

Chitosan, un polímero biológicamente activo en cirugía oral y odontológica

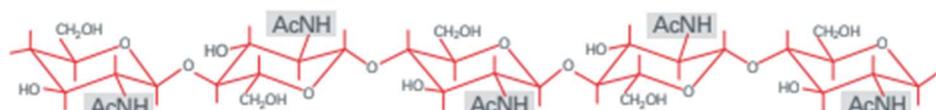


Autor: Juan A. Santana

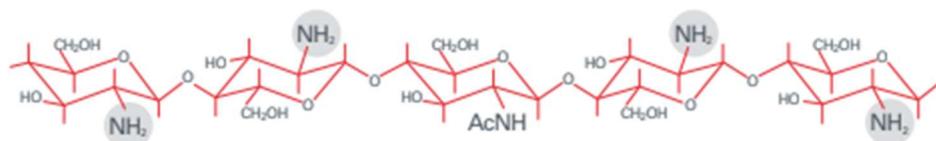
Bioquímico & Biólogo Molecular
Medical marketing España
ISDIN

Introducción

El chitosan (o quitosano) es un polisacárido polimérico natural. Se obtiene mediante un proceso de desacetilación parcial a partir de la quitina proveniente del exoesqueleto de crustáceos e insectos y también presente en algunos hongos a los que se le realiza una desproteinización mediante un proceso enzimático¹ que además de conseguir su pureza elimina el riesgo de alergia a individuos sensibles al marisco². El chitosan es un polímero de N-acetilglucosaminas y glucosaminas, biocompatible y biodegradable por lisosomas. Sus características fisicoquímicas lo hacen especialmente útil para la preparación de productos farmacéuticos y sus propiedades biológicas beneficiosas y su no alergenicidad² justifican su uso en medicina^{1,2}.



Quitina es un poli [β(1-4)]-2-acetamido-2-deoxi-D-glucopiranosa



Chitosan es un derivado de la quitina parcialmente desacetilado

Fig. 1

Propiedades fisicoquímicas

El chitosan puede presentar diferentes grados de desacetilación (40-98%), pesos moleculares (50 KDa a 2000 KDa) y viscosidades dependiendo de su longitud. Es una sustancia soluble en medio ácido, sobre todo en ácidos orgánicos, e insoluble en medios neutros y alcalinos. Pero sus sales son solubles en agua y puede llegar a ser soluble en medios neutros o alcalinos dependiendo del pH y el porcentaje de desacetilación³. Tiene una estructura lineal no ramificada que lo convierte en un potente agente que aumenta la viscosidad en medio ácido, aportando diferentes grados de viscosidad dependiendo de su concentración, grado de desacetilación y temperatura (Figura 1). Posee una ligera carga positiva que le permite quelar iones metálicos y adherirse a superficies cargadas negativamente, como las membranas mucosas, actuando como un bioadhesivo que facilita el transporte de fármacos a través de las superficies epiteliales^{1,2}.

El chitosan se utiliza como excipiente de preparaciones farmacéuticas por su efecto aglutinante y disgregante, y como sustancia de recubrimiento para modular la liberación y absorción de fármacos a partir de los distintos preparados. Es compatible con muchos compuestos orgánicos con los que puede formar geles y precipitados. Por su naturaleza catiónica, forma complejos con fármacos o excipientes con carga negativa formando geles ionotrópicos de chitosan que retardan la liberación de fármacos⁴ (indometacina⁵, ketoprofeno⁶ o propanolol-HCl⁷) en gránulos o micropartículas con chitosan prolongando su liberación de forma sostenida.

El chitosan tiene especial interés cuando se utiliza como mucoadhesivo sobre las células de la mucosa oral⁸. Los mucoadhesivos aumentan el tiempo de permanencia del preparado en el lugar de la absorción, actuando en regiones específicas para mejorar y aumentar la biodisponibilidad del fármaco y presentan un gradiente de concentración que favorece la absorción del principio activo⁹. Con estos preparados se consigue la liberación prolongada del fármaco sobre la mucosa, gracias a la interacción electrostática entre las cargas positivas del chitosan y la mucosa cargada negativamente. Este efecto también se ha comprobado sobre otras mucosas a nivel respiratorio e intestinal donde el chitosan interacciona electrostáticamente con la mucosa y/o con las glucoproteínas del mucus^{10,11}. En algunas formulaciones, la adición de chitosan a concentraciones bajas (10-33%), da lugar a la liberación rápida del fármaco. De hecho, el chitosan puede actuar desintegrandó el comprimido y favoreciendo la disolución de fármacos poco hidrosolubles. Este efecto de liberación rápida de fármacos depende de varios factores: la proporción fármaco/chitosan, el tipo de chitosan y el método utilizado para la dispersión del fármaco en el polímero². Otras aplicaciones farmacéuticas para las que se ha investigado el chitosan son su uso como vehículo en la formulación por vía oral de péptidos con el fin de disminuir

su degradación y aumentar su biodisponibilidad y absorción; así como para conseguir la liberación de fármacos en zonas específicas del intestino².

