadena. Els controls de qualitat es realitzen amb espores de bacillus subtilis, perquè es tracta d'una forma relativament radio-resistent (Bright 1983).

Els efectes sobre les propietats biomecàniques no deixen de tenir la seva importància. Komender (1976) troba una resistència a la torsió i la flexió del 90% del control amb una irradiació de 3 Megarads, que disminueixen al 70% i 80% respectivament si s'associa liofilització. Triantafyllou (1975) valora únicament la resistència a la

INTRODUCCIÓ

flexió, la qual és del 50-75% amb una irradiació de 3-4 Megarads i que amb liofilització és del 10-30%. Loty (1988b) mostra les proves de flexió després d'irradiació amb 2,7 Megarads amb uns resultats del 80 %. Quant a la immunogenicitat, per damunt de 2 Megarads la irradiació augmenta la solubilitat del col.lagen i dels glucosaminoglicans, desnaturalitza les proteïnes, i destrueix la xarxa fibrilar de la matriu extracel.lular (Bright 1983); es troba una milloria de la incorporació dels empelts frescos irradiats de forma paral.lela a la disminució de la immunogenicitat de l'implant (Pellet 1983). La capacitat osteoinductiva resta disminuïda (Brown 1982, Forsell 1993).

Actualment, la irradiació, juntament amb l'esterilització amb òxid d'etilè són els mètodes més utilitzats.

5.2.2

MÈTODES QUÍMICS

S'entén per antisèptic (Generalitat de Catalunya 1991) la substància química d'aplicació tòpica sobre els teixits que destrueix o inhibeix els microorganismes sense afectar sensiblement els teixits sobre els quals s'aplica.

Els procediments químics inclouen els alcohols,

INTRODUCCIÓ

derivats mercurials, amonis quaternaris, agents alquilants, derivats iodats, i antibiòtics (Prolo 1983, Amillo 1989).

El problema que plantegen la majoria dels mètodes químics és la penetrabilitat, sobretot en l'os cortical (Amillo 1989). Actualment els productes més utilitzats són l'òxid d'etilé (Czitrom 1993) i puntualment l'àcid paracètic (von Versen 1991b).

L'òxid d'etilè (Generalitat de Catalunya 1991) és un gas alquilant, bactericida d'alta potència, actiu enfront de bactèries grampositives i gramnegatives, micobactèries, virus i espores. Eastlund (1989) comprova que el virus de la SIDA col·locat en el canal medul·lar de diàfisis femorals humanes és inactiu després d'una exposició de 250 minuts a l'òxid d'etilè. Els inconvenients que presenta són la manca de seguretat per al personal en aparells que no posseeixen controls de temperatura, d'humitat, de temps i no són capaços de realitzar el buit; la presència de residus tòxics, per la qual cosa és imprescindible una correcta ventilació; produeix disminució de les propietats biomecàniques; i el fet que la FDA considera aquesta substància com a mutàgena (Generalitat de Catalunya 1991, Musclow 1992). Les dosis recomanades són 450 - 1500 mg/l, al 30 % - 60 % d'humitat, a 21° de temperatura (Czitrom 1993).

L'àcid paracètic és usat a Alemanya amb resultats

INTRODUCCIÓ

satisfactoris, tenint present la dificultat de penetració en materials porosos com l'os esponjós a causa de la barrera de gas del peròxid d'hidrogen resultant de l'acció del propi esterilitzant (von Versen 1991b).

Altres antisèptics com la clorhexidina o la iodo-povidona poden ser utilitzats com a sistemes coadjuvants en cas de contaminacions accidentals d'empelts ossis i tendinosos (Stuart 1994).

Les solucions antibiòtiques, també es poden utilitzar com a coadjuvants, tenint present la limitació del seu espectre bactericida (Amillo 1989).

5.2.3

CALOR

La calor, en forma d'ebullició o en l'autoclau és un dels mètodes inicialment utilitzats per a l'esterilització de l'os. Orell (1934) va ser el primer en utilitzar-la com a desinfectant al reimplantar os autòleg bullit procedent d'osteomielitis. Les primeres experiències amb al.loempelt bullit apareixen als anys cinquanta (Lloyd-Roberts 1952). Seipp (1991) reconeix que als 100° C les característiques biomecàniques i biològiques queden alterades negativament, però que l'autoclau a 80° C assegura la inactivació de les formes vegetatives de les bactèries, lues, malària i el

INTRODUCCIÓ

virus de la SIDA, sense una gran pèrdua de l'estabilitat mecànica ni de la capacitat de ser incorporat; el virus de la Hepatitis B, a causa de la seva resistència tèrmica, no queda inactivat a aquesta temperatura (Wagner 1993); A més, Massin (1992) indica que la incorporació, després de l'autoclau, és influenciada per una transformació fibrosa de l'empelt. La temperatura per damunt de 60° C coagula els teixits tous i disminueix la capacitat osteoinductiva (Prolo 1983, Kuhne 1992).

6

HISTÒRIA DELS EMPELTS OSSIS

6.1

* SANT COSME I SANT DAMIÀ

La utilització d'os aliè, no sembla que sigui una tècnica gaire recent, ja que diu la llegenda que els germans Sant Cosme i Sant Damià, patrons de la Medicina i la Cirurgia, que van morir al final del segon segle, van realitzar un miracle pòstum a Roma (de Voragine, 1967), al segle cinquè, on un sagristà de la Basílica construïda per a la seva veneració, tenia un tumor ossi a la cama que era



Fig. 1. Fragment del retaule de Sant Cosme i Sant Damià. Començat per Bernat Martorell i acabat pel seu deixeble Miquel Nadal. Segle XV. Catedral de Barcelona.

INTRODUCCIÓ

extremadament dolorós; una tarda, mentre pregava, va veure en somnis com Cosme i Damià l'operaven traient-li l'os patològic i substituint-lo pel d'una persona negra que s'havia mort el mateix dia (Fig. 1); quan el sagristà es va despertar, ja estava curat.

6.2

* JOB VAN MEEKEREN

Tornant a un aspecte més científic, Job van Meekeren (1668) es mereix una menció, ja que va publicar el primer procediment d'empelt ossi. Un soldat que presentava un defecte ossi cranial va ser reparat per la calota d'un gos; donat que el tractament va ser titllat de bàrbar, el soldat es va veure excomunicat; posteriorment i a fi de tornar a l'Església, demanà al cirurgià que li tragués l'empelt, cosa que no va poder ser possible donat que aquest ja era incorporat.

6.3

* L. OLLIER

El francès Ollier va publicar el 1867 el "Traité expérimental et clinique de la régénération des os", on demostra en conills i gossos que els autoempelts són viables, i que fragments ossis aïllats sense periosti poden sobreviure i créixer en condicions adequades.

INTRODUCCIÓ

6.4

* W. MACEWEN

Es deu a l'escocès MacEwen (1881), el primer al.loempelt ossi en humans. Un nen de 4 anys, amb una pandiafisiti del seu húmer, va precisar la ressecció de tot l'os necròtic; la substitució del defecte segmentari es va realitzar amb fragments ossis provinents de falques obtingudes de tíbies amb deformitats axials produïdes per raquitisme.

6.5

* A. BARTH, B.F. CURTIS

Va ser Barth (1893), alemany, el primer que va indicar que tot empelt ossi, independentment de l'origen que tingui, està destinat a morir, comportant-se, en definitiva, únicament com a suport de les cèl.lules del receptor. Va descriure la "schleichenden Ersatz": absorció del teixit necròtic de l'empelt, i neoformació d'os, que creix a dintre de l'implant a partir de l'os viu que l'envolta.

L'americà Curtis (1893), al mateix temps que Barth, afegeix que els canals de Havers faciliten avingudes per al creixement del teixit de granulació. Va iniciar el concepte del transplantament d'os a l'apuntar que l'os calcificat era, en el seu temps, el material més pràctic, mentre s'esperava l'ideal del futur: la inserció d'un

INTRODUCCIÓ

segment d'os viu, que farceixi completament la cavitat i segueixi vivint sense absorció.

6.6

* INICIS DEL SEGLE XX

Lexer (1908) publica la primera sèrie llarga d'al.loempelts osteocartilaginosos frescos, amb un control als 15 anys (Lexer 1925), i aconsegueix un 50% de bons resultats. Obtenia els empelts d'amputacions i cadàvers.

Phemister (1914), basat en els estudis de Barth (1893), descriu el terme "creeping substitution", per nosaltres "substitució lliscant", per definir com la neoformació òssia colonitza l'empelt.

No és fins que Albee (1915) escriu el seu llibre "Bone graft surgery", que el coneixement dels empelts ossis en cirurgia de l'aparell locomotor comença a fer-se important.

6.7

* ELS BANCS D'OSSOS

La difusió dels al.loempelts no es va realitzar fins que Inclan (1942) publica la primera gran sèrie utilitzant ossos conservats per a un període de fins dos mesos. La majoria de casos eren autoempelts, però també n'hi havia d'al.logènics. La conservació es realitzava entre 2 i 5 graus en bosses estèrils de sang citratada, per un període

INTRODUCCIÓ

de fins a 63 dies. Inclán és considerat el fundador del primer Banc d'ossos.

Wilson (1947) marca la necessitat de tenir uns controls i una metodologia adequats, i realitza una acurada selecció dels donants i controls microbiològics. Va fundar al 1946 el banc d'ossos de l'Hospital de Cirurgia Especial de Nova York, on obtingué empelts d'intervencions i els conservà per congelació a -27° .

A França, Andrè Sicard estableix al 1946 una "reserva d'empelts" a l'Hospital de Beaujon (Sicard 1954, Gerard 1987), que era en realitat un Banc d'ossos. L'obtenció es realitza al cadàver mitjançant mesures d'asèpsia, i la conservació per congelació inicial ràpida a -35° per a vèncer el punt crític de la cristallització, i posteriorment el manteniment a -18° que suprimeix l'activitat de les diastases.

El Banc Central de Teixits d'Alemanya és fundat l'any 1956, i s'estableix a la Facultat de Medicina de la Universitat Humboldt de Berlín. Fins aquest moment ha ofert més de 50.000 al.loempelts ossis per a més de 250 hospitals alemanys (von Versen 1991a).

El centre més important d'utilització dels al.loempelts segueix sent els Estats Units de l'Amèrica del Nord. Mankin inicia l'any 1971, a l'Hospital General de Massachussets, una llarga sèrie de resseccions tumorals amb substitució per empelts massius obtinguts de cadàvers

INTRODUCCIÓ

i congelats a -80° amb preservació del cartílag amb glicerol (Mankin 1983b); els seus resultats a llarg termini són bons en un 70% dels casos.

També als Estats Units, Malinin (1976), al Departament de Cirurgia Ortopèdica de la Facultat de Medicina de la Universitat de Miami, inicia una llarga sèrie de més de 900 al·loempelts massius, obtinguts de cadàvers i conservats en nitrògen líquid, a -150° , i realitza també en casos liofilització i preservació articular amb glicerol (Malinin 1989).

Altres bancs d'ossos importants d'aquesta època han estat els de Parrish (1966), Ottolenghi (1966), Imamaliyev (1969) i Volkov (1970).

A fi d'unificar criteris i crear unes normes, el Consell Musculoesquelètic de la Societat Americana de Bancs de Teixits (AATB) publica la primera guia el 1979 per als bancs de teixits musculoesquelètics. Aquest treball fa un recull dels coneixements científics sobre el tema, i les aplicacions clíniques, proposant uns mínims estàndards per aconseguir al·loempelts segurs i efectius. A partir d'aquest moment van aparèixer els petits bancs regionals i es va popularitzar aquesta tècnica. Posteriorment han aparegut edicions actualitzades d'aquests estàndards (AATB 1991) i manuals tècnics (AATB 1992). També el Servei de Teixits de la Creu Roja Americana (ARCTS), ha publicat des de 1987 fins el 1994,

INTRODUCCIÓ

sis edicions dels seus protocols. Actualment s'accepten dues categories de bancs de teixits als Estats Units i Canadà: els bancs d'ossos quirúrgics i els bancs de teixits regionals; els primers obtenen els empelts generalment de caps de fèmur procedents de fractures subcapitals i substitucions protèsiques, osteotomies de resecció, i artroplàsties de genoll (Tomford 1993c), i segueixen les normatives de la AATB; n'hi ha aproximadament uns tres-cents. Els bancs regionals treuen els teixits habitualment de donants multiorgànics o tissulars (Tomford 1993a); n'hi ha 41 en 20 estats diferents i 1 al Canadà (Czitrom 1993).

Als Estats Units hi ha actualment 220.000 receptors anuals d'alloempelts ossis o de parts toves, que provénen de 5000 donants/any (Buck 1994).

Michaud (1994) recomana que els bancs regionals estiguin coordinats amb centres de transfusió sanguínia.

6.8

* ELS BANCS D'OSSOS A EUROPA, AVUI

A Europa, on s'instal·len més bancs d'ossos és a França; entre els més importants destaquen els de l'Hospital de La Pitié (Roy Camille 1981) i Cochin (Loty 1993) de París, Hospital Nord - Centre de transfusions (Poitout 1985, Novakovitch 1987) de Marsella, Hospital Sud (Langlais 1989) de Rennes, Hospital Henri-Mondor de

INTRODUCCIÓ

Créteil (Hernigou 1986) i Hospital de Suresnes (Kouvalchouk 1986). L'any 1991 apareix la Guia per a l'obtenció, selecció i conservació dels al·loempelts ossis de la GESTO (Associació per a l'estudi dels empelts i substituïts tissulars en ortopèdia, patrocinada per la SOFCOT) per sintetitzar els elements indispensables per al funcionament d'un banc d'ossos. En general, en tots els bancs d'ossos francesos s'utilitza l'esterilització secundària mitjançant la irradiació (GESTO 1991).

A Bèlgica, és important el banc de la Clínica Universitària de Brusel·les (Delloye 1991), als Països Baixos la Fundació Bio Implant Services (De By 1993), al Regne Unit el banc de Leicester (Ivory 1993), a Àustria, el banc de Baumgartner Höhe de Viena (Winkler 1992), a Alemanya ja hem citat el Banc Central de Teixits (von Versen 1991a), a Itàlia l'Institut Rizzoli de Bolònia (Capanna 1992), a Grècia el banc de l'Hospital Asclepeion (Triantafyllou 1993), a Finlàndia el banc de l'Hospital Universitari de Turku (Aho 1991, Aro 1993), a Suècia l'Hospital de Lund (Aspenberg 1992), a Polònia el banc Central de Teixits de Varsòvia (Komender 1976, 1993), a Txèquia el banc de l'Hospital Universitari Hradec Králové (Mericka 1993).

De manera semblant a l'AATB dels Estats Units apareixen la Societat Europea de Bancs de Teixits (EATB) l'any 1991 amb seu a Berlín, i la Societat Europea de

INTRODUCCIÓ

Transplantament Musculo-esquelètic (EAMST) l'any 1992 amb seu a Brussel·les. Ambdues societats publiquen els seus estàndards (EATB 1992b, EATB 1995, EAMST 1992, EAMST 1994) a fi de promulgar els mínims per al funcionament dels bancs de teixits. Els objectius de la EATB són la coordinació internacional, l'estandarització internacional, l'intercanvi d'experiències, la cooperació i la formació dels seus membres; els diferents comitès que la formen són el científic, el d'estàndards, el d'educació, el d'economia, el d'acreditació i el d'ètica i assumptes legals (EATB 1992a).

6.9

* ELS BANCOS D'OSSOS A ESPANYA

L'any 1951 es crea el primer banc d'ossos d'Espanya a l'Hospital Provincial de Madrid (Sanchís Olmos 1953), i s'hi realitza la conservació amb timenol, antisèptic actualment desaconsellat per a aquesta missió. Poc després, l'any 1953, es constitueix per Ordre Ministerial el Banco Nacional de Huesos (González Sánchez 1956) com una secció del Instituto de Hematología y Hemoterapia, i a diferència de l'anterior, que només obtenia material humà, conserva al·loempelts i xenoempelts procedents de bòvids, a 20°. Al final d'aquesta dècada es creen petits bancs personals d'os esponjós.

Els primers Bancos d'ossos que segueixen la

INTRODUCCIÓ

metodologia establerta per l'AATB (1979) i els grans bancs americans (Tomford 1983b) sorgeixen en la dècada dels vuitanta. A Madrid apareix l'any 1984, el banc d'ossos del Hospital Universitario de "San Carlos" (Fernández 1989), i posteriorment a Pamplona el Banco de Huesos de la Clínica Universitaria de Navarra (Cañadell 1987) al mateix temps que a Catalunya es formen tres grans bancs.

L'any 1992 L'organización Nacional de Trasplantes (ONT) amb la col.laboració de tretze experts nacionals (Amillo 1992) publica unes recomanacions per unificar els criteris de funcionament dels bancs d'ossos a Espanya.

El dia 30 de Novembre de 1994 es funda la Asociación Española de Bancos de Tejido (AEBT).

