

MODIFICADORES BIOLÓGICOS TÉCNICA DE OBTENCIÓN Y MANEJO CLÍNICO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Dr. MORRIS MIZRAJI

* Prof. Adj. Fisiología General y Buco Dental

Facultad de Odontología

Universidad de la República Oriental del Uruguay.

* Práctica Privada

Dr. ALVARO AGUIAR

* Práctica Privada

RESUMEN

Los modificadores biológicos, son sustancias de estructura proteica que participan en los procesos de diferenciación y proliferación celular.

Las plaquetas contienen por lo menos dos de estas sustancias, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-platelet derived growth factor) y el factor de crecimiento transformador beta (TGF b-transforming growth factor beta) El plasma rico en plaquetas es un preparado autólogo que se utiliza en técnicas de regeneración e injertos óseos. Una vez que las plaquetas liberan su contenido en la zona quirúrgica, los factores de crecimiento contenidos en ellas estimulan el proceso de cicatrización normal, logrando un hueso de mayor calidad en períodos más cortos. En este trabajo se hace una síntesis de los procesos de proliferación y diferenciación celular y de la influencia que en dichos procesos tienen los factores de crecimiento.

Se describe una técnica simplificada para la obtención de un plasma rico en plaquetas (PRP) cuya activación promueve la liberación de los factores de crecimiento plaquetarios en el lecho quirúrgico. La textura y adherencia de este preparado facilitan la manipulación y esculpido del material a injertar.

Palabras claves: Modificadores biológicos, Plasma rico en plaquetas.

SUMMARY

The biological modifiers are proteinaceous structure substances that participate in the cellular differentiation and proliferation processes.

The platelets have at least two of these substances, the platelet derived growth factor (PDGF) and the b-transforming growth factor beta (TGF). The high content of platelet plasma is an autologous preparation that is used on osseous grafts and regeneration techniques. Once that the platelets liberate their contents in the surgical area, their growth factors stimulate the normal cicatrization process, obtaining a superior qua-

lity bone in shortest periods. In this work, we make a synthesis about the cellular differentiation and proliferation processes and also about the influence that the growth factors have in those processes. We describe a simplified technique to obtain high content of platelet plasma, which activation promotes the platelets growth factors liberation on the surgical base. This preparation's texture and adherence make easier the manipulation and sculpture of the ingrafting material.

Key Words: Biological modifiers, High contents of platelet plasma.

RESUMO

Os modificadores biológicos são substâncias de estrutura proteínica que participam nos processos de diferenciação e proliferação celular.

As plaquetas contêm pelo menos duas destas substâncias, o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF- platelet derived growth factor) e o fator de crescimento transformador beta (TGF b-transforming growth factor beta).

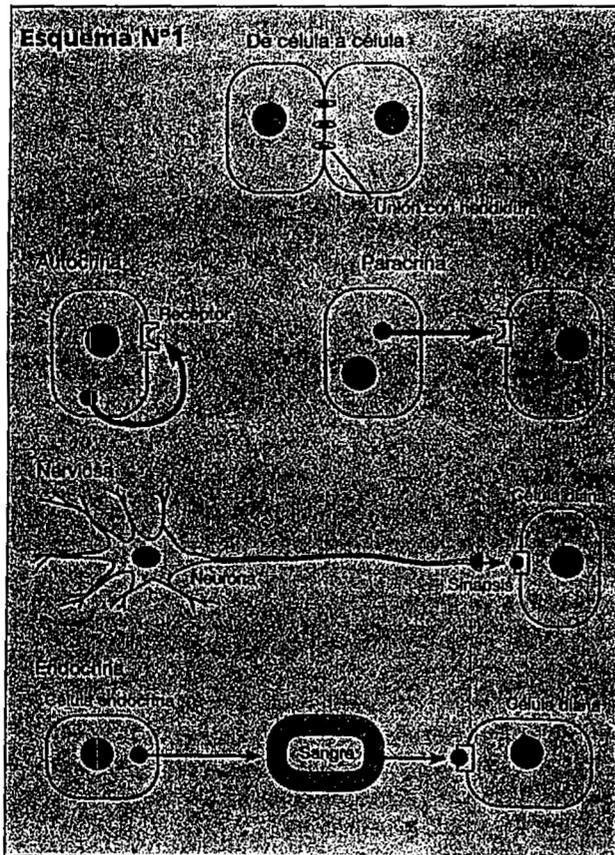
O plasma com alto conteúdo de plaquetas é um preparado autólogo que se usa nas técnicas de regeneração e inxertos ósseos. Uma vez que as plaquetas liberam seu conteúdo na zona cirúrgica, os fatores de crescimento estimulam o processo de cicatrização normal, logrando um osso de mais qualidade num menor período de tempo.