Propiedades biológicas

El chitosan es un agente biológicamente activo. Sus efectos beneficiosos junto con su baja toxicidad y la posibilidad de ser metabolizado en el propio organismo mediante hidrólisis por lisosomas lo han convertido, desde hace años, en una sustancia de interés para su uso en medicina.

Efecto cicatrizante

El chitosan acelera la cicatrización de las heridas¹². La cicatrización es un proceso complejo en el que se suceden una serie de fases que conducirán al cierre de la herida y la restauración del tejido dañado. Inicialmente tiene lugar la fase inflamatoria, en la que, tras la activación de plaquetas y de la cascada de coagulación para detener el sangrado, se produce una vasodilatación y la llegada de las células inflamatorias e inmunitarias que limpiarán la herida de contaminantes y restos celulares. Después se desarrolla una fase de proliferación y formación tisular en la que los fibroblastos migran y son activados para formar tejido de granulación y reconstruir la matriz extracelular. Finalmente se produce una fase de remodelación en la que el tejido de granulación se convierte en tejido cicatricial maduro, restaurando la función de barrera y la resistencia del tejido¹³. El chitosan tiene la capacidad de promover los procesos que ocurren durante las primeras fases de la cicatrización. Durante la fase inflamatoria, el chitosan acelera la infiltración de la herida por las células inflamatorias e inmunes y potencia su función. Promueve la migración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos aumentando la producción y secreción de mediadores proinflamatorios como interleucinas (IL-1, IL-8, IL-12), factor de necrosis tumoral (TNF- α), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1 α , MIP-1 β) y osteopontina (es una glicoproteína de la matriz extracelular, con un papel crucial en la mineralización ósea). Asimismo, promueve la activación de la vía del complemento, la producción de IL-8 por los fibroblastos y la liberación de factores de crecimiento que aumentan la producción de colágeno III del tejido de granulación y, de forma indirecta, la síntesis de la matriz extracelular durante la fase proliferativa de la cicatrización¹².

Efecto reepitelizante

Los hidrogeles de chitosan facilitan la reepitelización de las heridas. Se ha demostrado que aplicados como material de apósito sobre heridas por quemadura en fases tempranas previenen la extensión de la quemadura¹⁴ y aceleran su reepitelización¹⁵. Igualmente, en casos de injerto de piel de donante, el chitosan promueve la reepitelización y la regeneración de los nervios en la dermis vascular de la piel¹⁶.

Efecto hemostático

El chitosan favorece la hemostasis, reduciendo el tiempo de coagulación y la pérdida sanguínea, incluso en presencia de coagulopatías¹⁷. Se ha comprobado que la aplicación tópica de chitosan es capaz de reducir el sangrado de heridas producidas en lenguas de animales previamente heparinizados¹⁸. Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, se ha postulado que actúa de forma independiente de la cascada clásica de la coagulación, mediante la activación de la adhesión y agregación plaquetaria¹⁹ y por interacción con la membrana de los hematíes²⁰.

Efecto antimicrobiano

El chitosan posee un efecto antimicrobiano frente a determinados microorganismos tales como la *Candida albicans*, *Escherichia coli* y diversas especies de *Aeromonas* y *Vibrio*^{2,22}. Su actividad se ha atribuido a la interacción electrostática entre los grupos amino del quitosano y los sitios aniónicos de las paredes celulares bacterianas que alteraría la permeabilidad de la membrana²³. También reduce la placa dental y previene la adherencia del *Streptococcus mutans* a la hidroxiapatita dental, lo que justifica el beneficio de añadirlo en pequeñas cantidades a productos de higiene dental como pastas y colutorios bucales^{24,25}. Por sus propiedades bioadhesivas y antimicrobianas, el quitosano en forma de gel es un excelente sistema de administración de clorhexidina (Chx) reduciendo la presencia de *Porphyromonas gingivalis*²⁶.