Actualment segons la ONT (1993) existeixen 37 bancs d'ossos a Espanya i estan generalment ubicats en les unitats de cirurgia ortopèdica i traumatologia, llevat de tres que es troben en centres de transfusions (Astúries, València i Granada); la distribució per comunitats autònomes és la següent:

- Andalusia: H. Reina Sofia de Córdoba, H. Regional de Málaga, H. Virgen del Rocío de Sevilla, H. General de Jaén, Centro Trasfusional de Granada, H. Linares de Jaén i H. Valme de Sevilla.
- Aragó: H. Miguel Servet i H. Clínico de Saragossa.
- Astúries: Centro Transfusional d'Astúries.

INTRODUCCIÓ

- Canàries: H. Ntra. Sra. del Pino de Les Palmes.
- Castella-Lleó:H. General Yagüe de Burgos, H. Clínic de Salamanca i H. Camino de Santiago de Ponferrada.
- Catalunya: H. Clínic, H. Vall d'Hebron i H. de Sant Pau de Barcelona.
- Euskadi: H. de Cruces, H. Galdakao i H. Civil de Basurto de Biscaia, H. Virgen de Aránzazu de Guipúscoa, i H. Ortiz de Zárate d'Àlava.
- Extremadura: H. Infanta Cristina de Badajoz.
- Galícia: H. Juan Canalejo de La Corunya, H. Xeral de Lugo i H. Policlínico de Vigo.
- Madrid: H. Clínic "San Carlos", Clínica Puerta de Hierro, H. Ramón y Cajal, H. Doce de Octubre, H. de Móstoles, H. La Paz, Fundación Jiménez Diaz i Clínica Asepeyo.
- Navarra: Clínica Universitaria i Clínica Ubarmín de Pamplona.
- València: Centro Transfusional de València.

De les dades recollides per l'ONT (1993) de 24 centres, s'han obtingut i processat 2663 al.loempelts durant 1992, i s'han tractat 1243 pacients. Per l'activitat d'implant destaquen el Centro Transfusional de Asturias, l'Hospital de Valme, l'Hospital Reina Sofía,

INTRODUCCIÓ

l'Institut Dexeus, la Clínica Universitària de Navarra, l'Hospital Virgen del Rocío, l'Hospital La Paz, el Centro Transfusional de la Comunidad de València, l'Hospital de Cruces, la Clínica Ubarmín i l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, tots ells amb més de quaranta implants durant l'any 1992 (ONT 1993).

6.10

*** ELS BANCOS D'OSSOS A CATALUNYA**

A la segona meitat dels anys vuitanta, apareixen a casa nostra, i pràcticament al mateix temps els bancs d'ossos de l'Hospital de Sant Pau (Doncel 1989), de l'Hospital de la Vall d'Hebron (Martí 1992) i de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona (Ramón 1988); en aquest últim centre s'han realitzat múltiples revisions clíniques (Susó 1989, Ramón 1992, Segur 1993), d'entre les quals destaca la utilització d'al.loempelts en el camp de la cirurgia tumoral (Combalía 1990, Ramón 1992b, Combalía 1993), cirurgia protèsica de l'anca (Gallart 1992), artrodesis cervicals (García 1992) i lumbar (Rodríguez Miralles 1992), fractures (García 1992b), osteotomies d'addició (Segur 1992), pseudoartrosi (Riba 1992) i reconstrucció lligamentosa del genoll (Segur 1994).

El context en que neix el Banc d'ossos de l'Hospital Clínic, és el d'un centre on el dia 24 d'abril de l'any

INTRODUCCIÓ

1965, Josep M. Gil-Vernet i Antoni Caralps realitzen per primera vegada a l'Estat el transplantament d'un ronyó de cadàver (Gil-Vernet 1968); el dia 3 de febrer de l'any 1983 Josep M. Gil-Vernet i Laureano Fernández-Cruz realitzen per primer cop a Espanya un transplantament simultani de ronyó i pàncrees (Fernández-Cruz 1983); l'any 1985 es forma el primer equip de Coordinació de Transplantaments a Espanya (Mañalich 1989) i l'any 1988 es practica el primer transplantament ortotòpic de fetge (Visa 1989). En el camp dels teixits, des de l'any 1977 es fan transplantaments de còrnies (Costa 1991), a partir de 1989 s'implanten vàlvules cardíagues (Pomar 1991) i arrels aòrtiques (Mestres 1991), empelts tímpano-ossiculars (Morelló 1991), i s'està investigant en el transplantament d'illots pancreàtics per al tractament de la diabetes mellitus (Gomis 1991). A nivell institucional, a Catalunya, es crea l'any 1985 el primer Centre de Coordinació de Transplantaments d'Espanya (Deulofeu 1991).

II. OBJEC

OBJECTIUS

1

OBJECTIUS

L'objectiu general d'aquesta tesi és optimitzar el funcionament, el rendiment, i els resultats d'un Banc d'Ossos que denominem "Regional", és a dir, que obté els al.loempelts esquelètics de donants multiorgànics i tissulars, en contraposició als Bancs d'Ossos Quirúrgics, que es nodreixen bàsicament de caps de fèmur.

Per obtenir aquest objectiu general hem establert els següents objectius particulars:

- 1.- Avaluació dels factors que poden ser significatius en el resultat dels cultius realitzats en els ossos després de la seva obtenció: l'hospital d'extracció, les extraccions prèvies d'òrgans i teixits, el nombre d'equips extractors previs, el nombre de membres de l'equip extractor de teixit esquelètic, la causa de mort, l'edat i el sexe del donant, i el tipus d'os obtingut.
- 2.- Valoració de les possibles causes de contaminació dels al.loempelts obtinguts després de la fragmentació dels ossos, analitzant l'os d'origen i el tipus de fragment.

OBJECTIUS

- 3.- Anàlisi de la distribució geogràfica dels centres en els quals s'implanten els empelts generats pel Banc d'Ossos de l'Hospital Clínic, i el nivell d'utilització dels diversos tipus de fragments.

- 4.- Examen dels diferents paràmetres que poden determinar el comportament dels al.loempelts: edat i sexe del donant, tipus d'os d'origen, tipus de fragment, temps d'emmagatzemament, cultiu de l'al.loempelt, cultiu del llit receptor, i tipus d'intervenció.

III. MATERIAL
I MÈTODE

- 1 Donants
 - 1.1 Selecció de donants
 - 1.2 Característiques dels donants
- 2 Extracció
 - 2.1 Obtenció prèvia d'altres òrgans i teixits
 - 2.2 Extracció de teixit esquelètic
 - 2.3 Control microbiològic
- 3 Ossos
- 4 Fragmentació
 - 4.1 Tipus de fragments
- 5 Conservació
- 6 Llibre de registre
- 7 Implant
 - 7.1 Implants Hospital Clínic
 - 7.1.1 Indicacions
 - 7.1.2 Exemples
 - 7.1.2.1 Fractura metafisària
 - 7.1.2.2 Fractura diafisària
 - 7.1.2.3 Fractura oberta
 - 7.1.2.4 Pseudoartrosi
 - 7.1.2.5 Artrodesi membres
 - 7.1.2.6 Plàstia lligaments
 - 7.1.2.7 Farcit cavitats
 - 7.1.2.8.1 Empelt segmentari en patologia tumoral
 - 7.1.2.8.2 Empelt segmentari en substitució artroplàstica
 - 7.1.2.9 Artrodesi lumbar
 - 7.1.2.10 Artrodesi cervical anterior
 - 7.1.2.11 Osteotomia d'addició
 - 7.1.2.12 Aportació en Pròtesi Total d'anca (còtila)
 - 7.1.2.13 Aportació en Pròtesi Total d'anca (endomedul.lar)
 - 7.1.2.14 Pseudoartrosi congènita de tibia
 - 7.1.2.15 Material d'osteosíntesi
- 8 Valoració resultats
 - 8.1 Ossos obtinguts
 - 8.2 Fragments
 - 8.3 Distribució geogràfica i utilització dels implants
 - 8.4 Temps d'emmagatzemament
 - 8.5 Comportament dels al.loempelts
- 9 Tractament dels resultats

1

DONANTS

Per a la realització d'aquesta tesi doctoral s'han valorat tots els donants multiorgànics generats per l'Hospital Clínic de Barcelona i per altres centres coordinats amb aquest, des del desembre de 1987 fins al desembre de 1992, dels quals s'han obtingut al·loempelts ossis i tendinosos. La distribució de donants per anys d'extracció es mostra en la figura 2.

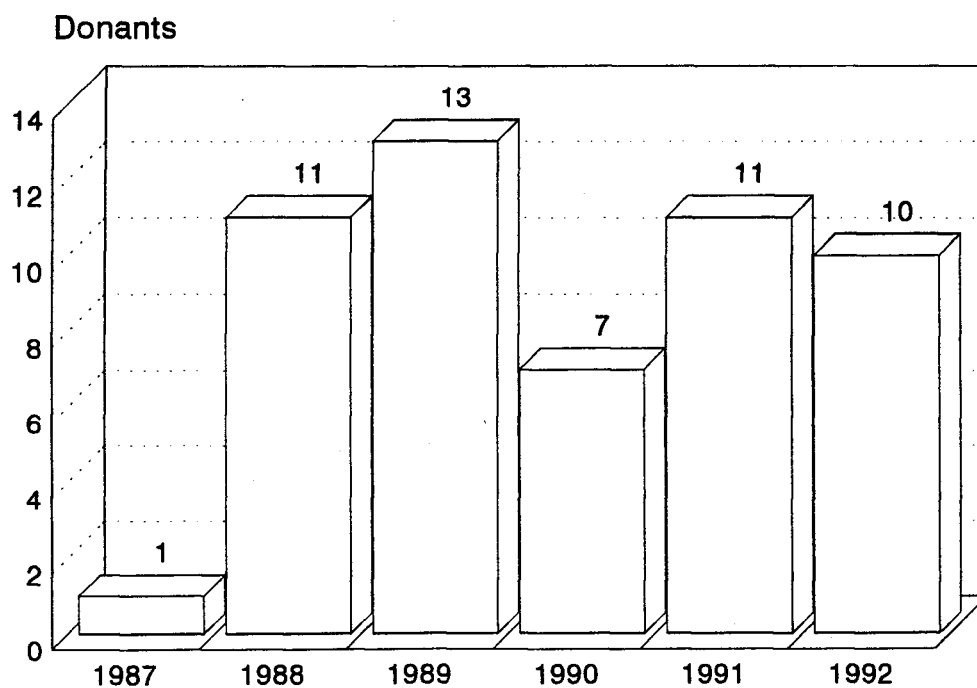


Fig. 2. Distribució dels donants per any d'extracció.

MATERIAL I MÈTODE

1.1

SELECCIÓ DE DONANTS

El procés de generació del donant per part de la Coordinació de Transplantaments de l'Hospital Clínic s'ha realitzat segons el diagrama ASME (Cabrer 1994). L'ordre cronològic de les diferents fases, fins a l'extracció d'òrgans i teixits, es mostra en el quadre:

- | |
|----------------------------------|
| 1.- Detecció possible donant |
| 2.- Mort cerebral clínica |
| 3.- Mort cerebral legal |
| 4.- Consentiment familiar |
| 5.- Autorització legal |
| 6.- Trasllat al quiròfan |
| 7.- Extracció d'òrgans i teixits |

Quadre 4: Fases de la generació de donants (Cabrer 1994)

La detecció dels possibles donants s'ha realitzat en els diversos Serveis de cures intensives de l'Hospital i la unitat de reanimació del Servei d'Urgències (Cabrer 1994). La selecció i els criteris d'exclusió utilitzats són els que actualment existeixen a Espanya i Comunitat Europea (EAMST 1994, EATB 1995, ONT 1993b), que indiquen

MATERIAL I MÈTODE

que el primer contacte en front d'un possible donant, viu o cadàver, és una revisió minuciosa de la seva història clínica per excloure aquells que tenen possibilitats de transmissió de malaltia o un teixit de qualitat inadequada (EAMST 1994, EATB 1992b, ONT 1993b).

Grup sanguini, Rh
Bioquímica
Hemograma
Hemocultius
Hormona coriogonadotrofina
Serologia Citomegalovirus
Serologia luètica
Antigen superfície Hepatitis B
Anticossos Hepatitis C
Anticossos i antigen virus SIDA

Quadre 5. Determinacions analítiques

Els controls analítics realitzats (Quadre 5) són una **bioquímica** sanguínia, sobretot per descartar alteracions hepàtiques, **hemograma** i **hemocultiu**, per evitar processos sèptics, l'**hormona coriogonadotrofina**, per detectar coriocarcinomes en dones i tumors testiculars en homes, la **serologia per al Citomegalovirus** permet eludir l'implant

MATERIAL I MÈTODE

d'empelts en receptors immunodeprimits amb serologia negativa, la **serologia luètica** descobreix donants de risc per a la transmissió de malalties. La positivitat dels resultats de les **serologies per a les Hepatitis B i C, i virus de la SIDA** són contraindicacions formals per a la donació. Per a la determinació de l'hepatitis B s'utilitza el mètode HBsAg ELISA-Testsystem 3 (ORTHO Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ08869 USA). Per a la detecció de l'hepatitis C, des de l'any 1992, el sistema HCV 3.0 ELISA-Testsystem 3 (ORTHO Diagnostic Systems Inc., Raritan, NJ08869 USA). Per al control d'anticossos del virus de la SIDA, des de l'any 1987, es practica la tècnica Wellcozyme HIV Recombinant (Murex Diagnostics Limited, England DAI 5LR), i per a la determinació d'antígens, des de l'any 1989, l'equip HIV P24 Core Profile ELISA KIT (Dupont Company, Wilmington, DE 19898 USA). La serologia luètica és investigada mitjançant els procediments Sera-Tek MHA-TP (Miles Inc., Elkhart, IN 46515 USA), Tarpo-Spot IF (bio-Mérieux, 69280 Marcy l'Etoile, France), i RPR reditest (BIOKIT, Barcelona).

1.2

CARACTERÍSTIQUES DELS DONANTS

Els donants multiorgànics dels quals s'han obtingut al·loempelts ossis i tendinosos des del desembre de 1987 fins al desembre de 1992, han estat 53, 35 homes (66,0 %) i 18 dones (34 %), amb edats entre 8 i 68 anys i una mitjana de 39,35, sent la distribució per dècades segons la figura 3.

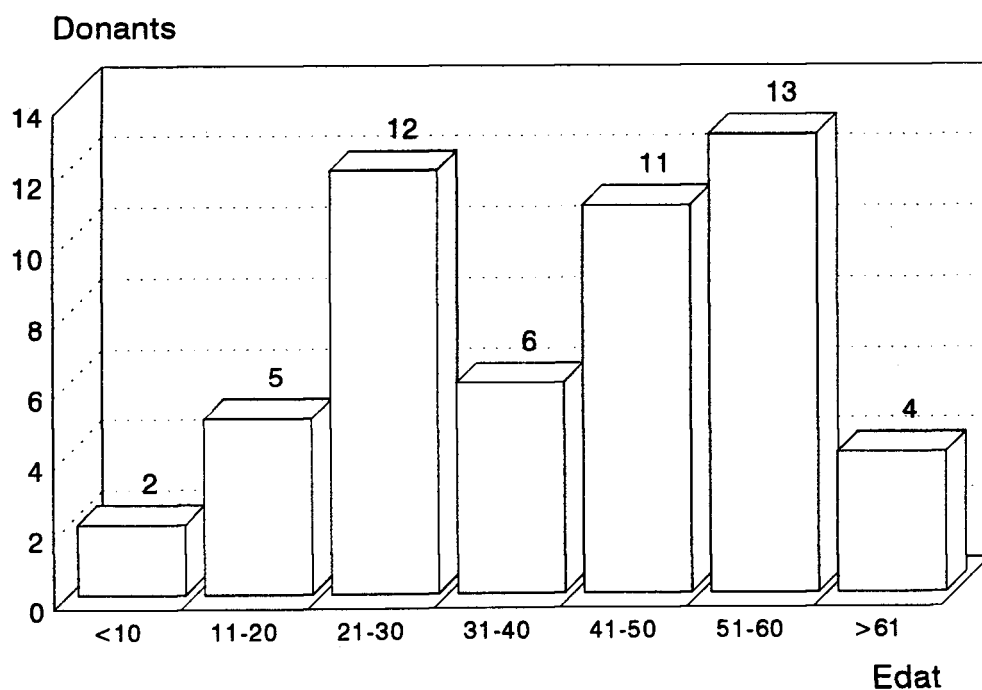


Fig. 3. Distribució dels donants per edats.