Neste trabalho é feito uma síntesis dos processos de proliferação e diferenciação celular e da influencia dos factores de crescimento em ditos procesos.

Se descreve uma técnica simplificada para obter um plasma com alto conteúdo de plaquetas (PACP) cuja ativação promove a liberação dos factores de crescimento plaquetário no leito cirúrgico. A textura e aderência deste preparado facilitam a manipulação e esculpido do material a enxertar.

Palavra-chave: modificadores biológicos, plasma com alto conteúdo de plaquetas.

F. 2811

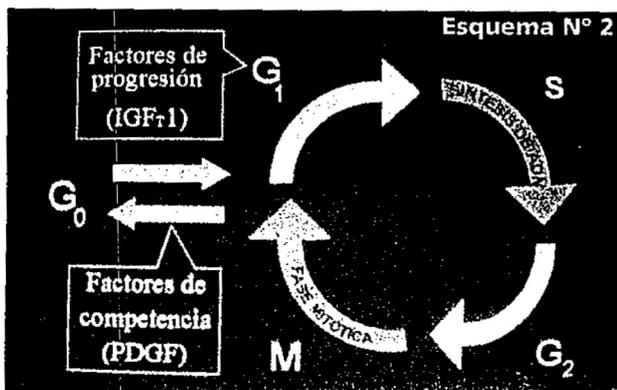


Mecanismo de regulación y control fisiológico.

Modificadores biológicos

Existen diversos mecanismos de regulación y control encargados de la coordinación de las funciones vitales del individuo que se basan en alguno de los siguientes principios básicos:

- Comunicación célula a célula
- Control a través de la red neuronal.
- Control hormonal.



Ciclo Celular.

Este control puede ser:

endócrino, a cargo de las hormonas, que operan a través de la vía sistémica o

parácrino o autócrino, a cargo de modificadores biológicos como citoquinas, interleuquinas, linfoquinas y factores de crecimiento que actúan en forma local a nivel celular (1).

Los modificadores biológicos son sustancias de naturaleza proteica que tienen la capacidad potencial de alterar los tejidos del huésped, estimulando o regulando el proceso de cicatrización de las heridas.(2)

Para que se produzca el efecto biológico a nivel local, la célula originaria debe sintetizar el factor, éste debe llegar hasta el receptor en la célula diana, y activar los segundos mensajeros que provocan el efecto terminal. Este efecto es una fosforilación proteica, que finalmente resulta responsable de los cambios que promueven la reparación tisular.

El mecanismo de acción de los factores de crecimiento depende de la localización de los receptores:

• Autócrino:

Donde la célula que produce el factor, lo excreta en forma soluble al exterior, y responde al mismo porque posee los receptores adecuados en la superficie externa de su membrana celular. Este es el mecanismo de acción de las proteínas

Esquema N° 3



Diferenciación Celular.

morfogenéticas óseas que son producidas por los osteoblastos y actúan sobre las mismas células. (1) (3)

• Parácrino:

Donde una célula sintetiza el factor que va a actuar sobre receptores de otra célula presente en el microentorno local. Este es el mecanismo de acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y del factor de crecimiento transformador beta segregados por las plaquetas. (1)(4)

• Intrácrino:

Es un caso especial de estimulación autócrina donde el

factor y el receptor interactúan dentro de la misma célula.

Existen dos tipos de receptores para los factores de crecimiento: superficiales e intracelulares. La activación de los receptores celulares superficiales promueve la actividad de segundos mensajeros que culminan con una fosforilación proteica. Ésta es finalmente responsable de los cambios en la proliferación y diferenciación celular.

Proliferación celular

Las células siguen un patrón de fenómenos cíclicos que caracteriza el proceso de la división celular (ciclo celular).