Efecto osteogénico

Otro de los beneficios del chitosan es su efecto sobre la regeneración ósea. Los estudios in vitro indican que este polímero potencia la diferenciación de las células osteogénicas y puede facilitar la formación de hueso. Se ha investigado el uso de membranas de nanofibras de chitosan como terapia de sustitución ósea y como material de membrana en periodoncia, confirmándose su capacidad para incrementar la regeneración ósea guiada sin que se observen reacciones inflamatorias adversas^{27,28}.

Otros efectos biológicos

Otro efecto biológico del chitosan es su capacidad para reducir los niveles de colesterol en sangre. Gracias a la estructura gelificada que forma el chitosan cuando se encuentra con el medio ácido del estómago, es capaz de atrapar las grasas de la dieta disminuyendo su absorción y sus cargas positivas pueden interaccionar con las cargas negativas de lípidos y ácidos biliares aumentando su excreción en heces^{2,29}. También presenta un efecto protector de la mucosa gástrica frente a los antiinflamatorios no esteroideos³⁰ y, reduce los niveles de urea y creatinina en sangre en pacientes con fallo renal³¹.

Beneficios del chitosan en cirugía oral y odontología

Muchas de las propiedades del chitosan lo convierten en un producto de interés en el campo de la cirugía oral y la odontología¹. Sus propiedades regenerativas, su capacidad para acelerar la cicatrización y la reepitelización de las heridas, sus efectos hemostáticos, su actividad antimicrobiana que reduce la placa y su potencial para incrementar la formación ósea guiada, son algunos de los beneficios que justifican su aplicación en el tratamiento de las patologías de la cavidad oral. Asimismo, sus propiedades bioadhesivas permiten mejorar la biodisponibilidad de ingredientes activos a nivel de la mucosa oral como puede ser la Chx, la alantoína y el dexpantenol que permiten reducir el dolor y la inflamación post intervención y consecuentemente el consumo de analgésicos^{32,33}. Estas propiedades bioadhesivas del chitosan también facilitan la liberación factores de crecimiento en el lugar indicado para la regeneración periodontal.

Conclusiones

Chitosan es un polímero natural biocompatible y biodegradable, ampliamente utilizado como excipiente en formulaciones farmacéuticas. Este polímero posee gran variedad de efectos biológicos que combinado con la clorhexidina y otros activos antiinflamatorios como puede ser la alantoína optimizan la cicatrización de las heridas, reducen el dolor, el consumo de analgésicos y la regeneración de los tejidos ofreciendo muchas posibilidades en el campo de la cirugía oral, la odontología y la periodoncia.

Bibliografía

1. Fakhri E, Eslami H, Maroufi P, et al. Chitosan biomaterials application in dentistry. *Int J Biol Macromol.* 2020;162:956-974.
2. Singla AK, Chawla M. Chitosan: some pharmaceutical and biological aspects--an update. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(8):1047-67.
3. Errington, N., Harding, S. E., Varum, K. M., Illum, L. (1993) Hydrodynamic characterisation of chitosans varying in molecular weight and degree of acetylation. *Int. J. Biol. Macromol.* 1993;15:113-117.
4. Skaugrud O. Chitosan – New biopolymer for cosmetics and drugs. *Drug Cosmetic Ind* 1991; 148: 24-29.
5. Miyazaki S, Yamaguchi H, Yokouchi C, Takada M, Hou WM. Sustained-release and intragastric-floating granules of indomethacin using chitosan in rabbits. *Chem Pharm Bull* 1988;36: 4033-4038.
6. Genta I, Perugini P, Pavanetto F. Different molecular weight chitosan microspheres: Influence on drug loading and drug release. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24: 779-784.
7. Sawayanagi Y, Nambu N, Nagai T. Use of chitosan for sustained-release preparations of water-soluble drugs. *Chem Pharm Bull* 1982; 30: 4213-4215.
8. Patel, D., Smith, A.W., Grist, N., Barnett, P., Smart, J. D. (1999) An in vitro mucosal model predictive of bioadhesive agents in the oral cavity. *J. Control. Rel.* 1999; 61: 175-183.
9. Lueben HL, Lehr CM, Rentel CO, et al. Bioadhesive polymers for the peroral delivery of peptide drugs. *J Control Rel* 1994; 29: 329-338.
10. Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, Kuno Y. Mucoadhesive lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of elcatonin. *Pharm Dev Technol* 2000; 5: 77-85.
11. Yamamoto H, Kawashima Y, Takeuchi H, Kuno Y, Sugimoto S. Improved pulmonary delivery of peptide with surface-modified lactide/glycolide copolymer nanospheres with chitosan, Proceedings of the 27 th International Symposium on Controlled Release of Bioactive materials, Paris; 2000.
12. Ueno H, Mori T, Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;52(2):105-15.