MATERIAL I MÈTODE

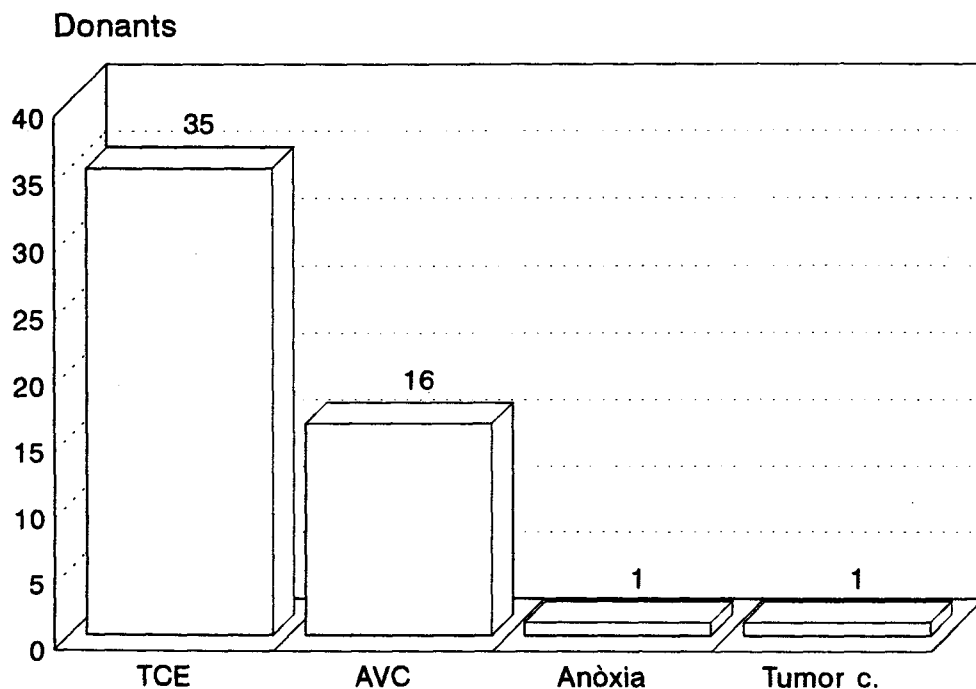


Fig. 4. Distribució dels donants per causa de mort.

La causa de mort ha estat en la majoria dels casos un traumatisme craneoencefàlic (66,0 %), seguit dels accidents vasculars cerebrals (30,2 %), i en un cas de cada, un tumor cerebral (1,9 %) i una anòxia cerebral (1,9%) (Fig. 4).

La distribució per grups sanguinis té un predomini del 0 positiu (Fig. 5). La serologia per al Citomegalovirus ha estat positiva en 38 donants (71,7 %).

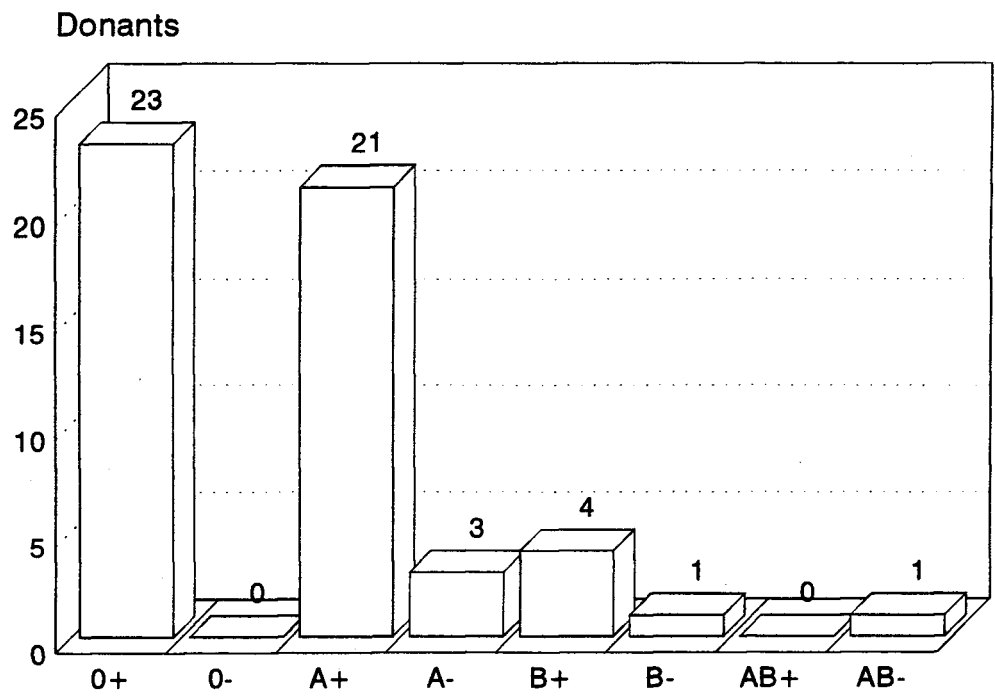


Fig. 5. Distribució dels donants per grup sanguini

MATERIAL I MÈTODE

2

EXTRACCIÓ

L'extracció és l'última fase del diagrama ASME aplicat al procediment d'obtenció d'òrgans i teixits per al transplantament (Cabrer 1994). Així doncs, la Coordinació de Transplantaments, haurà d'haver superat les etapes de la detecció del possible donant, mort cerebral clínica, mort cerebral legal, consentiment familiar, autorització legal i trasllat al quiròfan. L'extracció s'ha realitzat en 47 cassos a l'Hospital Clínic, i en els altres 6, en centres generadors coordinats amb aquell (Fig. 6).

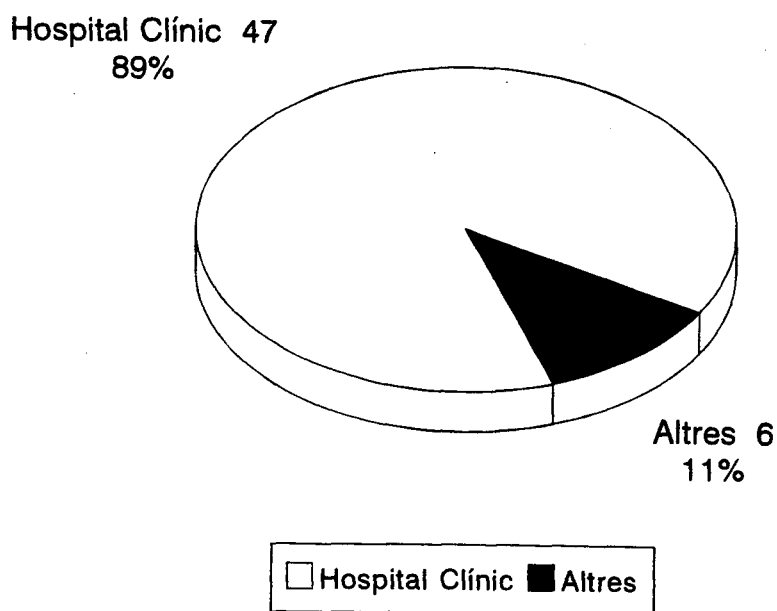


Fig. 6. Distribució extraccions segons Hospital.

2.1

OBTENCIÓ PRÈVIA D'ALTRES ÒRGANS I TEIXITS

En els donants multiorgànics, i aquest és el nostre cas, l'extracció del teixit de l'aparell locomotor es realitza a continuació de les dels diferents òrgans, fetge, cor, pulmó, ronyons, pàncrees i de la dels altres teixits, còrnies, el sistema tímpano-ossicular, i la pell. Els diferents equips que han actuat en l'extracció multiorgànica prèviament a la del teixit esquelètic es mostra en la figura 7, amb un important predomini de les extraccions renals, cor-vàlvules cardíques i còrnies.

El nombre d'equips extractors que han intervingut abans de l'obtenció dels ossos i tendons ha estat de mitjana 3'75, amb un mínim de 0 en un donant, i un màxim de 6 en 2 donants (Fig. 8).

MATERIAL I MÈTODE

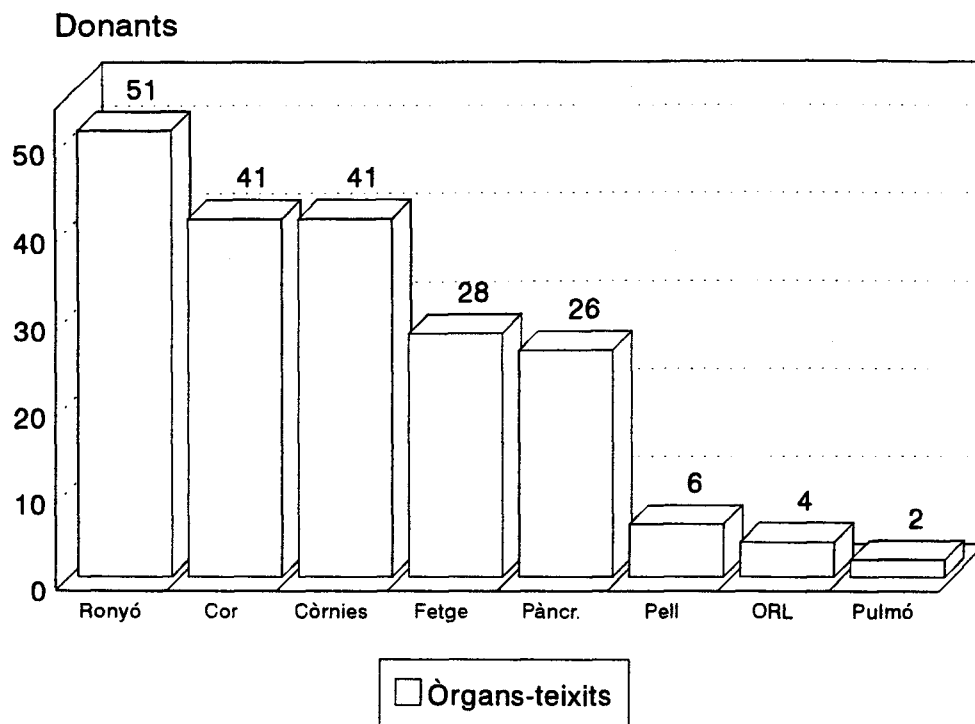


Fig. 7. Extraccions prèvies a l'obtenció del teixit esquelètic.

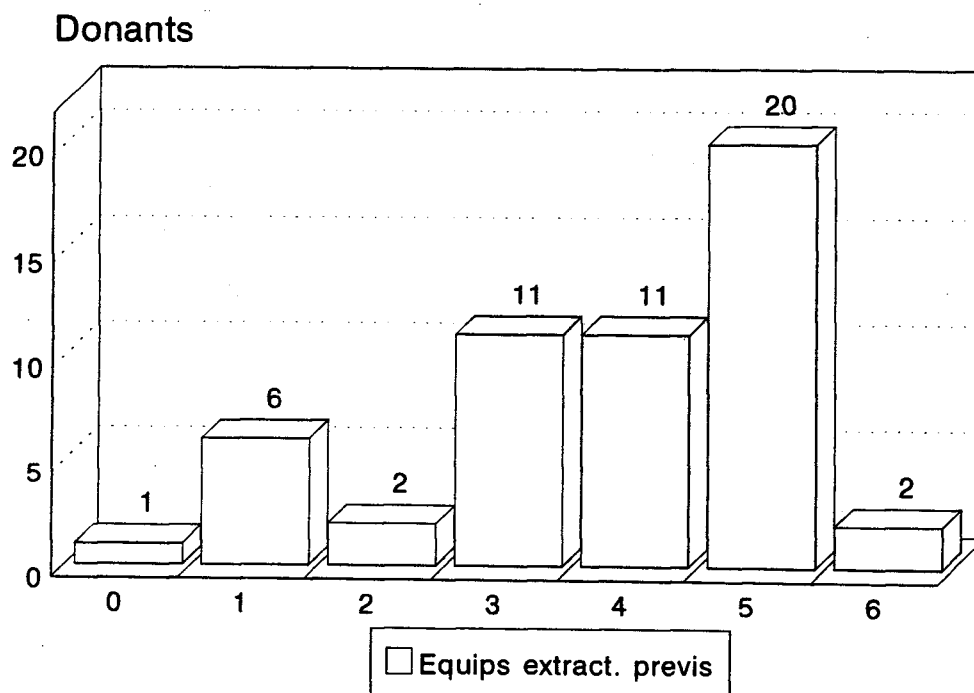


Fig. 8. Nombre d'equips extractors previs a l'obtenció del teixit esquelètic.

2.2

EXTRACCIÓ DE TEIXIT ESQUELÈTIC

Un cop han acabat els membres del penúltim equip extractor, es procedeix a l'obtenció del teixit esquelètic; aquesta es realitza, igual que les dels anteriors òrgans i teixits, en el quiròfan, i sempre mantenint les mesures i el comportament propi del mateix, a fi d'executar una **verdadera obtenció quirúrgica estèril** (Fig. 9).



Fig. 9. Quiròfan on es realitza l'extracció quirúrgica estèril.

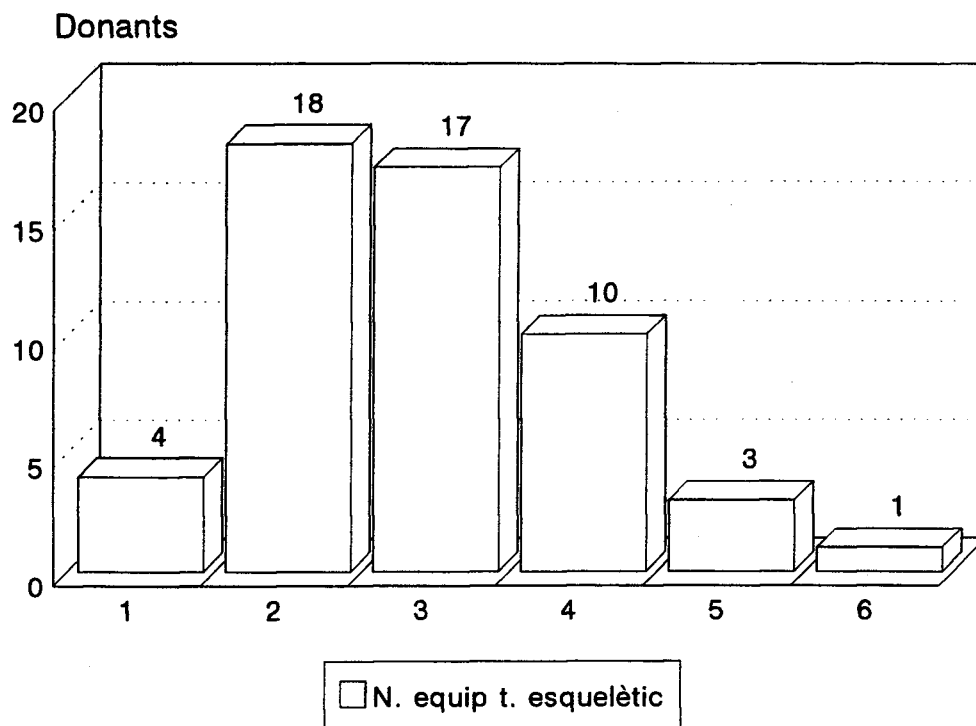


Fig. 10. Nombre membres equip extractor teixit esquelètic

El nombre dels membres de l'equip, ha estat com a mitjana de 2'86 amb un mínim d'un i un màxim de 6 (Fig. 10). Sempre hi ha un membre de l'equip que coordina la intervenció.

Prèviament a l'extracció, s'ha procedit a la inspecció del donant, per valorar lesions cutànies, abordatges quirúrgics utilitzats pels equips previs, i possibles fractures, per planificar els ossos a obtenir i les incisions a realitzar, tenint present el nombre de membres i el temps disponible, ja que l'extracció multiorgànica es realitza en un quiròfan que durant la jornada habitual té una programació que s'ha d'intentar

MATERIAL I MÈTODE

respectar. Així mateix s'ha de tenir en compte la decisió del donant o de la família quant a la restricció de diferents zones en les quals no es pot actuar.

Un cop preparada la tàctica de la intervenció, es col·loca el donant en decúbit supí i s'afageixen taules auxiliars en el cas que s'hagin d'extreure ossos de les extremitats superiors. Es retiren els diferents catèters i sondes; es rasuren les extremitats interessades i es realitza una primera neteja amb solució sabonosa al 7'5 % de povidona iodada; posteriorment els membres de l'equip realitzen el rentat de mans i vestuari habituals en cirurgia de l'aparell locomotor i l'aseptització cutània del donant amb solució aquosa al 10 % de povidona iodada; després de l'entallat (Fig. 11), i del canvi dels guants superficials, s'inicien els diversos abordatges.

Les incisions es realitzen en zones cutànies intactes, i **la dissecció ha de ser el més directa possible fins a arribar a l'os**, però intentant evitar lesionar els grans vasos sanguinis per treballar sense sang. La desperiostització es fa al màxim "in situ" (Fig. 12). Cada membre de l'equip es responsabilitza d'un os i posteriorment té una taula auxiliar individual per a la neteja definitiva de les parts toves, a fi que no es produeixin contaminacions encreuades de les diferents peces òssies.

