



Quitosana: alternativa terapéutica

Cesar Paul Gómez Franco,* Miguel Padilla Rosas,** Vianeth Martínez Rodríguez,***
Fabiola Vaca Cornejo****

RESUMEN

Con la finalidad de encontrar opciones de biomateriales en la terapéutica médica-odontológica, se han estudiado distintos materiales tanto en modelos animales como en humanos. La quitina es el segundo polímero más abundante en la naturaleza, por lo que es razonable considerar sus ventajas en el uso de la terapia regenerativa periodontal. La obtención de este material, su procesamiento y manipulación ofrecen soluciones a los distintos escenarios que el clínico enfrenta en la consulta. La capacidad de modificar factores como pH, morfología, consistencia y concentración de la quitosana abre opciones para poder utilizarla en zonas críticas como la cavidad oral. Con base en lo anterior, se sustenta el uso de quitosana para favorecer la regeneración ósea y la cicatrización de tejidos blandos, así como su empleo como vehículo liberador de sustancias como clorhexidina para el control de placa, membrana de barrera para regeneración tisular guiada; incluso hay reportes que usan el polímero en la industria alimenticia como medio de conservación, antioxidante y controlador enzimático. En la presente revisión analizamos los resultados de las capacidades regenerativas y de cicatrización del material en cuestión, sin dejar de lado los efectos que involucran directamente a los tejidos periodontales, su aplicación clínica y las expectativas que se tienen en el futuro de este material.

Palabras clave: Quitosana, biomateriales, regeneración, cicatrización.

La quitosana es un polímero derivado de quitina, cuando el grado de desacetilación (DD) de la quitina alcanza valores de alrededor de 50% y se vuelve soluble en medios ácidos acuosos. La solubilización se produce por la protonación de la función $-NH_2$ en la posición C-2 de la unidad de repetición D-glucosamina, por lo que el polisacárido se convierte en un polielectrolito en medios ácidos.¹⁻³

ABSTRACT

In order to find alternative biomaterials in medical/dental therapy, different materials have been studied in both animal models and humans. Chitin is the second most abundant polymer, so it is reasonable to consider its advantages in the use of regenerative periodontal therapy. The obtaining of this material and its processing and handling offers solutions to the clinical scenarios faced in the query, the ability to modify factors such as pH, morphology, consistency and concentration of chitosan open options to be used in areas criticism as the oral cavity. Based on the foregoing, it supports the use of chitosan to promote bone regeneration, soft tissue healing, releasing substances such as vehicle control chlorhexidine plate barrier membrane for guided tissue regeneration, including no reports that use the polymer in the food industry as a preservative, antioxidant and enzymatic controller. In this review we analyze the results of the regenerative and healing capabilities of the material in question, without neglecting the effects that directly affect the periodontal tissues, clinical application and expectations are taken into the future of this material.

Key words: Chitosan, biomaterials, regeneration, wound healing.

La quitosana es de bajo costo, es biodegradable y no tóxica para los mamíferos. Esto la hace adecuada para su uso como aditivo en la industria de alimentos, como un agente hidratante en los cosméticos y, más recientemente, como un agente farmacéutico en biomedicina. Este biopolímero es sintetizado por un enorme número de organismos vivos y, de acuerdo a la cantidad de quitina producida anualmente en el mundo, es el polímero más abundante después de la celulosa.^{3,4} La quitina se produce en la naturaleza como microfibrillas cristalinas ordenadas que forman los componentes estructurales en los exoesqueletos de artrópodos o en las paredes celulares de los hongos tales como *Aspergillus*, *Mucor* y la levadura. También es producido por una serie de organismos vivos en los reinos vegetal y animal, sirviendo en muchas de las funciones que requieren reforzamiento y fuerza.³

* Residente de la Especialidad en Periodoncia.

** Profesor de la Especialidad en Periodoncia.

*** Coordinadora de la Especialidad en Periodoncia.

**** Alumna del Doctorado en Farmacología.

Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 29 de julio de 2013. Aceptado: 20 de octubre de 2013

En la elaboración industrial, la quitina se extrae de crustáceos por tratamiento con ácido para disolver el carbonato de calcio seguido de extracción alcalina para solubilizar las proteínas. A menudo se añade un paso, la decoloración, para eliminar pigmentos y obtener un producto incoloro. Estos tratamientos deben ser adaptados a cada fuente de quitina, debido a las diferencias en la ultraestructura de los materiales iniciales. La quitina resultante necesita ser clasificada en términos de pureza y color porque la proteína residual y el pigmento pueden causar problemas en la utilización posterior, especialmente para productos biomédicos. Por desacetilación parcial bajo condiciones alcalinas, se obtiene la quitosana, que es el derivado de la quitina más importante en términos de aplicaciones.³