Los tejidos en general tienen la mayoría de sus células en una fase de reposo (G0). Para que estas células puedan entrar en el ciclo celular y reproducirse, hace falta un estímulo denominado factor de competencia. Una vez que la célula ha adquirido la capacidad para la reproducción, los factores de progresión la mantienen en este ciclo reproductivo. Las células comienzan la síntesis de ADN (fase de síntesis) para culminar en definitiva en la división celular (fase mitótica) en donde cada célula hija recibe una copia idéntica del material genético. En este ciclo celular existen dos fases (G1 y G2) que representan intervalos funcionales en donde otros factores pueden acelerar o inhibir dicho ciclo.

"Los modificadores biológicos son reguladores esenciales en este proceso de proliferación celular actuando en diferentes etapas del ciclo celular" (2). El PDGF es un ejemplo de factor de competencia. (5 y 6).

Para obtener la regeneración tisular es necesario que las células avancen dentro del ciclo celular y se multipliquen.

Diferenciación celular

Las células de origen mesenquimatoso derivan de una célula progenitora común que es la célula mesenquimatosa indiferenciada. Estas células evolucionan y se diferencian en múltiples tipos celulares (osteoblastos fibroblastos, condroblasto, etc.) con sus características definidas.

El PDGF induce a la célula mesenquimática indiferenciada a transformarse en célula osteoprogenitora (osteoinducción).

Si en el proceso de regeneración se logra la correcta organización de los mecanismos de proliferación y diferenciación celular se consigue la formación de un tejido funcional.

ASPECTOS GENERALES DE LA ESTRUCTURA PLAQUETARIA

Las plaquetas son células anucleadas que tienen una forma discoide con 2-4 μ m. de diámetro y aproximadamente 1 μ m. de espesor.

1. Membrana plasmática

Una de las características salientes de las plaquetas es que presentan gran cantidad de invaginaciones de la membrana plasmática hacia el citoplasma formando un sistema canalicular que conecta con la superficie. Esta característica determina la existencia de una gran superficie plaquetaria al ser-

vicio de procesos absorptivo-secretorios; en otros términos la plaqueta funciona como una "esponja". (7)

2. Gránulos Alfa

Son organelos esféricos de 300 a 500 nm. de diámetro que se encuentran dispersos en el citoplasma celular. (8) Contienen agentes vasoconstrictores (adrenalina y noradrenalina), proteínas plaquetarias específicas relacionadas con la coagulación de la sangre (factores plaquetarios 2, 3, y 4 (9) y factores de crecimiento plaquetario: PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), TGF-beta (factor de crecimiento transformador beta) y PDETGF (factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas) (1)(10) y (11).

IV. Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento polipeptídicos son una clase de proteínas naturales, mediadores biológicos, que regulan la proliferación y diferenciación celular (12).

1. PROPIEDADES GENERALES

La mayoría de los factores de crecimiento son sintetizados y segregados por diversos tipos de células (endoteliales, fibroblastos, macrófagos, plaquetas, etc.) y actúan como reguladores de la división celular es decir como factores de proliferación o mitógenos. (1)

Su secreción es breve y autolimitada. (13)

Su acción es transitoria y suele ser de corto alcance. (14)

A menudo influyen en la síntesis de otros factores produciendo cascadas en las que un segundo o tercer factor puede mediar los efectos biológicos del primero.

Los factores de crecimiento pueden interactuar para antagonizar sus acciones, producir efectos aditivos, o en algunos casos producir efectos mayores de lo previsto (interacción sinérgica).

2. FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIOS

A. FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF-platelet derived growth factor)

El PDGF es una glicoproteína de un peso molecular aproximado de 30 kd (15). Desde el principio fue descrito en los gránulos alfa de las plaquetas, pero posteriormente se demostró su presencia en otras células como los macrófagos y las células endoteliales.

Parece ser el primer factor presente en la herida iniciando la cicatrización conjuntiva y la regeneración y reparación ósea. En el ser humano existe mayoritariamente en forma de heterodímero constituido por dos cadenas denominadas A y B de igual tamaño y peso molecular. En menor cantidad también existe en forma de homodímeros AA y BB que tienen la misma actividad. Se desconoce todavía si existe una razón para la existencia de estas tres formas, pero se ha sugerido

que podrían actuar sobre diferentes células diana. (16)

Tiene efecto mitogénico que aumenta la población celular en la herida, angiogénico promoviendo la proliferación endotelial, y de activación de los macrófagos, favoreciendo la debridación de la herida y transformando a éstos en una segunda fuente de factores de crecimiento que continúan con la reparación ósea.(17)

Las funciones específicas más importantes del PDGF son:

OSTEOINDUCCIÓN Inducen a las stem cells (células mesenquimatosas o células madre, células pluripotenciales, células precursoras) a diferenciarse en células osteoprogenitoras.