Un cop que cada os queda net de les seves insercions,

MATERIAL I MÈTODE

sense treure el cartíleg, es realitza el control microbiològic (Fig. 13), mitjançant el contacte per tota la superfície de l'os d'un hisop. L'embalatge s'efectua en una doble bossa de plàstic estèril, impermeable, inert i resistent al fred (Fig. 14); s'utilitzen bosses d'aïllament Steri Drape™ model 1003 (3M) que tenen unes mides de 48 per 48 centímetres, i són les habituals per a transportar els altres òrgans. Quan la bossa superficial està completament tancada, es dóna a la infermera circulat, que l'identificarà amb el nom del donant, tipus d'os, costat, i data d'obtenció. Per a l'extracció del següent os es realitza el canvi dels guants superficials.

Una vegada completada l'extracció, es fa la reconstrucció de les extremitats. Nosaltres ho hem realitzat amb venes de guix (Suso 1989) (Fig. 15), que permeten motllurar els segments obtinguts, donen estabilitat per al transport, i admeten la incineració sense deixar residus. Finalment es tanca la pell amb una sutura contínua (Fig. 16).

Els ossos del donant, agrupats en una tercera bossa, són dipositats com més aviat millor al Banc d'Ossos.

MATERIAL I MÈTODE

MATERIAL I MÈTODE

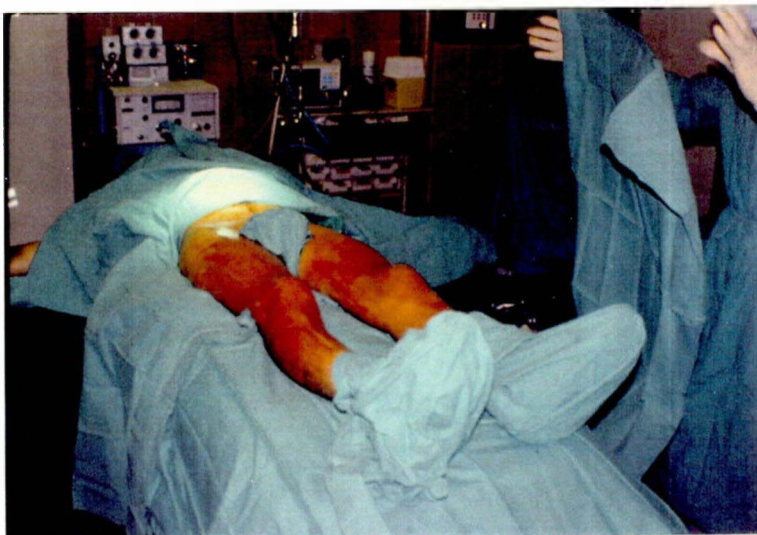


Fig. 11. Aseptització i entallat del donant.

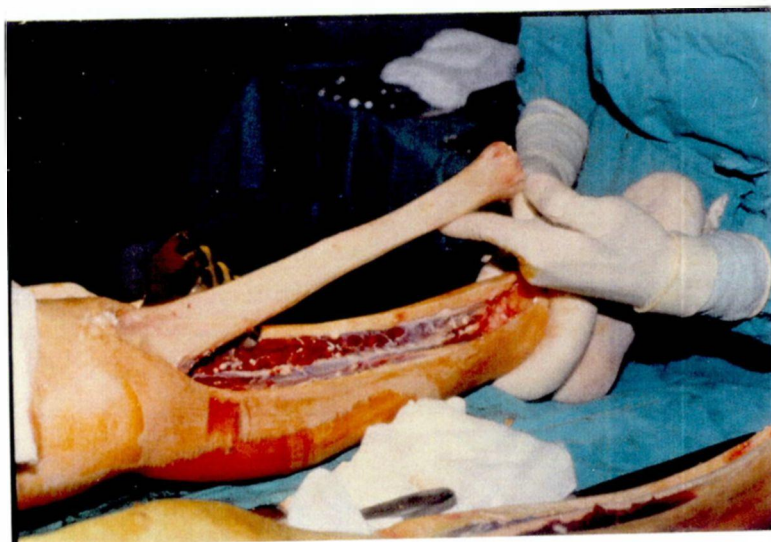


Fig. 12. La desperiostització es realitza "in situ".

MATERIAL I MÈTODE

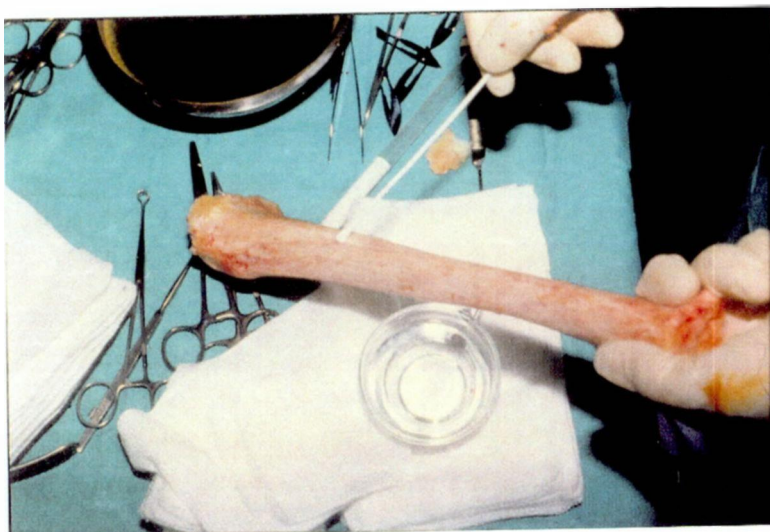


Fig. 13. Controls microbiològics a l'obtenció dels
OSSOS.



Fig. 14. Embalatge en doble bossa estèril.

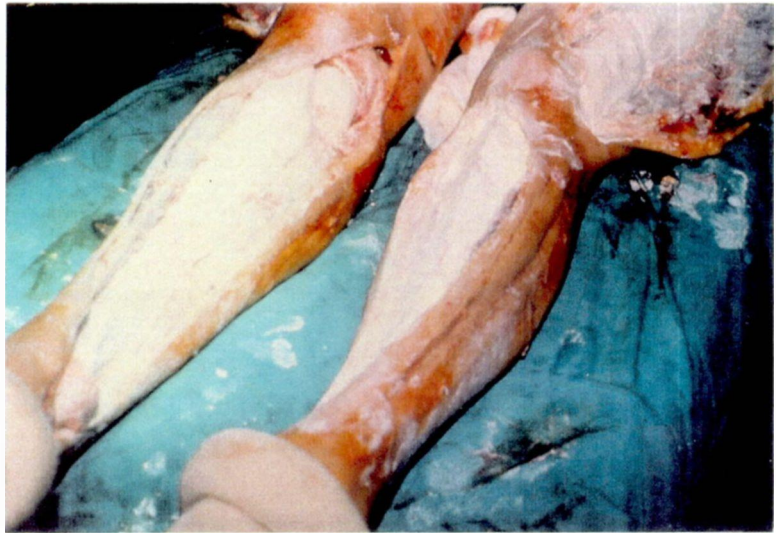


Fig. 15. Reconstrucció esquelètica amb guix.



Fig. 16. Sutura contínua per a la pell.

2.3

CONTROL MICROBIOLÒGIC

En el procediment de l'extracció quirúrgica estèril, és imprescindible el control de qualitat microbiològic. Aquest s'ha realitzat en els passos del següent quadre:

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1.- Obtenció (previ embalatge)2.- Fragmentació (si es realitza)3a.- Previ implant (al desembalar)3b.- Control llit receptor |
|--|

Quadre 6. Controls microbiològics

El processament dels diferents cultius de superfície en cada un dels punts citats és el mateix. Els frotis consisteixen en hisops en un mitjà de transport (mitjà d'Amies) per mantenir la viabilitat dels microorganismes. Un cop al Laboratori de Microbiologia els medis inoculats són agar-sang i tioglicolat; posteriorment els cultius s'incuben a una temperatura de 35° C. Quan es detecta creixement en el tioglicolat, es practica un subcultiu en agar-sang durant 3 dies per aïllar els aerobis, i en agar-CDC durant 5 dies en atmosfera anaeròbia per al creixement dels anaeròbis. Les colònies originades en el subcultiu, o bé en el cultiu primari es tinten per determinar la seva

MATERIAL I MÈTODE

morfologia mitjançant la tinció de Gram, i es procedeix a la seva identificació utilitzant la metodologia convencional.

MATERIAL I MÈTODE

3

OSSOS

El nombre total de peces òssies obtingudes de donants multiorgànics durant el període desembre 1987 - desembre 1992, ha estat de 270, amb una distribució que es mostra en la Fig. 17. La mitjana d'ossos per donant ha estat de 5'09 amb un mínim d'1 i un màxim de 10.

A l'espera dels resultats microbiològics, els ossos són emmagatzemats un mínim de tres setmanes.

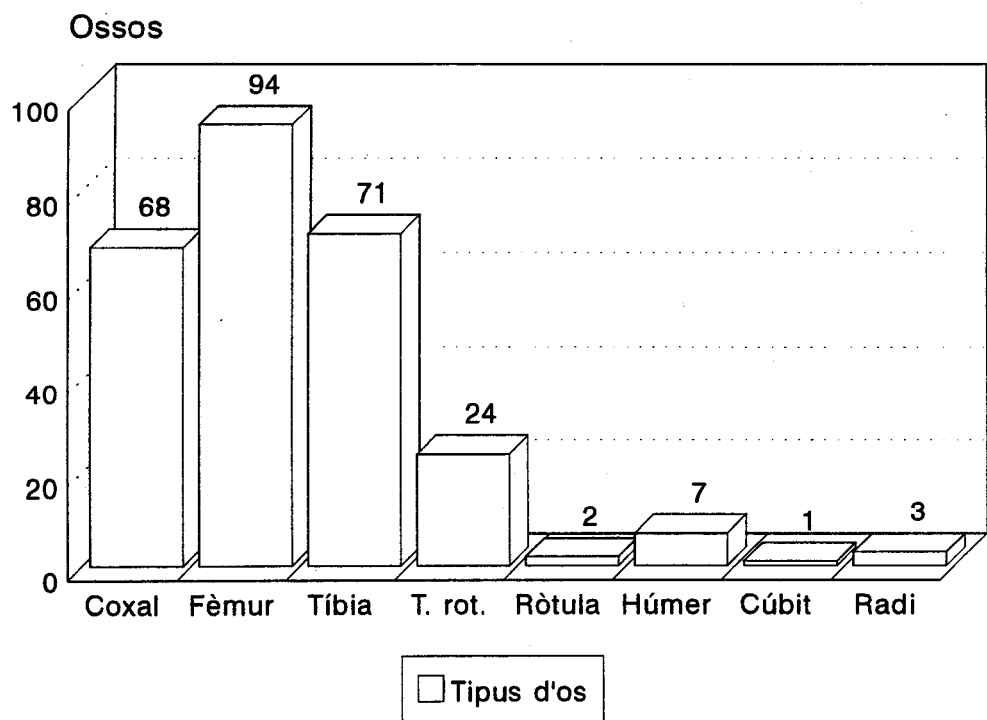


Fig. 17. Distribució dels ossos obtinguts

4

FRAGMENTACIÓ

Prèviament a la fragmentació, s'ha confirmat la negativitat del cultiu obtingut en el moment de l'extracció. La fragmentació dels diferents ossos es realitza sempre segons les necessitats, tant del Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic, com d'altres centres.

Dels 248 ossos (91'9 %) que han tingut el cultiu previ a l'emalatge post-extracció negatiu, se n'han fragmentat 98 (39'5 %).

La fragmentació, s'ha realitzat en el quiròfan del Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic, seguint sempre les mateixes mesures d'asèpsia habituals en cirurgia de l'aparell locomotor (Fig. 18). Al final del fraccionament, i com en l'obtenció, es realitza un segon control microbiològic de cada fragment (Fig. 19), i per fi es practica l'emalatge definitiu en dues bosses mixtes (Fig. 20), de paper de grau mèdic per una cara i politilé de l'altra, i que es tanquen per termosoldat; aquestes bosses permeten l'emmagatzemament durant molt temps, i el sistema d'obertura fa que la manipulació sigui mínima. En l'exterior de les bosses consten el nom del donant, tipus de segment, nombre de registre i data d'obtenció.

MATERIAL I MÈTODE

Dels 98 ossos fragmentats, s'han obtingut 303 segments, amb una mitjana de 3'09 per os, i un mínim de 2 i un màxim de 8.

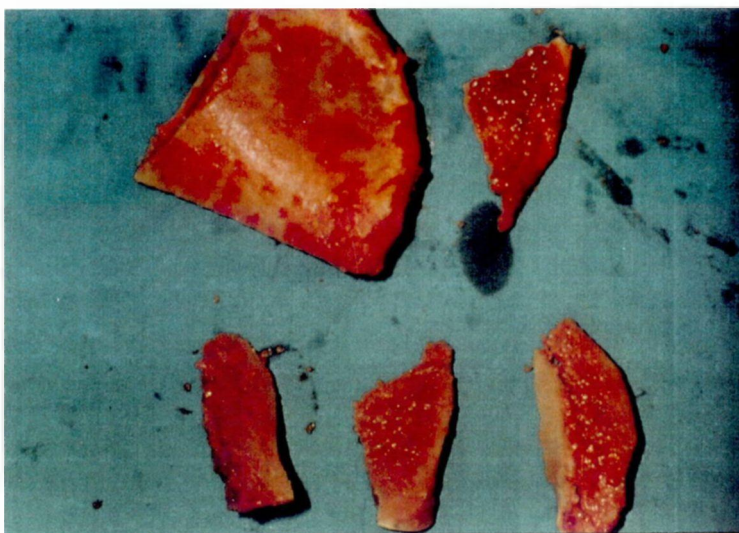


Fig. 18. Fragmentació dels ossos al quiròfan.

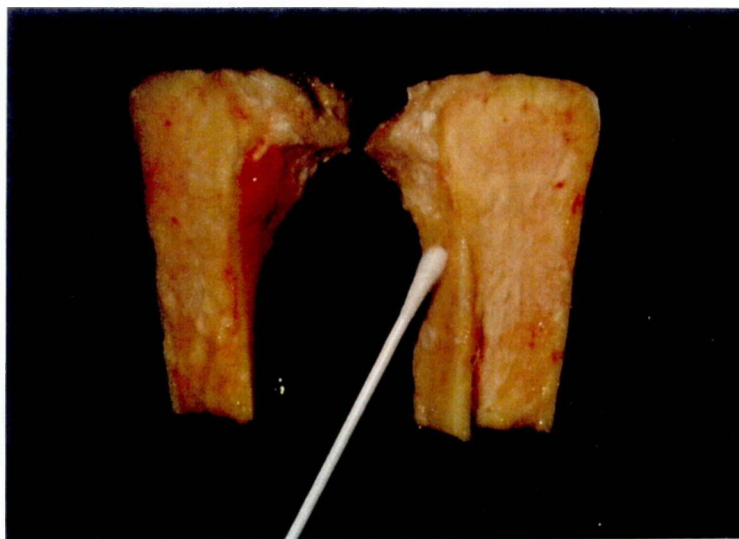


Fig. 19. Control microbiològic dels fragments.



Fig. 20. Embalatge en bosses termosoldades.

4.1

Tipus de fragments

El tipus de fragmentació què es realitza en cada os depèn en cada moment de les existències al Banc d'ossos i de les necessitats concretes.

Les fraccions en que s'han dividit els ossos es mostren en el quadre 7:

MATERIAL I MÈTODE

Coxal	Ala ilíaca Còtila Fragments esponjosos Fragments corticals
Fèmur	1/2 proximal 1/2 distal Epífisi proximal Diàfisi Epífisi distal Fragments esponjosos
Tíbia	1/2 proximal 1/2 distal Epífisi proximal Diàfisi Epífisi distal Fragments esponjosos
Tendó rotulià	1/2 Tendó rotulià
Tots els ossos	Fragments esponjosos Fragments corticals

Quadre 7. Tipus de fragmentació segons ossos.

La distribució dels segments després de la fragmentació, depenent de l'os obtingut en l'extracció, es mostra en la Taula 1.

MATERIAL I MÈTODE

OSSOS FRAGMENTATS		FRAGMENTS OBTINGUTS	FRAGMENTS PER OS
Coxals	23	97	4,21
Fèmurs	48	141	2,93
Tíbies	22	55	2,5
T. rot	4	8	2
Ròtules	0	-	-
Húmers	1	2	2
Cúbits	0	-	-
Radis	0	-	-

Taula 1. Distribució dels fragments segons l'os d'origen

La distribució dels fragments, segons el tipus de fragmentació, és la de la taula 2.

MATERIAL I MÈTODE

Fragments esponjosos	116 (38'28 %)
Fragments corticals-diàfisi	49 (16'17 %)
Epífisis proximals	15 (4'95 %)
Epífisis distals	13 (4'29 %)
1/2 proximals	37 (12'21 %)
1/2 distals	39 (12'87 %)
Còtiles	14 (4'62 %)
Ales ilíaques	12 (3'96 %)
1/2 tendons rotulians	8 (2'64 %)

Taula 2. Distribució segons tipus de fragment.