En el campo de la medicina, los efectos de la quitina y la quitosana en la cicatrización de heridas han sido el foco de una gran atención desde que Prudden y colaboradores publicaron un artículo en 1970 que indica que estos agentes aceleran la cicatrización de heridas.^{5,6} Se han descrito propiedades antibacteriales y antifúngicas que impiden la proliferación de microorganismos durante el proceso de cicatrización. El aumentar la efectividad antibacteriana se puede lograr cuando la quitosana es usada en conjunto con gluconato de clorhexidina al 0.12%,⁷ siendo efectiva contra *Streptococcus* como el *S. sanguis* y, al mismo tiempo, es un gran coadyuvante en el control de la placa bacteriana; su empleo ha mostrado diferencias significativas comparadas con el uso sólo de clorhexidina y control mecánico.⁶

En procesos cicatrizales, la quitosana mostró una gran influencia para acelerar tal proceso; en observaciones histológicas, el modelo con quitosana mostró proliferación de fibroblastos junto con infiltrado inflamatorio a los cuatro días de estar expuesta en una herida dorsal en ratas,⁵ con la herida cubierta por tejido de granulación al séptimo día, haciendo notable la disminución del infiltrado inflamatorio y el aumento en la población de fibroblastos. Finalmente, una bondad de este material es la posible combinación con otros componentes como factores de crecimiento, plasma rico en plaquetas y fosfato de calcio en polvo.⁶⁻⁹

APLICACIONES EN PERIODONCIA

Varios estudios reportan el uso de la quitosana como material para inducir la regeneración ósea.⁷⁻¹⁴ El desarrollo del material en general es en forma de membrana con propiedades mecánicas, químicas y

degradación controladas para, de esta manera, obtener un material que se conserve dentro de la zona quirúrgica el tiempo suficiente para la regeneración de tejidos, probando que esta membrana tiene una degradación mínima en una observación de 14 días.⁸ Posteriormente, se aplicó quitosana a defectos óseos (extracción y sitios apicectomía) y se observó, mediante radiografía y biopsia, que aumenta la formación de hueso normal. Desafortunadamente, estos hallazgos clínicos son observaciones de estudios no controlados.¹³ Los hallazgos histológicos a ocho semanas muestran una proliferación de fibroblastos no organizada rodeada de una capa de colonias formadoras de hueso.¹³

Usar membranas de quitosana en los procedimientos de regeneración ósea guiada (ROG) ha sido probado en modelos animales. En ratas, las membranas de quitosana mostraron una buena oclusión celular y efecto osteogénico beneficioso en comparación con aquellos en el grupo control. Las regiones cubiertas con membranas de quitosana mostraron un espacio límite claro entre los tejidos, conectivo y óseo, al mismo tiempo mostraron que el nuevo hueso formado ocupó alrededor de un cuarto de los defectos; mientras que el grupo control mostró solamente la formación de tejido conectivo.¹ Los mismos resultados se observaron también en defectos craneales en conejos mediante el uso de membranas de nanofibras de quitosana,⁵ en la que el hueso nuevo llena los defectos y se fusiona con el hueso viejo original después de cuatro semanas y la relación de la formación de hueso nuevo en el grupo de membrana de quitosana (28.8-66.9%) fue significativamente mayor que en el grupo de sólo colgajo (10.6-65.0%).⁴

Para seleccionar materiales ideales para regeneración tisular guiada (RTG), deben considerarse los siguientes requisitos: la estabilización de heridas, mantenimiento del espacio y la capacidad de excluir tejidos o células (tejido conjuntivo gingival y epitelio) no deseadas. La RTG mediante el uso de membranas para inducir la nueva inserción de periodonto se ha investigado extensamente en la terapia regenerativa periodontal. La aplicación de las membranas de quitosana aplicada en animales muestra un gran potencial para la quitosana en los procedimientos de RTG (*Figura 1*). Yeo y colaboradores demostraron los efectos positivos de regeneración de las membranas no tejidas de quitosana en defectos intraóseos de una pared en perros Beagle.¹⁴⁻¹⁷

Se ha observado que la quitosana estimula la viabilidad (ensayos de MTS) y promueve la proliferación celular, tal como se determina a través de los niveles

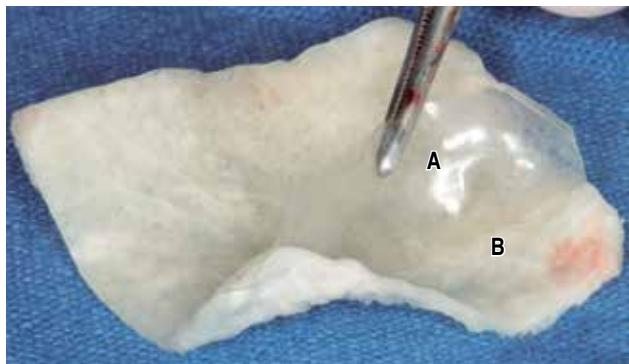


Figura 1. Membrana bilaminar de quitosana, una parte superficial lisa e impermeable cubre una zona porosa, la cual actúa directamente sobre el tejido. **A.** La capa lisa debe estar en contacto con el medio oral protegiendo el tejido. **B.** La capa porosa está en contacto íntimo con el tejido, estando siempre en dirección del tejido conectivo.