MITOGÉNESIS, aumenta la población de células en curación.

ANGIOGÉNESIS, aumenta las mitosis endoteliales en los capilares por acción directa.(18)

ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS para el descombro y limpieza del lugar de la herida. Estos en forma indirecta liberan factor de crecimiento angiogénico derivado de los macrófagos MDAGF (macrophage derived angiogenic growth factor).

Hay aprox. 0.06 mg de PDGF por millón de plaquetas. En otros términos 1200 moléculas de PDGF de gran potencia por plaqueta.

Es importante destacar que la cantidad de PDGF:

- disminuye con la edad.
- disminuye con la terapia estrogénica.
- aumenta con la formación de hueso.

Dé una mayor concentración de plaquetas en la zona de curación (injerto) como la aportada con la técnica del PRP puede esperarse un incremento sustancial en la cicatrización de la herida y la regeneración ósea. (19 y 20)

B. FACTOR TRANSFORMADOR DE CRECIMIENTO BETA TGFb (transforming growth factor beta)

El factor de crecimiento transformador beta debe su nombre a la capacidad para estimular el crecimiento de los fibroblastos.

Actúa sobre la proliferación y la diferenciación de diversas células. A algunas las induce a proliferar y diferenciarse, y a otras les causa el efecto opuesto. En suma, contribuye en forma armoniosa con las proteínas morfogenéticas óseas y otros factores de crecimiento a la formación de cartílago y tejido óseo. (2)

Pertenece a la misma superfamilia de factores de crecimiento que las trece hasta ahora descritas proteínas morfogenéticas óseas.

Se describen dos proteínas de unos 25 kd de peso molecular nombradas como TGFb1 y TGFb2. Son sintetizadas por las plaquetas, los macrófagos y otros tipos celulares. Actúan en forma parácrina sobre células diana como fibroblastos células progenitoras y preosteoblastos. Cada una de estas células diana posee la capacidad de segregar su propio TGFb que

finalmente puede actuar en forma parácrina sobre células vecinas o en forma autócrina sobre la misma célula que lo secretó.

En suma, el TGFb representa un mecanismo de mantenimiento a largo plazo en el proceso de cicatrización y regeneración óseas. (15)

Sus principales funciones parecen ser el estímulo quimiotáctico y mitogénico sobre el preosteoblasto y su capacidad para promover por parte del osteoblasto la deposición de matriz colágena. Inhibe la formación de osteoclastos y la reabsorción contribuyendo también así con la formación ósea.

V. Plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas es un preparado no tóxico no alergénico que acelera la reparación ósea. Es un producto autólogo, obtenido a partir de la centrifugación de la sangre del propio paciente. Contiene un concentrado de factores de crecimiento que aceleran y mejoran la calidad del hueso formado. Aunque PDGF y TGFb juegan un papel relevante en la regeneración ósea, no son los únicos factores que intervienen en ella, ni tampoco los únicos presentes en el plasma rico en plaquetas. La hipótesis del uso de PDGF y TGFb es mejorar tempranamente la revascularización e incrementar el número de células productoras de hueso (células osteocompetentes), para asegurar un adecuado y temprano desarrollo óseo. (19) (20).

1. OBTENCIÓN

Alrededor de dos horas antes de la intervención quirúrgica se extrae sangre al paciente. Esta maniobra se puede efectuar en el propio consultorio. Se realiza por venipuntura y con la mínima estasis venosa. Se obtiene un volumen aproximado de 30 ml. de sangre que se distribuye en tubos siliconados que contienen una solución de citrato trisódico 0,109 Molar, en una relación de 9 volúmenes de sangre por 1 volumen de citrato. Para realizar el hemograma con recuento plaquetario se utiliza otro tubo que contiene sal tripotásica del Acido Etilén Di Amino Tetra Acético (EDTA) como anticoagulante.

Se remiten rápidamente al laboratorio a temperatura ambiente evitando su agitación.

2. ETAPA DE LABORATORIO

Se realiza un hemograma para conocer la cifra basal de plaquetas del paciente, de la que depende el número final de plaquetas obtenidas como Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Partiendo de un número de plaquetas en sangre de 250 a 350 x 10³ se obtiene un producto final con una concentración de plaquetas de 350 a 450 x 10³.