Així doncs, el total d'al.loempelts analitzats en aquest estudi és de 475 (taula 3).

N. ossos obtinguts	270
N. ossos no fragmentats	172
N. ossos fragmentats	98
Segments després fragment.	303
Total al.loempelts	475

Taula 3. Nombre total d'ossos obtinguts, fragmentats, segments i al.loempelts

5

CONSERVACIÓ

La conservació dels empelts s'ha realitzats als congeladors del Banc d'Ossos del Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic. Des de 1987 es disposa d'un congelador elèctric, model Elite CH 40/250 nombre de sèrie PP 1041283, que garanteix els -40° C, amb alarma acústica, i des de gener de 1992 d'un altre, model REVCO ULT 1386-5-VBA nombre de sèrie V20B-123415-VB, de fins a -80° C amb alarma acústica (Fig. 21); és en aquest últim on s'emmagatzemen els empelts procedents de donants multiorgànics. Els congeladors estan situats en una àrea annexa als quiròfans del Servei.

El període mitjà durant el qual els diferents implants han estat en el congelador ha estat de 4'42 mesos amb una desviació estàndar de 3'23, el mínim d'un mes i el màxim de 26.

MATERIAL I MÈTODE



Fig. 21. Congeladors elèctrics del Banc d'ossos.

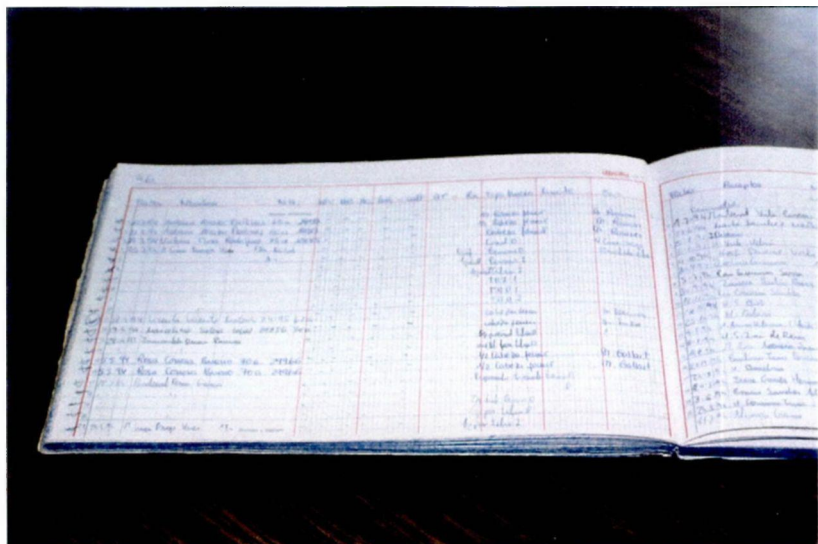


Fig. 22. Llibre de registre.

6

LLIBRE DE REGISTRE

En el llibre de registre de fulls numerats del Banc d'Ossos (Fig. 22), consten les dades que figuren en el quadre 8.

Nombre de registre
Criteri d'utilitat
Data d'extracció
Nom del donant
Edat
Causa mort
Grup sanguini
Serologia CMV
Serologies (SIDA, Hepatitis B, C, luètica)
Cultiu os-fragment
Tipus d'os-fragment
Quiròfan obtenció
Equip extractor
Límit utilitat
Data implant
Centre implant
Nom receptor si Hospital Clínic
N. Història Clínica
Diagnòstic
Serologies receptor
Cultiu empelt
Histologia empelt
Cultiu llit receptor
Histologia llit receptor
Comunicació administrativa

Quadre 8. Dades del llibre de registre

MATERIAL I MÈTODE

7

IMPLANT

La distribució dels al.loempelts amb relació al Centre d'utilització ha estat la següent taula.

Hospital Clínic	206	50'86%
Centres de Barcelona	124	30'61%
Província de Barcelona	41	10'12%
Resta de Catalunya	8	1'97%
Comunitats veïnes	15	3'70%
Resta d'Espanya	9	2'22%
Resta d'Europa	2	0'49%
No utilitzats	70	

Taula 4. Distribució segons centre d'implant.

7.1

IMPLANTS HOSPITAL CLÍNIC

Dels 475 al·loempelts procedents de donants multiorgànics se n'han implantat al Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic 206 (43'37%); si tenim present que 70 segments no han estat utilitzats (28 per cultius positius, i 42 per caducitat) el percentatge arriba al 50'86% dels empelts "útils". Hi ha hagut 174 receptors, ja que en algunes intervencions ha estat necessari implantar fins a 3 segments.

La metodologia de l'implant ve marcada en primer lloc per la planificació de l'acte quirúrgic, i la recerca de

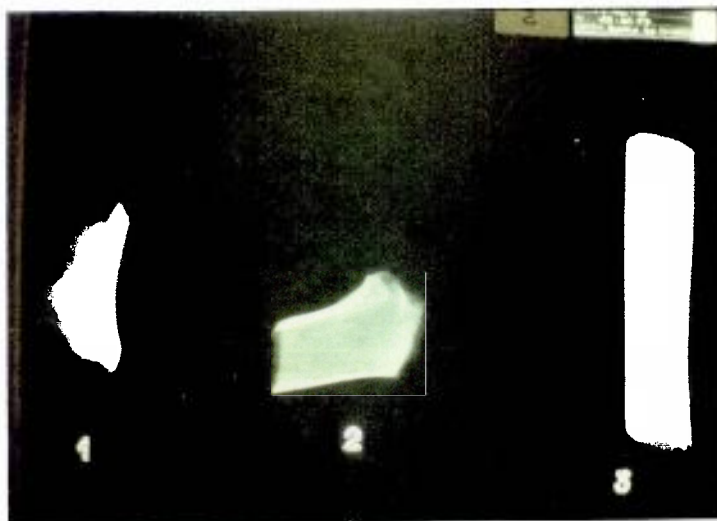


Fig. 23. Control radiogràfic de l'empelt per a planificar la intervenció.

MATERIAL I MÈTODE

l'al.loempelt a utilitzar, si és necessari amb l'ajuda de radiografies (Fig. 23.), dins de les disponibilitats en cada moment del Banc d'ossos. Prèviament a la intervenció, es demana l'**autorització per escrit del receptor per a l'implant de l'al.loempelt, i per a la pràctica de l'estudi serològic**; aquest consisteix en la determinació de les mateixes serologies que s'han practicat al donant: serologia luètica, virus de l'hepatitis C, antígen hepatitis B, i determinació d'antigen i anticossos per al virus de la SIDA.

En tots els pacients que reben al.loempelt ossi s'ha realitzat la mateixa **profilaxi antibiòtica** utilitzada per als implants de material d'osteosíntesi i pròtesis (García 1991); els antibiòtics administrats han estat cefalosporines de segona generació (Cefamandol 3 i 5 dosis, i Cefonicid a dosi única administrats de manera randomitzada).

Un cop l'empelt es treu de les bosses on ha estat emmagatzemat, es realitza un **frotis de superfície** amb el corresponent hisop. La descongelació s'efectua de forma ràpida amb ajuda de sèrum calent (30°-40°); una vegada descongelat es treuen les restes de parts toves i es dona la forma adequada segons els requeriments de la intervenció; una mostra de l'empelt serà utilitzada com a **control histològic**. També es realitza un control microbiològic i anatomopatològic del llit receptor.

MATERIAL I MÈTODE

El procés dels fragments remesos al Servei d'Anatomia Patològica és en primer lloc la fixació amb formol al 10% durant un dia, posteriorment la decalcificació, que es realitza amb àcid nítric al 5% de 1 a 4 dies segons les característiques de la mostra, la inclusió en parafina mitjançant alcohols de graduació progressiva (96° a 100°), toluens i parafina, els talls de 5 micres amb el microtom i per fi la tinció rutinària amb hematoxilina-eosina.

El seguiment postoperatori del pacients receptors d'al.loempelts ossis i lligamentosos, és el mateix que en els altres pacients amb intervencions equivalents. Els controls ambulatoris, clínics i radiològics, es fan al mes, tres, sis, dotze mesos, i posteriorment anualment. Es realitza un control gammagràfic anual fins a la negativitat de la captació, i si el pacient ha de ser reintervingut, es realitza un estudi anatomopatològic. En els casos de plàstia del lligament creuat anterior, s'afegeix un estudi artromètric anual.

MATERIAL I MÈTODE

7.1.1

INDICACIONS

Les patologies en les quals han estat utilitzats els al.loempelts és la següent (Taula 5)

Fractura metafisària	14	6'79%
Fractura diafisària	9	4'36%
Fractura oberta	4	1'94%
Pseudoartrosi	9	4'36%
Artrodesi membres	5	2'43%
Ruptura lligaments	16	7'77%
Farcit cavitats	16	7'77%
Implant segmentari	21	10'19%
Artrodesi lumbar	25	12'13%
Artrodesi cervical ant.	9	4'36%
Artrodesi cervical post.	5	2'43%
Osteotomia addició	42	20'38%
Pròtesi T. Anca (Còtila)	11	5'33%
Pròtesi T. Anca (Endomed.)	16	7'77%
Pseudoartrosi congènita	3	1'45%
Material de osteosíntesi	1	0'48%

Taula 5. Distribució per indicacions dels al.loempelts implantats a l'Hospital Clínic

MATERIAL I MÈTODE

7.1.2

EXEMPLES

A continuació es mostren diversos casos clínics del Servei de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia de l'Hospital Clínic com a exemple de cada una de les diferents indicacions.

7.1.2.1

Fractura metafisària

Baró de 26 anys (receptor 160 del quadre 64) que cau d'una motocicleta i pateix una fractura epífiso-metafisària proximal de tibia dreta (Fig 24A); se li practica reducció amb aportació d'al.loempelt (empelt 442) i osteosíntesi. El control radiològic als 18 mesos mostra la consolidació de la fractura (Fig. 24B).

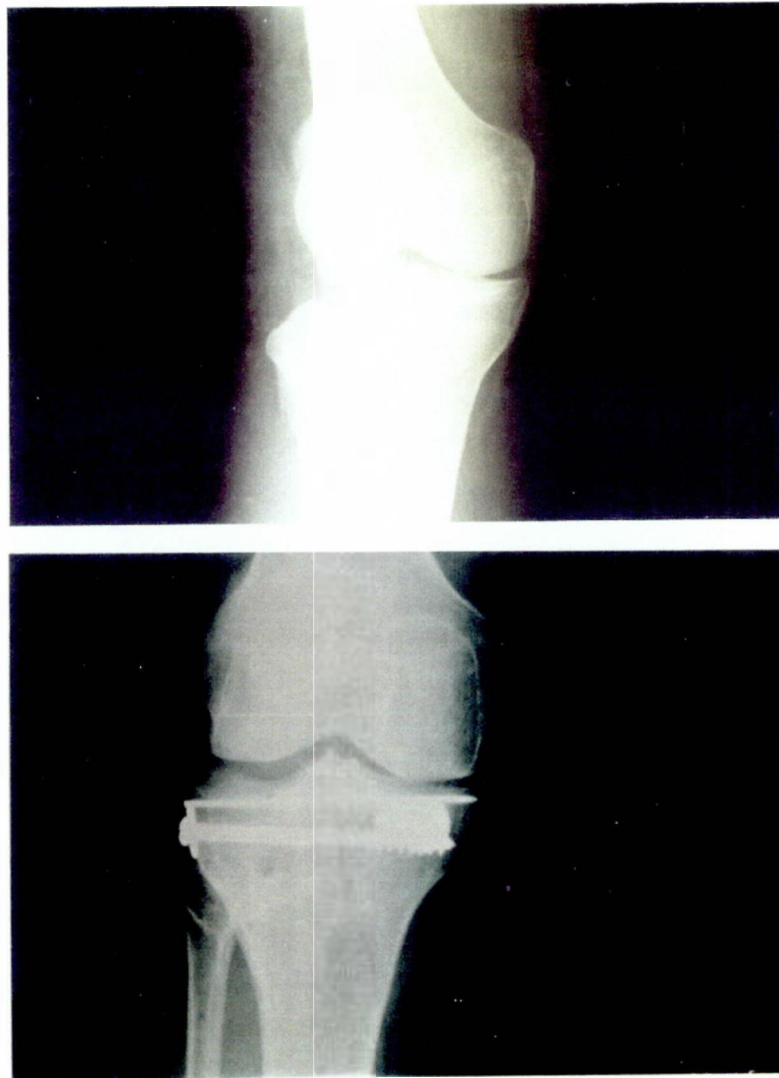


Fig. 24. A.- Fractura epífiso-metafisària proximal de tibia dreta.
B.- Control radiològic als 18 mesos.

7.1.2.2

Fractura diafisària

Dona de 72 anys (receptor 4 del quadre 15) amb fractura diafisària d'húmer dret intervinguda amb tècnica de Hackethal (Fig. 25A); als dos mesos caiguda sobre la mà dreta amb fallida de la síntesi (Fig. 25B); es practica nova osteosíntesi amb aportació d'al.loempelt (empelt 7). El control radiològic als 6 mesos mostra la consolidació de la fractura (Fig. 25C).

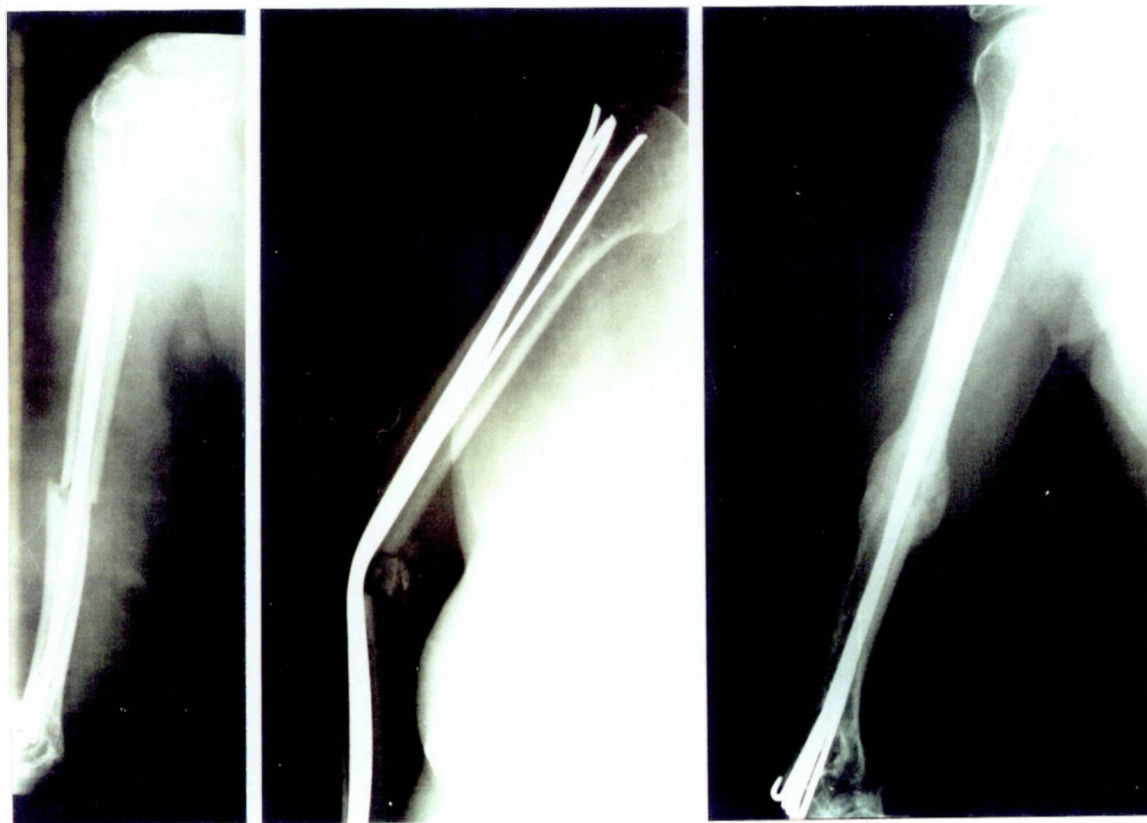


Fig. 25. A.- Fractura diafisària d'húmer dret tractada amb enclavat endomedul.lar de Hacketal. B.- Caiguda als 2 mesos amb fallida de la síntesi. C.- Control als 6 mesos després de reintervenció amb aportació d'al.loempelt.

7.1.2.3

Fractura oberta

Baró de 21 anys (receptor 34 del quadre 19) que per un accident de trànsit presenta fractura oberta de fèmur dret amb pèrdua de substància òssia (Fig. 26A). Estabilitzat d'entrada amb fixador extern (Fig. 26B). A les 3 setmanes, aportació d'al.loempelt (empelt 55, procedent d'un coxal sencer) (Fig. 26C); el cultiu del llit receptor va ser positiu (Staf. aureus). Als 15 dies apareix supuració abundant que va requerir extracció de tot l'empelt (Fig. 26D). Es tracta d'un fracàs de l'al.loempelt per mala indicació.