13. Felzani R. Cicatrización de los tejidos con interés en cirugía bucal: revisión de la literatura. *Acta Odon Ven* 2005, 43 (3): 310-318.
14. Jin Y, Ling PX, He YL, Zhang TM. Effects of chitosan and heparin on early extension of burns. *Burns*. 2007;33(8):1027-31.
15. Alsarra IA. Chitosan topical gel formulation in the management of burn wounds. *Int J Biol Macromol*. 2009;45(1):16-21.
16. Stone, C. A., Wright, H., Clarke, T., Powell, R., Devaraj, V. S. Healing at skin graft donor sites dressed with chitosan. *Br. J. Plast. Surg.* 2000; 53:601-606.
17. Recinos G, Inaba K, Dubose J, Demetriades D, Rhee P. Local and systemic hemostatics in trauma: a review. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2008;14(3):175-81.
18. Klokkevold, P. R., Fukayama, H., Sung, E. C., Bertolami, C. M. (1999) The effect of chitosan (poly-N-acetyl glucosamine) on lingual haemostasis in heparinised rabbits. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 1999; 57: 49-52.
19. Chou TC, Fu E, Wu CJ, Yeh JH. Chitosan enhances platelet adhesion and aggregation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 302(3):480-3.
20. Rao, S. B., Sharma, C. P. (1997) Use of chitosan as a biomaterial: Studies on its safety and haemostatic potential. *J. Biomed. Mater.Res.* 34: 21-28.
21. Tapia CP, Soto DM, Vergara LG, Alburquerque CO, Maccioni AR, Matamata AM et al. Efecto antifúngico de quitosán de alto peso molecular en cepas de *Candida* sp aisladas de muestras clínicas. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26(6):515-9.
22. Azcurra A, Barembaum S, Bojanich M, Calamari S, Aguilar J, Battellino L, Dorronsoro S. Efecto del quitosán de alto peso molecular y del alginato de sodio sobre la hidrofobicidad y adhesión de *Candida albicans* a células. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E120-5.
23. Tsai, G. J., Su,W. H. Antibacterial activity of shrimp chitosan against *Escherichia coli*. *J. Food Prot.* 1999; 62: 239-243.
24. Sano H, Shibasaki K, Matsukubo T, Takaesu Y. Effect of chitosan rinsing on reduction of dental plaque formation. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2003;44(1):9-16.
25. Decker EM, von Ohle C, Weiger R, Wiech I, Brecx M. A synergistic chlorhexidine/chitosan combination for improved antiplaque strategies. *J Periodontal Res.* 2005;40(5):373-7.

26. Ikinci G, Senel S, Akincibay H, et al. Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Pharm*. 2002;235(1-2):121-127.

27. Shin SY, Park HN, Kim KH, Lee MH, ChoiYS, ParkYJ et al. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. *J Periodontol*. 2005;76(10):1778-84.

28. Arpornmaeklong P, Suwatwirote N, Pripatnanont P, Oungbho K. Growth and differentiation of mouse osteoblasts on chitosan-collagen sponges. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(4):328-37.

29. BakerWL,Tercius A, Anglade M,White CM, Coleman CI. A meta-analysis evaluating the impact of chitosan on serum lipids in hypercholesterolemic patients. *Ann Nutr Metab*. 2009;55(4):368-74.

30. Acikgoz, M., Kas, H. S., Hascelik, Z., Milli, U., Hincal, A. A. Chitosan microspheres of diclofenac sodium. II. In vitro and in vivo evaluation. *Pharmazie* 1995; 50: 275-277.

31. Jing SB, Li L, Ji D, Takiguchi Y, Yamaguchi T. Effect of chitosan on renal functions in patients with chronic renal failure. *J Pharm Pharmacol* 1997; 49: 721-723.

32. Lopez-Lopez J, Jan-Pallí E, Iez-Navarro BG, Jané-Salas E, Estrugo-Devesa A, Milani M. Efficacy of chlorhexidine, dexamethasone, allantoin and chitosan gel in comparison with bicarbonate oral rinse in controlling post-interventional inflammation, pain and cicatrization in subjects undergoing dental surgery. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(12):2179-2183.

33. Sáez-Alcaide LM, Molinero-Mourelle P, González-Serrano J, Rubio-Alonso L, Bornstein MM, López-Quiles J. Efficacy of a topical gel containing chitosan, chlorhexidine, allantoin and dexamethasone for pain and inflammation control after third molar surgery: A randomized and placebo-controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(5):e644-e651. Published 2020 Sep 1.