de proteína PCNA, la incorporación de BrdU y la tinción Ki67. Curiosamente, se observó un posible efecto sinérgico entre quitosana, factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF-BB) u otros componentes presentes en los fibroblastos que puede estimular la respuesta proliferativa de los fibroblastos gingivales. Por otra parte, la activación de la vía ERK1/2 señalizada por la quitosana puede ser propuesta como una ruta intracelular que está probablemente implicada en esta respuesta. Los resultados proporcionan evidencia del papel de las nanopartículas de quitosana para promover la proliferación celular en los fibroblastos gingivales humanos.⁶

CONCLUSIÓN

La quitosana ofrece una oportunidad para desarrollar nuevos métodos de terapia periodontal; las observaciones reportadas apoyan su uso en humanos. Se necesitan más investigaciones que amplíen la gama de aplicaciones orales. Utilizar recursos que son producidos de manera natural por los seres vivos, es definitivamente una alternativa para llevar biomateriales innovadores que aporten beneficios y aumenten la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

- Shin SY, Park HN, Kim KH, Lee MH, Choi Y, Park YJ et al. Biological evaluation of chitosan nanofiber membrane for guided bone regeneration. *J Periodontol*. 2005; 76: 1778-1784.
- Silva D, Arancibia R, Tapia C, Acuña-Rougier C, Díaz-Dosque M, Caceres M et al. Chitosan and platelet-derived growth factor synergistically stimulate cell proliferation in gingival fibroblasts. *J Periodont Res*. 2013; 48: 405-415.
- Yu Long. Biodegradable polymer blends and composites from renewable resources. Chichester: John Wiley and Sons; 2009.
- Knight DK, Shapka SN, Amsden BG. Structure, depolymerization and cytocompatibility evaluation of glycol chitosan. *J Biomed Mater Res*. 2007; 83A: 787-798.
- Kojima K, Okamoto Y, Kojima K, Miyatake K, Fujise H, Shigemasa Y et al. Effects of chitin and chitosan on collagen synthesis in wound healing. *J Vet Med Sci*. 2004; 66 (12): 1595-1598.
- Decker EM, von Ohle C, Weiger R, Wiech I, Brecx M. A synergistic chlorhexidine/chitosan combination for improved antiplaque strategies. *J Periodont Res*. 2005; 40: 373-377.
- Oktay EO, Demiralp B, Demiralp B, Senel S, Cevdet Akman A, Eratalay K et al. Effects of platelet-rich plasma and chitosan combination on bone regeneration in experimental rabbit cranial defects. *J Oral Implan*. 2010; 36 (3): 175-184.
- Chesnutt BM, Viano AM, Yuan Y, Yang Y, Guda T, Appleford MR et al. Design and characterization of a novel chitosan/nanocrystalline calcium phosphate composite scaffold for bone regeneration. *J Biomed Mater Res*. 2009; 88A: 491-502.
- Lee YM, Park YJ, Lee SJ, Ku Y, Han SB, Choi SM et al. Tissue engineered bone formation using chitosan/tricalcium phosphate sponges. *J Periodontol*. 2000; 71: 410-417.
- Kostopoulos L, Lioubavina N, Karring T, Uraguchi R. Role of chitin beads in the formation of jaw bone by guided tissue regeneration. An experiment in the rat. *Clin Oral Impl Res*. 2001; 12: 325-331.
- Pang EK, Paik JW, Kim SK, Jung UW, Kim CS, Cho KS et al. Effects of chitosan on human periodontal ligament fibroblasts *in vitro* and on bone formation in rat calvarial defects. *J Periodontol*. 2005; 76: 1526-1533.
- Park JS, Choi SH, Moon IS, Cho KS, Chai JK, Kim CK. Eight-week histological analysis on the effect of chitosan on surgically created one-wall intrabony defects in beagle dogs. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 443-453.
- Klokkevold PR, Vandemark L, Kenney EB, Bernard GW. Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) *in vitro*. *J Periodontol*. 1996; 67: 1170-1175.
- Kung S, Devlin H, Fu E, Ho KY, Liang SY, Hsieh YD. The osteoinductive effect of chitosan-collagen composites around pure titanium implant surfaces in rats. *J Periodont Res*. 2011; 46: 126-133.
- Xu C, Lei C, Meng L, Wang C, Song Y. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration. *J Biomed Mater Res Part B*. 2012; 100: 1435-1443.
- Lotfi G, Shokrgozar MA, Mofid R, Abbas FM, Ghanavati F, Bagheban AA et al. A clinical and histologic evaluation of gingival fibroblasts seeding on a chitosan-based scaffold and its effect on the width of keratinized gingiva in dogs. *J Periodontol*. 2011; 82: 1367-1375.
- Shen EC, Chou TC, Gau CH, Tu HP, Chen YT, Fu E. Releasing growth factors from activated human platelets after chitosan stimulation: a possible bio-material for platelet-rich plasma preparation. *Clin Oral Impl Res*. 2006; 17: 572-578.

Correspondencia:

Vianeth Martínez Rodríguez

E-mail: vianethperio@gmail.com