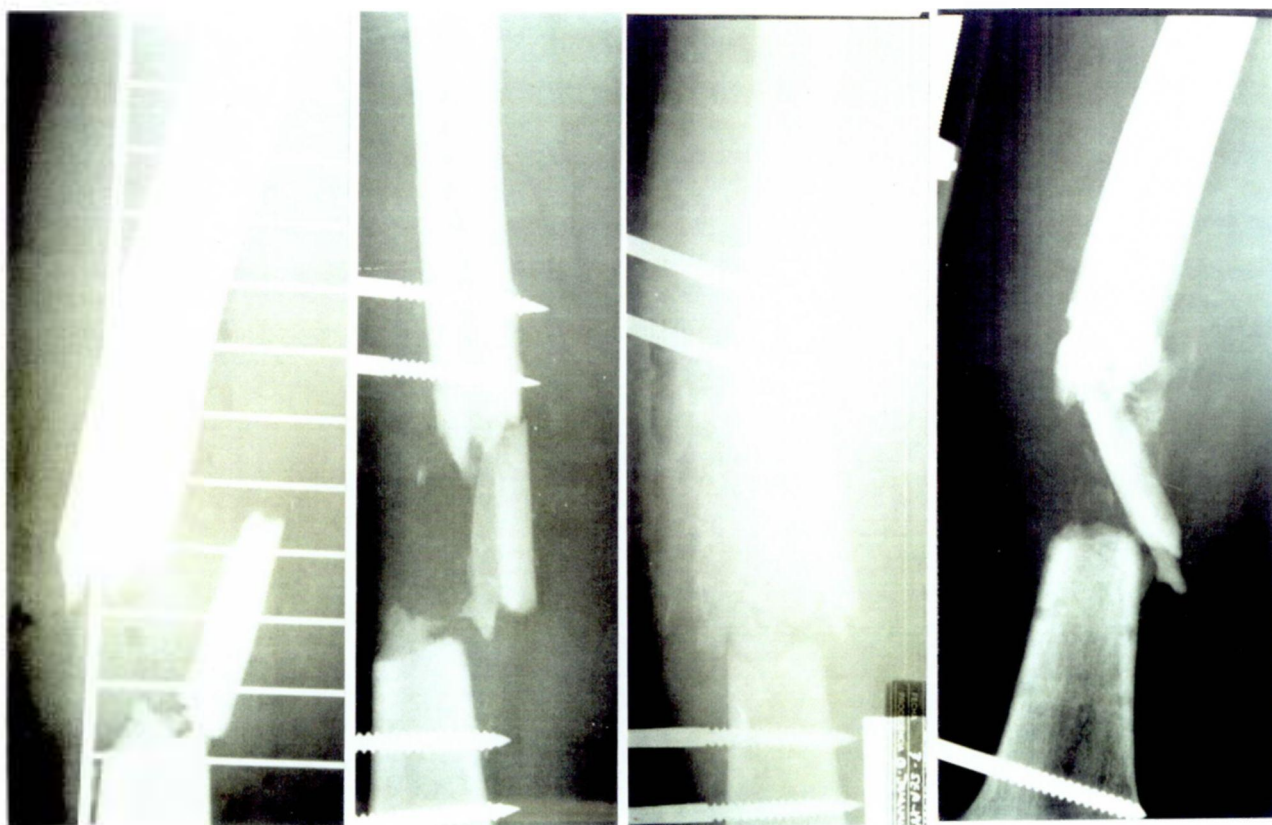


Fig. 26. A.- Fractura oberta de fèmur dret amb pèrdua de substància òssia. B.- Estabilització amb fixador extern. C.- Aportació d'al.loempelt a les 3 setmanes. D.- Fracàs de l'al.loempelt.

7.1.2.4

Pseudoartrosi

Noi de 16 anys (receptor 7 del quadre 15) intervingut 6 mesos abans d'osteotomia de valguització, desrotativa i flexora per presentar epifisiolisi de cap femoral esquerra, que no va consolidar (Fig. 27A). Es va practicar decorticació i aportació d'al.loempelt (empelt 10, fragment esponjós procedent de cresta ilíaca). El control radiològic als 4 anys mostra la consolidació (Fig. 27B).

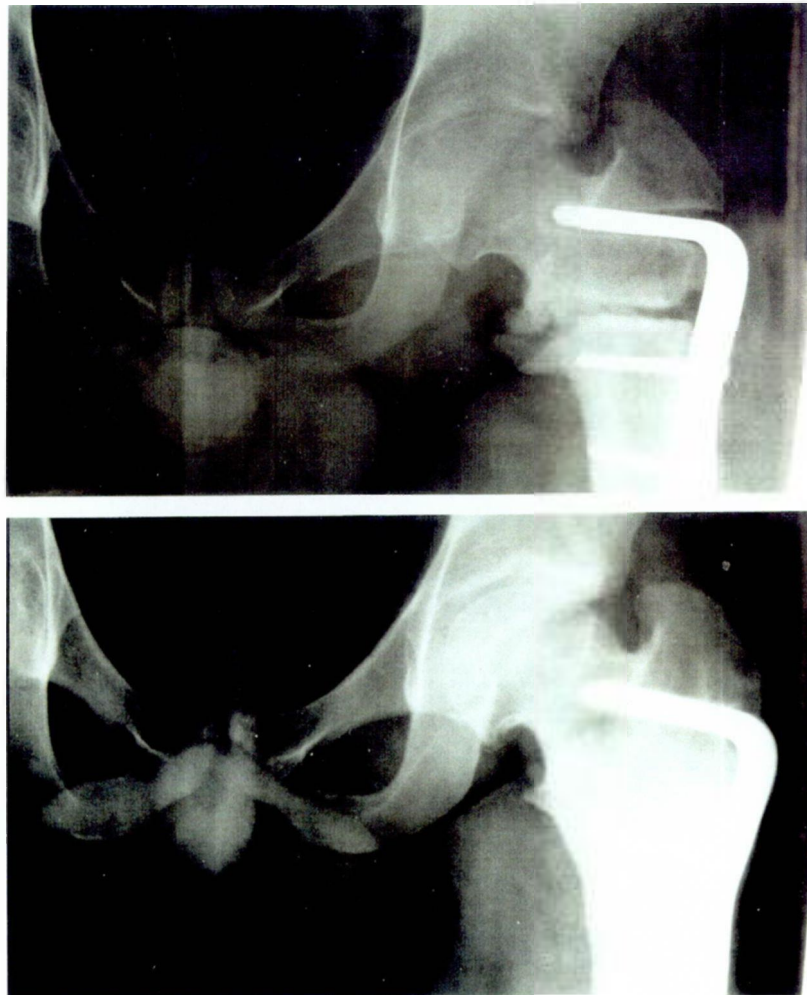


Fig. 27. A.- Pseudoartrosi en osteotomia de valguització, desrotativa i flexora de fèmur. B.- Control als 4 anys de l'aportació d'al.loempelt.

7.1.2.5

Artrodesi membres

Baró de 44 anys (receptor 25 del quadre 17) que presenta seqüeles d'artritis tuberculosa subastragalina esquerra (Fig. 28A). Se li va realitzar una artrodesi subastragalina amb aportació d'al.loempelt (empelt 37, fragment esponjós procedent d'una metafisi proximal de tibia). El control radiològic als 2 anys mostra l'èxit de l'artrodesi (Fig. 28B).

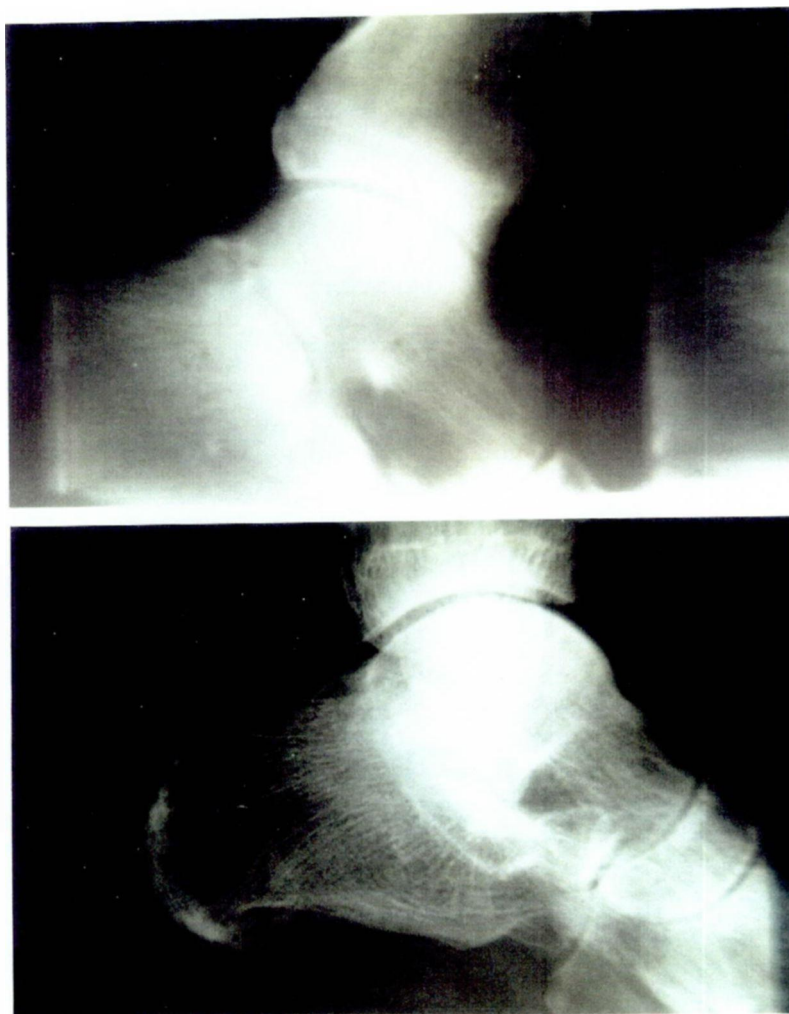


Fig. 28. A.- Seqüeles d'una artritis tuberculosa subastragalina.
B.- Artrodesi subastragalina als 2 anys de l'intervenció.

7.1.2.6

Plàstia lligaments

Baró de 19 anys (receptor 133 del quadre 53) que en accident esportiu pateix una ruptura del lligament anterior del genoll dret. Se li implantà una plàstia os-tendó-os (empelt 358) procedent d'un aparell extensor del genoll (Figs. 29A i 29B). Als 2 anys el pacient ha recuperat el seu nivell esportiu anterior i els controls radiològics i mitjançant Resonància Nuclear Magnètica són satisfactoris (Figs. 30 i 31).

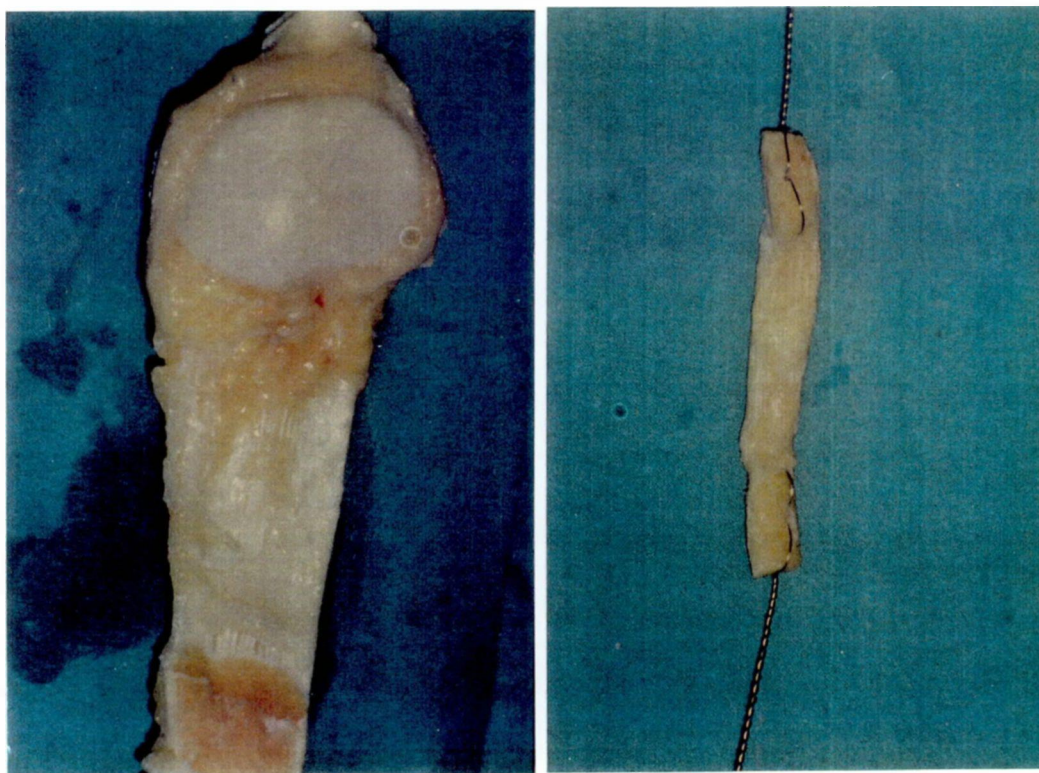


Fig. 29. A.- Aparell extensor del genoll. B.- Plàstia os-tendó-os obtinguda de l'aparell extensor.

MATERIAL I MÈTODE



Fig. 30. Control radiològic als 2 anys (Lachmann actiu radiològic) amb un desplaçament inferior als 7 mm.

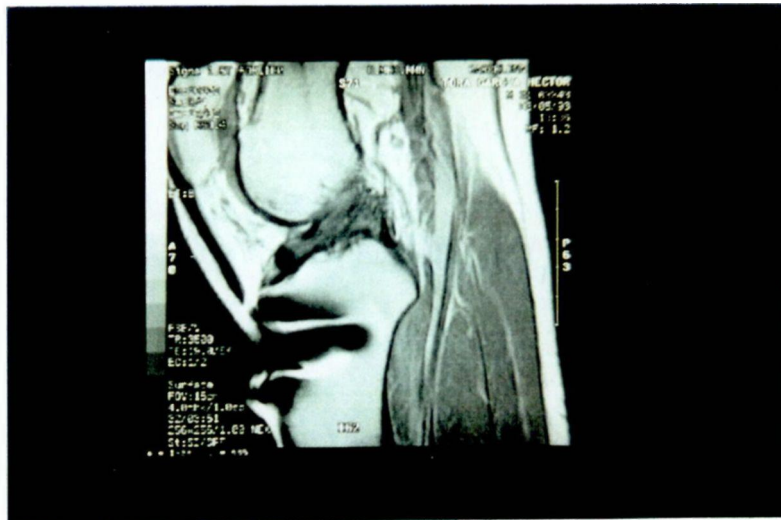


Fig. 31. Resonància Nuclear Magnètica als 2 anys que mostra una imatge anatòmica i funcional correcta de l'empelt.

7.1.2.7

Farcit cavitats

Baró de 16 anys (receptor 71 del quadre 25) que presenta quist ossi essencial de calcani esquerre (Fig. 32A); Se li practicà curetatge i farciment amb al.loempelt triturat (empelt 133 procedent d'una tibia). Als 4 anys el pacient està assintomàtic i el control radiològic mostra la total incorporació de l'empelt (Fig. 32B).

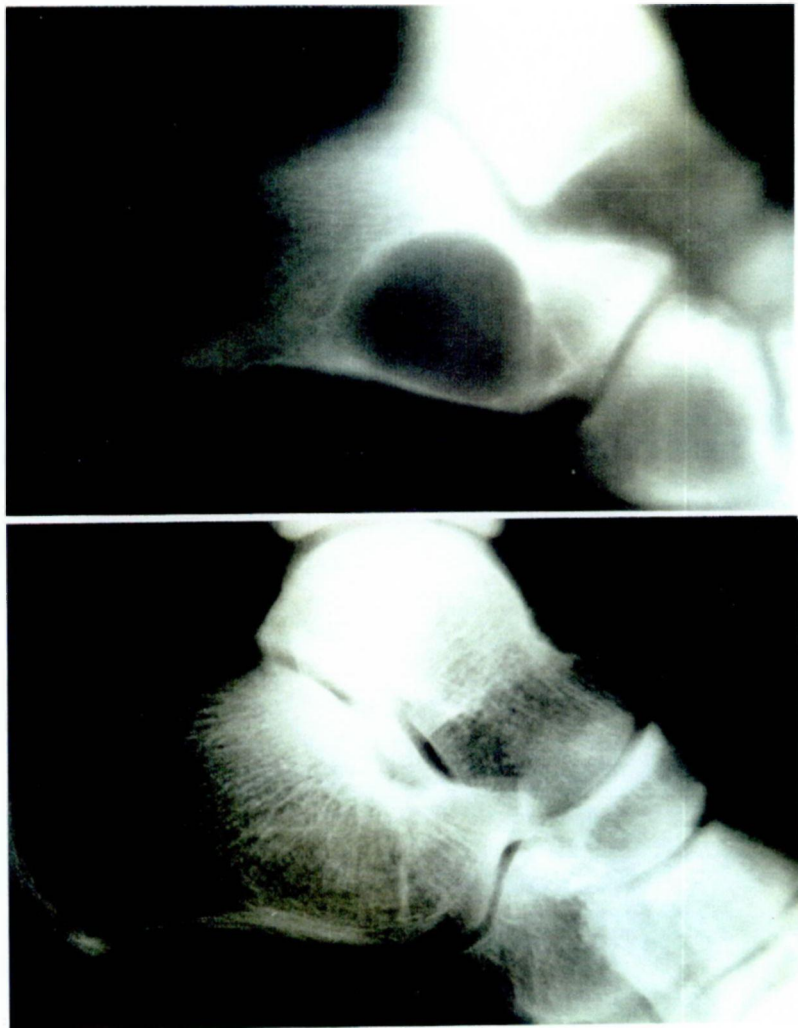


Fig. 32. A.- Planigrafia que mostra el quist ossi essencial de calcani. B.- Control radiològic als 4 anys amb total incorporació de l'empelt.