A. Centrifugación

Se practica durante 10 min. y entre 180 y 200 g. Tanto el tiempo como la velocidad de centrifugación influyen sobre la recuperación plaquetaria y el volumen plaquetario medio



Solución Activadora, P.R.P. (color amarillo), recipiente estéril para realizar la mezcla.

Todo el procedimiento se realiza con tubos tapados manteniendo la esterilidad de la muestra.

Finalizada la centrifugación se obtienen tres componentes básicos de acuerdo a sus densidades: una gran capa de eritrocitos, una delgada capa de leucocitos y una suspensión de plaquetas en plasma.

B. Separación

Tiene por objetivo la separación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) de las otras dos capas. Se realiza con pipetas plásticas estériles hacia un tubo de vidrio siliconado y estéril. Se elimina la mayor cantidad posible de glóbulos rojos y leucocitos obteniéndose un PRP de color rojo pajizo. Al final de este procedimiento, se obtiene de 5 a 8 ml de PRP.

Los tubos se conservan a temperatura ambiente, y siempre correctamente tapados para evitar la contaminación. Es fundamental evitar exponer el preparado al frío intenso así como las variaciones de pH para no alterar la función plaquetaria.

C. Acondicionamiento y traslado

Todo este proceso desde la obtención de la muestra del paciente hasta la entrega del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en el consultorio, no insume más de una hora y media a dos horas. Esto asegura el óptimo rendimiento del PRP, que comienza a disminuir su funcionalidad a partir de las cuatro horas de haber sido obtenido.

El material se entrega fraccionado en 3 tubos. Cada uno de éstos va acompañado de su correspondiente tubo activador. Este contiene cloruro de calcio (CaCl_2) al 10% y trombina bovina en una concentración de 30 unidades NIH/ml. con un volumen total de 0,5 a 1 ml. La cantidad dispensada en cada tubo de preparado activador es la adecuada para activar un tubo de Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

3. CONTROL BACTERIOLÓGICO

Antes de poner en práctica este proceso por primera vez, se controlaron las diferentes soluciones y tubos utilizados para la obtención del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) median-

te el siguiente protocolo:

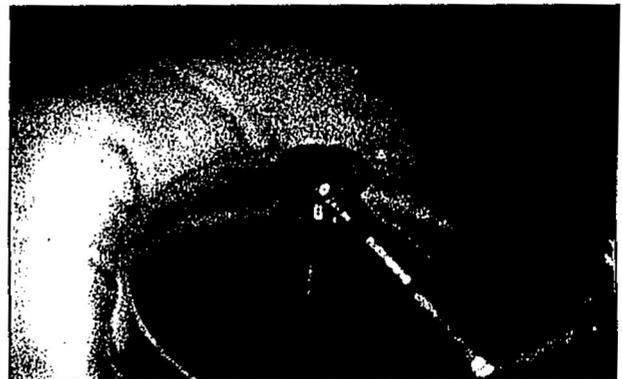
A los diferentes tubos se les agregó un medio de enriquecimiento (tioglicolato) y se efectuó un reaislamiento en placas de Agar-sangre y Mc Conkey que fueron controladas por un período mínimo de 10 días. No se observó desarrollo bacteriano. (Cero colonias). También se efectuaron controles directos (láminas) que dieron el mismo resultado.

Todo el proceso de obtención del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) para utilizar en injertos óseos autólogos se realiza en condiciones asépticas y el tiempo, tomando como inicio la obtención de la muestra del paciente y como finalización la entrega del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y solución activadora en el consultorio, previo al acto quirúrgico es de 90 a 120 min.