7.1.2.8.1

Empelt segmentari en patologia tumoral

Baró de 35 anys (receptor 149 del quadre 58) que presenta una tumoració lítica a nivell acetabular esquerre diagnosticada de condroblastoma (Fig. 33A). En la intervenció es va practicar exèresi marginal de la tumoració i substitució per un empelt massiu (empelt 397) (Fig. 33B).

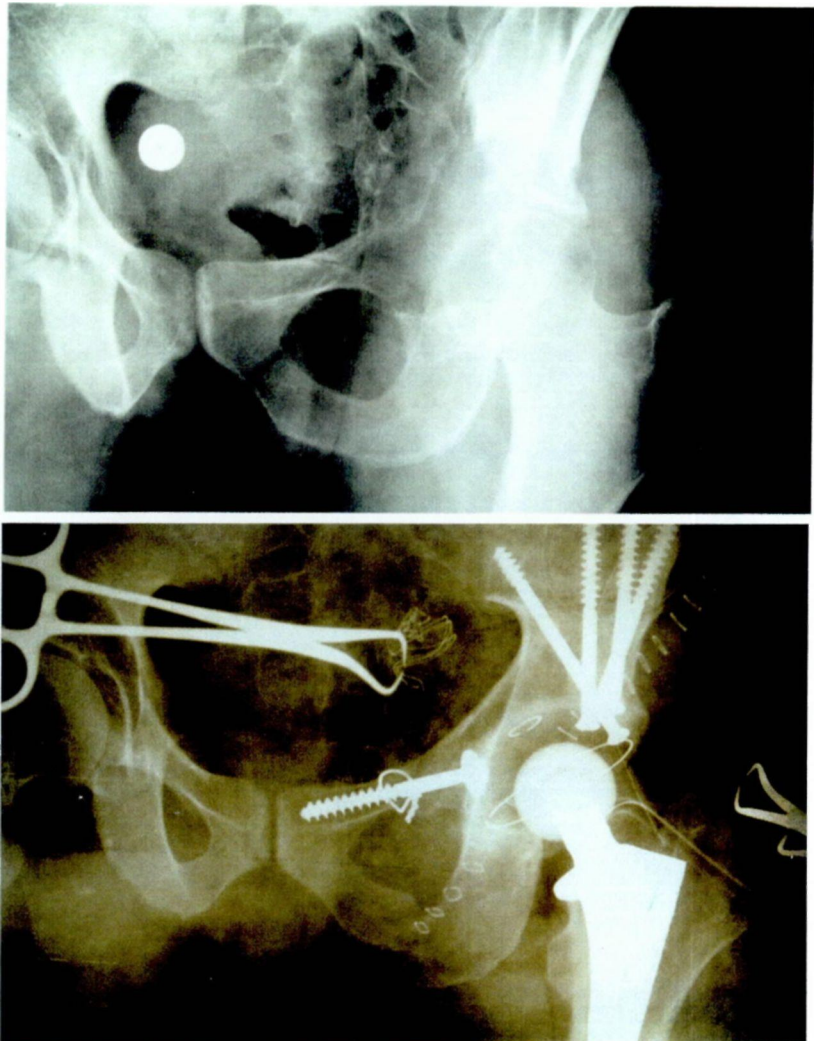


Fig. 33. A.- Tumoració lítica a nivell acetabular esquerre (Condroblastoma). B.- Control radiològic peroperatori després de la exèresi marginal de la tumoració i substitució per un empelt massiu.

MATERIAL I MÈTODE

El pacient, als 2 anys de la intervenció no ha presentat recidiva i el control radiològic mostra una incorporació a nivell ilíac i una reabsorció parcial a nivell de les branques pubianes (Figs. 34A i 34B).



Fig. 34. A i B.- Control radiològic als 2 anys de la intervenció que mostra una incorporació a nivell ilíac i una reabsorció parcial a nivell de les branques pubianes.

7.1.2.8.2

Empelt segmentari en substitució artroplàstica

Dona de 80 anys (receptor 127 del quadre 48) intervinguda 15 anys abans per coxartrosi i havent-se-li implantat una pròtesi total d'anca; presenta descementació de la pròtesi i lisi del terç proximal del fèmur (Fig. 35A). Es va intervenir i es va realitzar recanvi protèsic i substitució del terç proximal del fèmur (empelt 307). A l'any la pacient deambula amb un bastó i el control radiològic mostra un pont ossi entre l'empelt i el llit receptor (Fig. 35B).

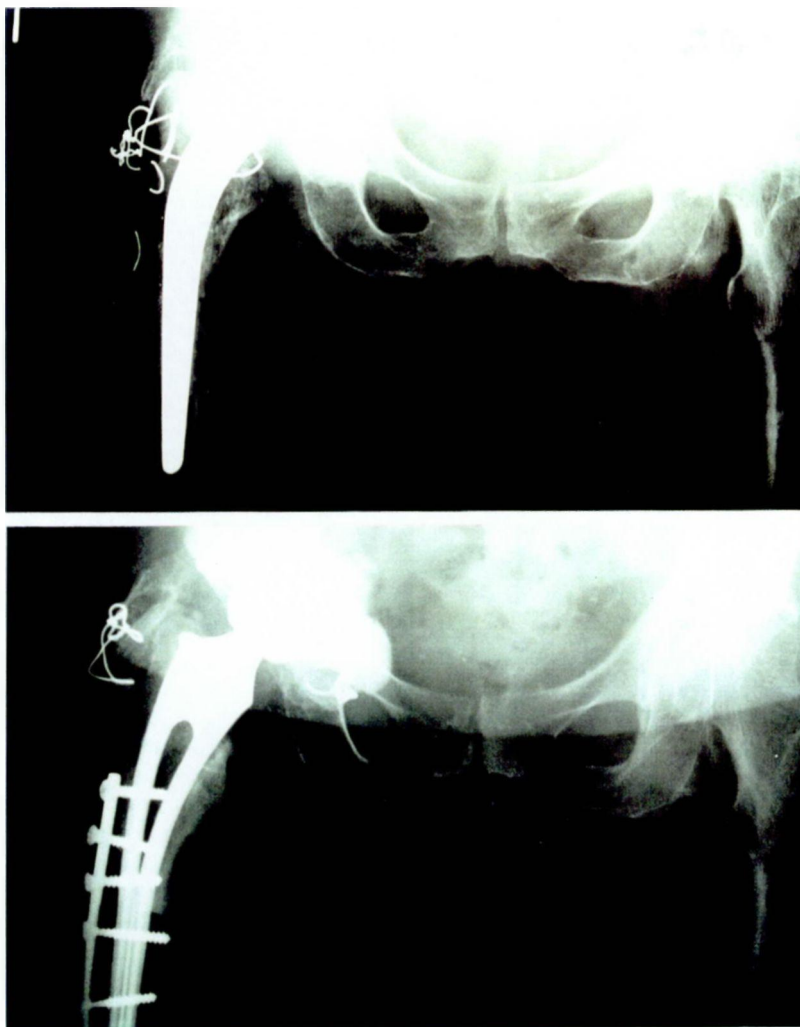


Fig. 35. A.- Descementació i lisi del terç proximal del fèmur. B.- Control a l'any que mostra la incorporació de l'empelt.

7.1.2.9

Artrodesi lumbar

Baró de 51 anys (receptor 30 del quadre 18) al qual se li practica una artrodesi posterior L4-S1 (Fig. 36A) amb aportació d'al.loempelt (empelt 50, procedent d'una cresta ilíaca) com a conseqüència d'una espondilolistesi L4-L5. Als 2 anys de la intervenció s'ha produït una reabsorció parcial de l'empelt (Fig. 36B).

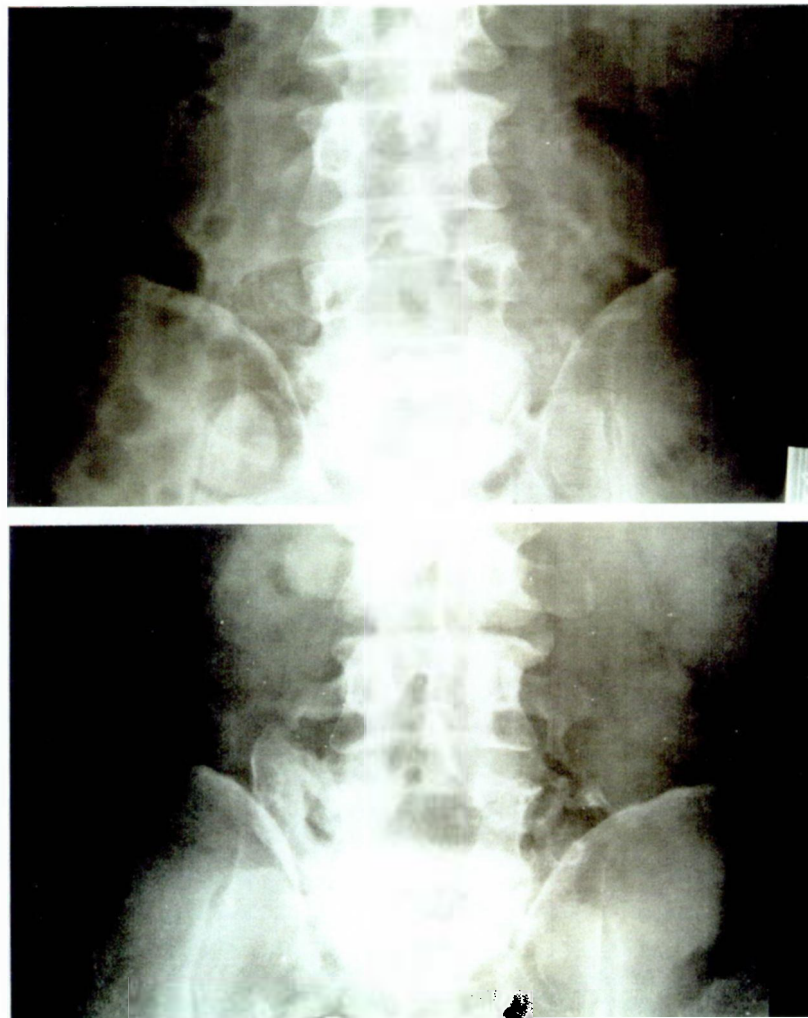


Fig. 36. A.- Control radiològic postoperatori que mostra l'aportació d'empelt a nivell L4-S1. B.- Control radiològic als 2 anys amb reabsorció parcial de l'empelt.

MATERIAL I MÈTODE

7.1.2.10

Artrodesi cervical anterior

Dona de 52 anys (receptor 146 del quadre 57) que presenta cervicoartrosi C4-C5 i C5-C6 (Fig. 37A) amb afectació neurològica. Es va practicar artrodesi tipus Cloward dels nivells afectats amb aportació d'al.loempelt (empelt 394, procedent d'una meitat distal de tibia). El control radiològic als 3 anys mostra la incorporació de l'empelt (Fig. 37B) i la pacient està assintomàtica.

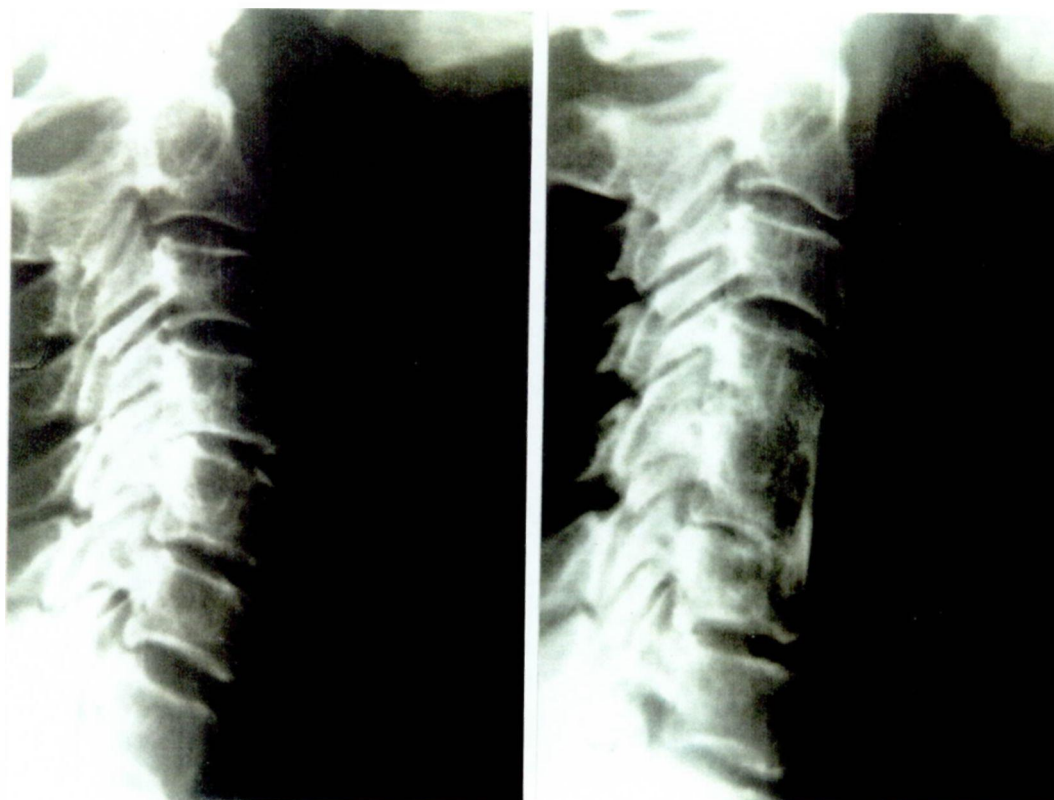


Fig. 37. A.- Cervicoartrosi dels nivells C4-C5 i C5-C6. B.- Control als 2 anys de l'artrodesi que mostra la incorporació de l'empelt.

7.1.2.11

Osteotomia d'addició

Dona de 54 anys (receptor 32 del quadre 18) afecta d'artrosi fèmoro-patelar. Es va realitzar una osteotomia d'avançament de la tuberositat tibial anterior amb l'aportació d'una falca d'al.loempelt (empelt 52, procedent de fragmentació d'una cresta ilíaca) (Fig. 38A). El control radiològic als 4 anys de la intervenció mostra la total incorporació de l'empelt (Fig. 38B).



Fig. 38. A.- Control peroperatori de l'osteotomia d'avançament de la tuberositat tibial anterior amb el suport d'una falca d'al.loempelt. Radiologia als 3 anys amb total incorporació de l'empelt.

7.1.2.12

Aportació en Pròtesi Total d'anca (Còtila)

Dona de 56 anys (receptor 153 del quadre 60) amb antecedent de pròtesi total d'anca esquerra per epifisiolisi 10 anys abans; després d'una caiguda es produeix una fractura diafisària del fèmur esquerre (Fig. 39A). Es realitza la síntesi i recanvi protèsic amb aportació d'al.loempelt (empelt 410, triturat a partir d'una meitat distal de fèmur) a nivell de la còtila. El control als 18 mesos mostra la incorporació de l'empelt (Fig. 39B).

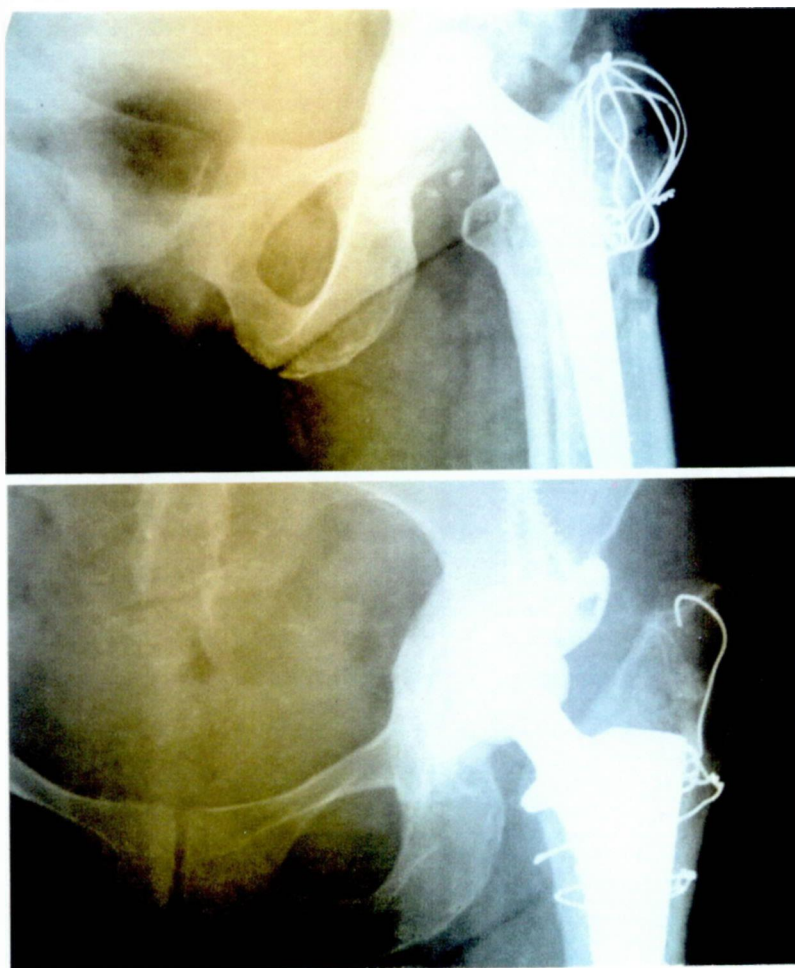


Fig. 39. A.- Pròtesi total d'anca descimentada i fractura diafiària de fèmur. B.- Control als 18 mesos amb incorporació de l'empelt.

7.1.2.13

Aportació en Pròtesi Total d'anca (Endomedul.lar)

Dona de 71 anys (receptor 151 del quadre 59) amb antecedent de pròtesi total d'anca dreta 6 anys abans, descimentada (Fig. 40A); es va realitzar recanvi artroplàstic implantant pròtesi sense cimentar amb aportació d'al.loempelt (empelt 405, triturat a partir d'una meitat distal de fèmur) a nivell endomedul.lar. El control radiològic als 3 anys mostra la incorporació de l'empelt (Fig. 40B).

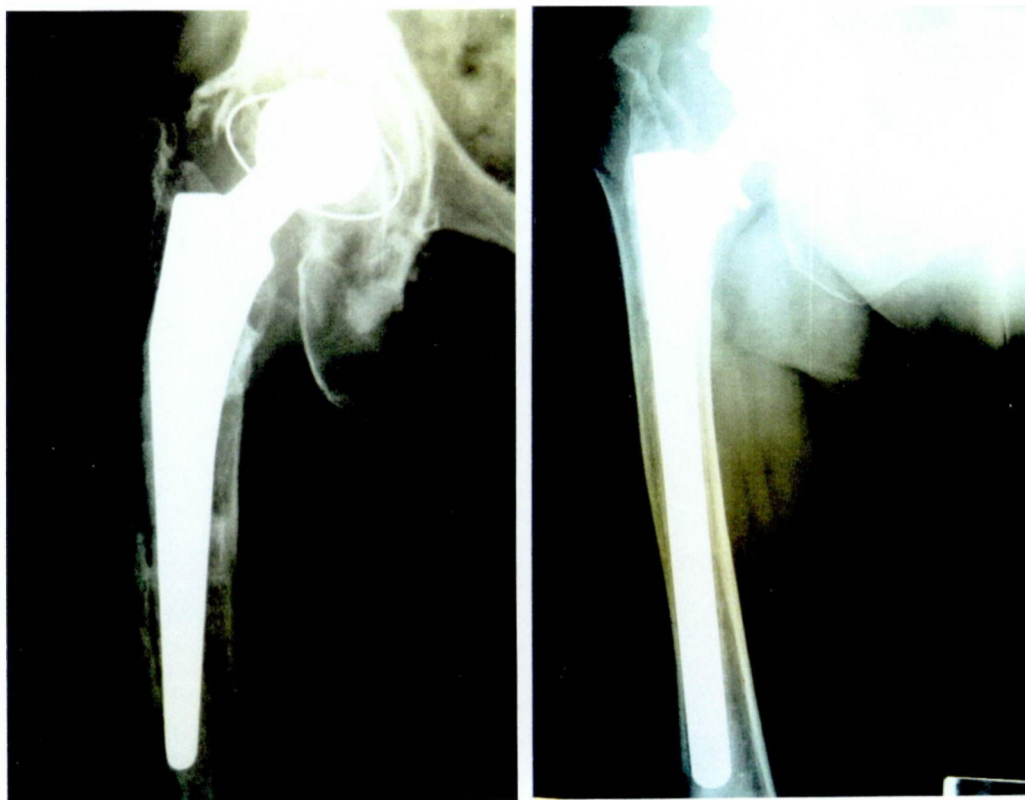


Fig. 40. A.- Pròtesi total d'anca descimentada. B.- Control postoperatori als 3 anys amb incorporació de l'empelt.

7.1.2.14

Pseudoartrosi congènita de tíbia.

Nena de 5 anys (receptor 122 del quadre 45) amb antecedent de Neurofibromatosi, que presenta pseudoartrosi congènita de tíbia dreta (Fig. 41A). Es va practicar exèresi de la regió de la pseudoartrosi i es va interposar un al.loempelt (empelt 286, procedent d'un radi) (Fig. 41B) estabilitzat amb un clau endomedul.lar (Fig. 41C).

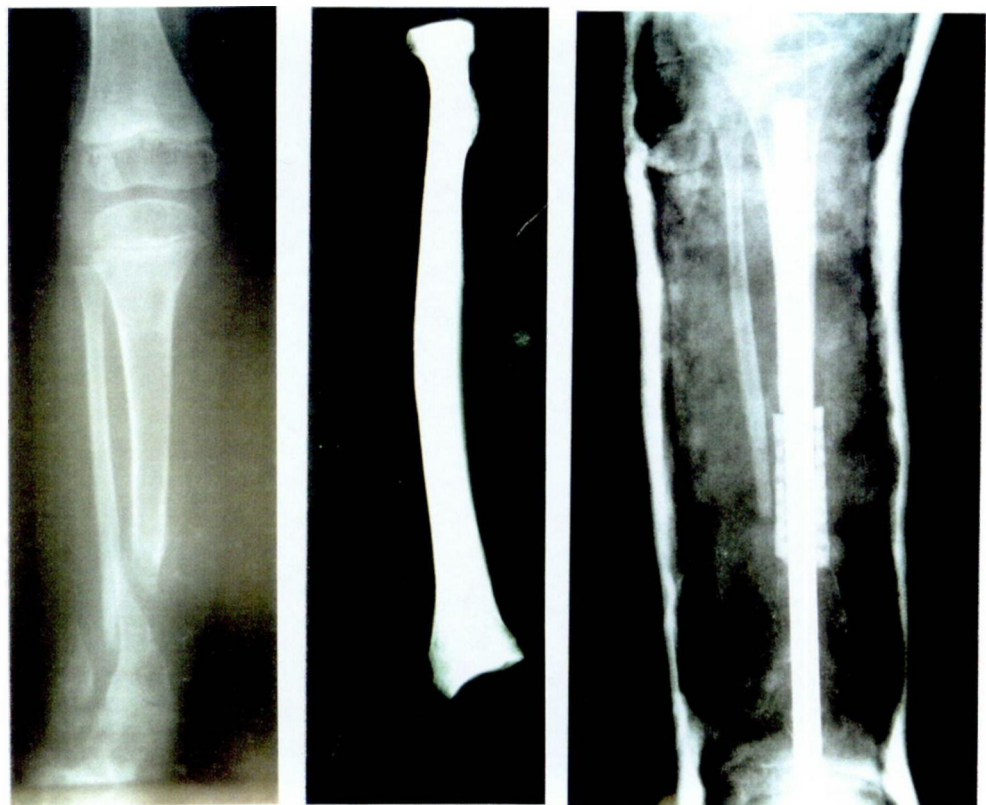


Fig. 41. A.- Pseudoartrosi congènita de tíbia dreta. B.- Radiografia del radi utilitzat. C.- Control radiològic postoperatori immediat amb l'al.loempelt interposat i sintetitzat amb clau endomedul.lar.

MATERIAL I MÈTODE

Als 3 anys de la intervenció es realitza enferrallat distal i radiològicament s'objectiva incorporació de l'empelt (Fig. 42A), tot i que la histologia mostra necrosi del mateix. Als 4 anys es retira el clau endomedul.lar, i com a tractament de l'hipometria, es realitza una condrodiastasi segons mètode d'Illizarov, que està actualment en curs (Figs. 42B i 42C).

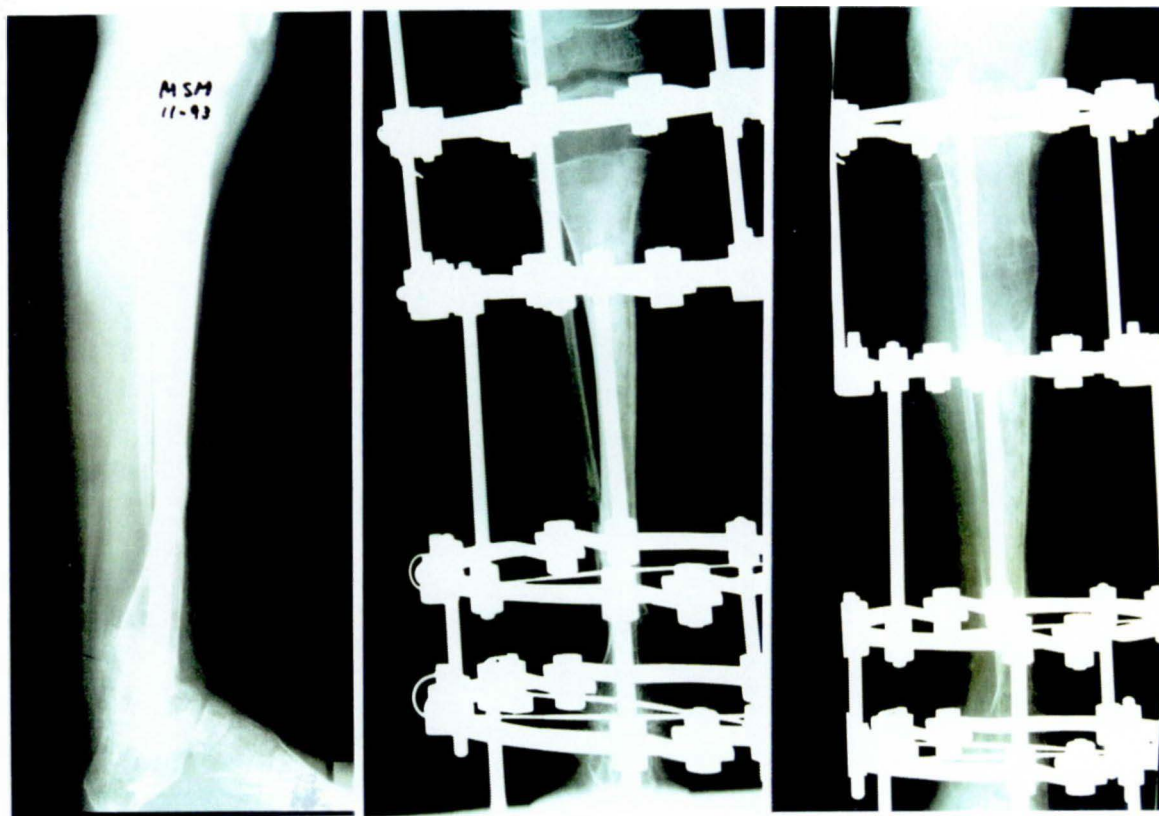


Fig. 42. A.- Control als 3 anys. incorporació radiològica de l'empelt. B i C.- Als 4 anys es retira el clau endomedul.lar, i es col.loca fixador d'Illizarov per realitzar una condrodiastasi.

7.1.2.15

Material d'osteosíntesi.

Dona de 59 anys (receptor 114 del quadre 38) amb al·lèrgia objectivada a Níquel i altres metalls, que al caure d'una escala es produeix una fractura d'epífisi distal de tibia i peroné esquerres (Fig. 43A). Es practica reducció i osteosíntesi amb agulles d'al·loempelt (empelt 242, de cresta ilíaca). El control radiològic als 7 mesos mostra la consolidació de la fractura (Fig. 43B).



Fig. 43. A.- Fractura d'epífisi distal de tibia i peroné. B.- Control als 7 mesos amb la fractura consolidada.

MATERIAL I MÈTODE

8

VALORACIÓ RESULTATS

8.1

OSSOS OBTINGUTS

S'ha valorat el control microbiològic en el moment de l'extracció dels ossos en relació als següents paràmetres (Quadre 9).

Circumstàncies extracció	Hospital extracció
	Extraccions prèvies òrgans i teixits
	Nombre equips extractors previs
	Membres equip extractor aparell locomotor
Característiques donant	Causa mort
	Edat
	Sexe
Característiques os	Tipus os

Quadre 9. Valoracions control microbiològic ossos en el moment de l'extracció

8.2

FRAGMENTS

S'ha avaluat la relació entre el cultiu realitzat després de la fragmentació i el tipus d'os i el tipus de fragment realitzat (Quadre 10).

Os origen de la fragmentació
Tipus de fragment realitzat

Quadre 10. Valoracions control microbiològic de la fragmentació

8.3

DISTRIBUCIÓ GEOGRÀFICA I UTILITZACIÓ DELS IMPLANTS

S'ha estimat la variació de la distribució geogràfica dels empelts amb relació als anys d'evolució del Banc d'ossos. La distribució geogràfica ha estat la següent

Hospital Clínic
Barcelona
Província de Barcelona
Resta de Catalunya
Comunitats veïnes
Resta d'Espanya
Resta d'Europa

Quadre 11. Valoració geogràfica utilització dels implants

També s'ha avaluat quins han estat els al.loempelts que no han estat implantats tot i ser considerats "útils".

8.4

TEMPS D'EMMAGATZEMAMENT

S'ha objectivat la influència dels temps d'emmagatzemament, agrupant els empelts utilitzats abans dels 6 mesos, i més de 7 mesos, valorant el cultiu de l'al.loempelt realitzat després del desembalatge.

8.5

COMPORTAMENT DE L'AL.LOEMPELT

El comportament clínic i radiològic de l'al.loempelt, s'ha classificat segons els criteris de Burchardt (1983), afegint les diferents complicacions (Quadre 12). La revisió de les històries clíniques ha estat feta el mes de maig de l'any 1994.

Incorporació Normal
Reabsorció parcial
Reabsorció total
Infecció sense reabsorció
Infecció i reabsorció
Infiltració tumoral
Fractura o ruptura empelt
Fallida síntesi

Quadre 12. Comportament de l'al.loempelt.

Tot i que la fallida de la síntesi no es pot considerar pròpiament un comportament de l'empelt, s'afegeix en aquest capítol per l'influència que hi té.

MATERIAL I MÈTODE

Els resultats de l'empelt s'han relacionat amb els següents paràmetres (Quadre 13):

Depenent del donant	Edat
	Sexe
Depenent de l'empelt i del processament	Tipus d'os
	Tipus de fragment
	Temps d'emmagatzemament
	Cultiu de l'empelt a l'implant
Depenent del receptor	Diagnòstic
	Cultiu del receptor a l'implant

Quadre 13. Paràmetres relacionats amb el resultat de l'empelt.

TRACTAMENT DELS RESULTATS

Els resultats obtinguts han estat sotmesos a un tractament estadístic. Les dades han estat introduïdes en el programa SPSS PC+.

L'anàlisi descriptiva s'ha realitzat amb els paràmetres següents:

Mitjana
Desviació estàndar
Valor mínim
Valor màxim

Quadre 14. Paràmetres descriptius

Les proves de significació estadística han avaluat la compatibilitat d'un conjunt de dades amb la hipòtesi nul·la de no diferència entre els tractaments o circumstàncies (Leaverton 1993). El test de Chi-quadrat permet valorar la probabilitat de tenir una diferència entre les distribucions de dues sèries; quan aquesta és petita, es deu a la variació aleatòria del mostreig.

S'ha pres com a nivell estadísticament significatiu la probabilitat de 0'05 ($p=0'05$ o 5%) per acceptar o rebutjar la hipòtesi nul·la; així, si p és igual o menor de 0'05 s'ha desestimat, indicant que les diferències no es deuen a l'atzar, sinó a les circumstàncies estudiades.