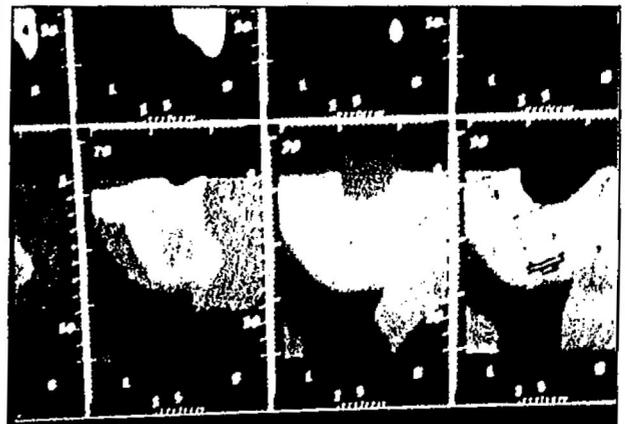
4. MANEJO CLÍNICO

La mezcla de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) con cloruro de calcio y trombina inicia el mecanismo de la coagulación. Por otra parte la trombina, potente agente inductor plaquetario induce a que las plaquetas liberen su contenido (gránulos con factores de crecimiento). In vitro, en el tubo de ensayo, este coágulo se forma al minuto de haber realizado la mezcla con la concomitante aparición de un exudado.

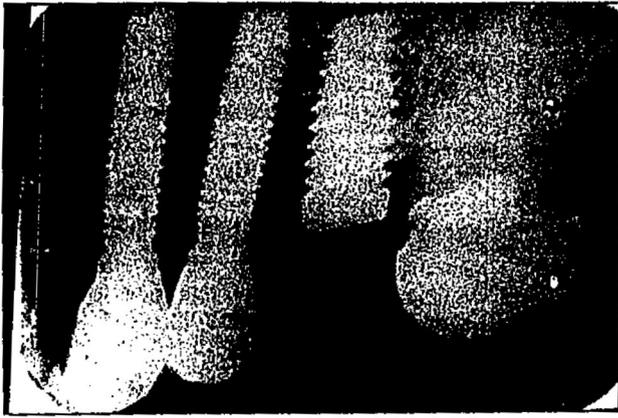
Una vez hecha la mezcla del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) con las sustancias activadoras, se forma un gel de con-



Implante con P.R.P. activado.



Tomografía axial computada, hueso tipo IV.



Radiografía apical del mismo caso.
Implante de 5 x 11,5 superficie tratada.



Regeneración Osea Guiada (R.O.G.):
Injerto Oseo particulado utilizando técnica de P.R.P.

sistencia muco-gelatinosa, adherente a los instrumentos, y fácil de manipular. A medida que pasa el tiempo, este coágulo gelatinoso se retrae exudando suero rico en factores de crecimiento. Por lo tanto la aplicación debe realizarse inmediatamente de hecha la mezcla para asegurar que la exudación se produzca dentro del lecho quirúrgico. Es por esta razón que el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) se recibe fraccionado en tres tubos. Este tipo de preparación y concentración de los reactivos permite un tiempo adecuado para el manejo eficiente del gel. Se practican sucesivas mezclas de fracciones de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) para poder aplicarlo a medida que se necesita.

El protocolo de aplicación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) con hueso autólogo, se realiza utilizando un recipiente estéril descartable donde se mezcla el (PRP) con el activador, hasta la formación final del gel que se obtiene en aproximadamente 60 a 240 seg.

Los diversos procesos de atrofia que acontecen en los bordes alveolares, nos llevan a situaciones en las que es necesario utilizar un procedimiento de aumento del volumen óseo. Los injertos en bloque de mentón cumplen a la perfección nuestras exigencias de volumen óseo transplantable y de predictibilidad. Es así, que en injertos en bloque, es neces-

sario un contacto íntimo entre las esponjosas del injerto y el lecho receptor porque allí se encuentran los receptores para los factores de crecimiento. Se busca interponer el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) entre el injerto y el lecho receptor.

En injertos particulados, el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) une las partículas a injertar sobre el lecho quirúrgico, facilitando la manipulación. Si el lecho quirúrgico presenta hueso cortical, es necesario "avivar" la zona mediante fresado para:

- Obtener la liberación de proteína morfogenética ósea (BMP).

- Lograr la exposición de la médula ósea donde se encuentran las células con los receptores específicos para los factores de crecimiento plaquetarios

Para la colocación de implantes en hueso tipo III y IV se coloca una mínima cantidad de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en la osteotomía, a la vez que se humedece con la mezcla la superficie del implante, previo a su colocación.

5. INDICACIONES

1. En procedimientos de injertos óseos

- a) En cirugía máxilo-facial para grandes reconstrucciones maxilares.

- b) En elevación de piso del seno maxilar.

- c) En todo tipo de Regeneración Ósea Guiada (ROG) incluyendo el relleno del alvéolo post-extracción.

2. En la colocación de implantes

- a) En hueso tipo III y IV

- b) En colocación inmediata de implantes

3. En procedimientos regenerativos paradenciales

CONCLUSIONES

A medida que se avanza en la investigación de los procesos de cicatrización y regeneración ósea, se va conociendo con mayor claridad el papel esencial de los factores de crecimiento para lograr el éxito en la cirugía con injertos óseos. Este artículo expone el modo de acción de los factores de crecimiento, y los cambios que estos operan en los mecanismos de proliferación y diferenciación celular.

Tomando como referencia de base los estudios realizados por el Dr. Robert Marx, se ha determinado un método para la obtención del Plasma Rico en Plaquetas (PRP). Esta preparación (por ser autóloga) no genera respuesta inmune. Al respetarse un protocolo de laboratorio acorde a las normas de bioseguridad, se otorgan las garantías en cuanto a la imposibilidad de transmisión de enfermedades infecto-contagiosas.

El método descrito para la activación del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) da como resultado una masa muco-gelatinosa que brinda el tiempo necesario para su manipulación y da la textura y consistencia adecuadas para la mezcla con el material de injerto.

Mediante la organización armónica de estos procedimientos se optimiza en tiempo y calidad el proceso fisiológico de cicatrización ósea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greger R, Windhorst U.: Comprehensive Human Physiology: From Cellular Mechanisms to Integration, Vol 1 y 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1996. ISBN 3-540-58109-X Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
2. Mc Cauley L y Somerman M: Modificadores biológicos en la regeneración periodontal. Clínicas Odontológicas de Norteamérica Vol 42 2:377-401, 1998.
3. Rizzino A: Transforming growth factor- β : Multiple effects on cell differentiation and extracellular matrices. Dev Biol 130:411, 1998.
4. Miyazono K, Takaku F: Platelet derived growth factors. Blood Rev 3:269, 1989 (Citado en Mc Cauley Somerman).
5. O'Keefe EJ, Pledjer WJ: A model of cell cycle control: Sequential events regulated by growth factors. Mol Cell Endocrinol 31:167, 1983.
6. Phillipson L, Sorrentino J: From growth arrest to growth suppression. J Cell Biochem 46:95, 1991.
7. Mizraji M.: Mecanismos fisiológicos de la hemostasis. 1ª ed. Montevideo, Div. Publicaciones de la U. de la R.O.U., 68 p. Montevideo, 1982.
8. Crawford N., Taylor D.: Biochemical aspects of platelet behaviours associated with surface membrane reactivity. Br. Med. Bull. 33: 199-205. 1977.
9. Osinaga E.: Bases bioquímicas de la hemostasis. 1ª ed. Oficina del Libro, A.E.M. 92 p. Montevideo 1994
10. Muro H.: Fisiología de la sangre. 2ª ed. Bibliograf S.A. 123-131 Bs. Aires, 1987.
11. Willem J., Ackeman N.: Atlas on Hemostasis. 1ª ed. Boehringer-Ingelheim :39-45 Netherlands, 1989.
12. Bradshaw R.A.: Growth factors In Greger-Windhorst Comprehensive Human Physiology, Vol 1 Cap. 21 431-438 New York 1996.
13. Abbas A., Lichtman A. Pober J.: Inmunología celular y molecular. 2ª ed. 284-287 Mc Craw-Hill. Interamericana de España. Madrid, 1995.
14. Roit I.: Inmunología. Fundamentos. 7ª ed. Cap. 2:138-139 Ed. Médica-Panamericana Madrid, 1996.
15. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al: Platelet rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg 85:638-646, 1998.
16. Marx R. E.: Reconstrucciones con implantes dentales en cáncer y trauma. El futuro con factores de crecimiento. QE; 2 (4): 39-40 1996.
17. Göran Zellin - Growth Factors and bone Regeneration. Swedish Dental Journal - Supplement 129; 19-21; 1998.
18. Norby C.: Angiogenesis: New aspects relating to its initiation and control. APMIS 105 (6): 417-418 1997.
19. Marx R. E.: Biology of autogenous and allogenic bone grafting. Proceeding of the Symposium on Bone Biology and Bone Grafting for the next century. School of Medicine. University of Miami. 1997.
20. Marx R. E., Carlson E. R., Eichstaedt R. M., Schimmele S. R., Strauss J. E., Georgeff K. R.: Growth factors, enhancement for bone grafts. Proceeding of the Symposium on Bone Biology and Bone Grafting for the next century. School of Medicine. University of Miami. 1997.

NORMAS PARA LA PRESENTACION DE ARTICULOS PARA SU PUBLICACION

1. La revista **PILARES** es una publicación destinada a la divulgación de trabajos de investigación, casos clínicos y revisión o actualización bibliográfica, sobre temas de implantología y disciplinas afines. La misma se reserva el derecho de propiedad del material aceptado y publicado no permitiéndose su reproducción total o parcial sin la expresa autorización del editor, por escrito y citando la fuente.

2. Los manuscritos de los trabajos serán enviados al Comité de la Revista **PILARES** donde serán evaluados por el Comité Científico.

3. La presentación de un trabajo presupone que no ha sido publicado previamente ni se encuentra bajo consideración para ser publicado en otra revista.

Trabajos de investigación:

Deben permitir la reproducción de los experimentos y resultados descriptos y la verificación de las conclusiones. Deberán estar divididos en las siguientes secciones:

Introducción, Material y Método, Resultados, Discusión y Bibliografía. Se acompañarán de un resumen de no más de 200 palabras y palabras clave en castellano, portugués e inglés, al inicio del trabajo.

Casos Clínicos e Informes Breves:

Constarán de una introducción en la que el autor enuncie, a su juicio, el o los objetivos y la problemática que llevaron a su realización, de una descripción breve del cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento efectuados, de un comentario final en el que se destaquen los aportes al tema. Deberán incluir un resumen de hasta 100 palabras, y palabras claves en castellano, portugués e inglés, al inicio del trabajo.

Actualizaciones y Reseñas Bibliográficas:

Versarán sobre temas odontológicos de interés general, constarán de una introducción en la que se resalte el estado actual de la problemática. Se publicará por invitación del Comité Editor o previa consulta con éste.

Aportes y Comentarios:

El Comité Editor podrá incluir en la Revista dos páginas de cartas enviadas para ser publicadas. Su contenido quedará a criterio de los autores y versarán sobre temas odontológicos y/o generales. Las opiniones vertidas tendrán derecho a réplica, la que se publicará en la misma sección en números posteriores.

Reglas Generales

1- Se deberán enviar en original y copia, a doble espacio, papel

blanco, tamaño carta, escribiéndose sólo una carilla de cada hoja.

2- Se deberá adjuntar un diskette en programa Word, Word Perfect o Wordstar, siendo condición indispensable siempre la presentación por escrito de los artículos, según las características especificadas en el punto 1.

3- El trabajo no excederá los 10.000 caracteres y podrá incluir hasta 8 figuras. Serán consideradas figuras todo tipo de fotografía, gráfico, dibujo o RX. Se les asignará un número arábigo según orden de aparición en el texto, siendo identificadas por el término abreviado fig. (s) seguido del correspondiente guarismo.

4- Se deberán incorporar un resumen y 3 o 4 "Palabras Clave" en cada publicación a fines de facilitar la búsqueda informática, escritos en castellano, portugués e inglés.

Los resúmenes deberán ser breves, redactados en términos correctos, observando la estructura general del trabajo.

5- El sólo hecho del envío del material para la Revista "PILARES", se considera como autorización explícita para su publicación. Se aceptarán para su evaluación sólo los trabajos que no hayan sido publicados anteriormente.

6- Los trabajos recibidos serán clasificados dentro de estos tres ítems:

- Trabajo de investigación
- Caso Clínico
- Revisión o actualización bibliográfica

7- Con el resultado de la evaluación, por parte del Comité Científico, será notificado, según el caso, de:

- La aceptación del trabajo presentado;
- La necesidad de revisión,
- La devolución del trabajo sin publicación.

8- Una vez aceptado el trabajo, se publicará de acuerdo con el calendario establecido o fijado para cada edición de la revista, quedando a cargo de la Secretaría de Redacción la elección del sumario en cada caso.

9- El autor o los autores deberán indicar los siguientes datos en la primera hoja del artículo:

- Título del artículo
- Nombre del autor ó autores
- Cargos académicos ó asistenciales
- Nombre completo del centro de trabajo
- Dirección para la correspondencia.

10- Se incluirán hasta 25 (veinticinco) citas bibliográficas por trabajo, numeradas por orden de aparición en el trabajo y según normas internacionales.