



# **VNiVERSiDAD D SALAMANCA**

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia**

**Titulación: Grado en Enfermería**

## **ESTRUCTURA MOLECULAR Y FUNCIONES DEL CHITOSAN, UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

**PAULA CASTELLANOS GONZÁLEZ**

**Susana Sudón Pollo**

Salamanca, 13 de mayo del 2022

## GUÍA DE ABREVIATURAS

<b>ATP</b>	→ Adenosin Trifosfato
<b>DMEM</b>	→ Dulbecco's Modified Eagle's Medium
<b>FDA</b>	→ Food and Drug Administration
<b>GRAS</b>	→ Generally Recognized as Safe
<b>OMS</b>	→ Organización Mundial de la Salud
<b>PBS</b>	→ Phosphate-Buffered Saline
<b>RFU</b>	→ Relative Fluorescence Units
<b>TCCC</b>	→ Tactical Combat Casualty Care

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	8
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....	9
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	12
Estructura molecular.....	15
Propiedades.....	15
Productos comercializados.....	20
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

## 1. RESUMEN

La hemorragia masiva continúa siendo una de las principales causas de muerte prematura en el entorno prehospitalario. El quitosano ha sido en los últimos años uno de los materiales utilizados en el ambiente militar y civil para el control del sangrado. El propósito de esta revisión bibliográfica es contextualizar los usos de este biopolímero analizando su estructura molecular, sus propiedades y los productos comercializados disponibles.

La búsqueda de bibliográfica se realizó a través de PubMed, SciELO, Google Scholar y MEDES de los que se analizaron 12 artículos.

La comparación de información entre los estudios anteriormente nombrados esclareció que el quitosano es un derivado de la quitina cuya estructura le proporciona la capacidad de interactuar con los componentes sanguíneos y otra serie de cualidades. Se analizarán en este trabajo la capacidad hemostática, antimicrobiana y citotóxica del chitosan, así como los apósitos que se encuentran disponibles hoy en día para el uso sanitario.

Palabras clave: **chitosan, quitosano, hemostasia, sangrado, apósitos**

## 2. INTRODUCCIÓN

Las patologías del sistema circulatorio han sido, en los años 2019 y 2020, la primera causa de muerte en España según del Instituto Nacional de Estadística.<sup>(1)</sup>

La OMS estimó que se producen 5 millones de muertes al año por trauma (9% de los decesos anuales), de los cuales se considera que el 30-40% fallecen por causa directa del sangrado. Además, el sangrado severo no controlado es el primer motivo de muerte evitable por politraumatismo y es el causante del 80% de los decesos en las primeras horas. Los accidentes de tráfico son el motivo principal de fallecimiento a nivel mundial asociado a traumatismo.<sup>(2,3)</sup> (Gráfico 1)

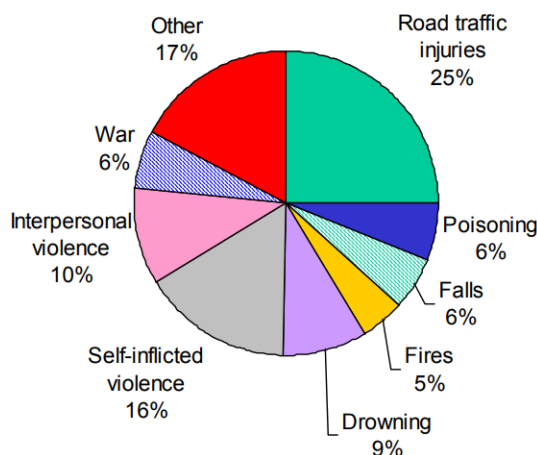


Gráfico 1. Distribución de la mortalidad global por causa. OMS. (2)

La hemostasia es el sistema de respuesta fisiológica que tiene lugar ante una lesión de los vasos sanguíneos del cuerpo humano. En una situación de normalidad la sangre recorre el sistema vascular en forma líquida y, gracias a una compleja interacción de los componentes sanguíneos junto con el endotelio vascular, coagulará en el lugar donde se encuentre la laceración del vaso afectado. El endotelio, por su parte, juega un papel fundamental en la hemostasia por su carácter procoagulante en circunstancias de necesidad y anticoagulante en situación fisiológica.<sup>(3)</sup>

El sistema hemostático se puede separar en tres partes correlacionadas:

1. Hemostasia primaria (dependiente de vaso sanguíneo y plaquetas)
2. Coagulación o hemostasia secundaria (dependiente de factores de coagulación)
3. Fibrinólisis

Inmediatamente después de la lesión de un vaso sanguíneo las fibras musculares de su pared se contraerán provocando vasoconstricción, se trata de una acción refleja de las fibras simpáticas que la inervan. Esta contracción inicial se prolonga gracias a la acción de las plaquetas que liberan adrenalina, serotonina y tromboxano A2. La creación del trombo plaquetario también forma parte de la hemostasia primaria y se llevará a cabo mediante la adhesión, agregación y activación de las plaquetas. <sup>(4)</sup> (Figura 1)

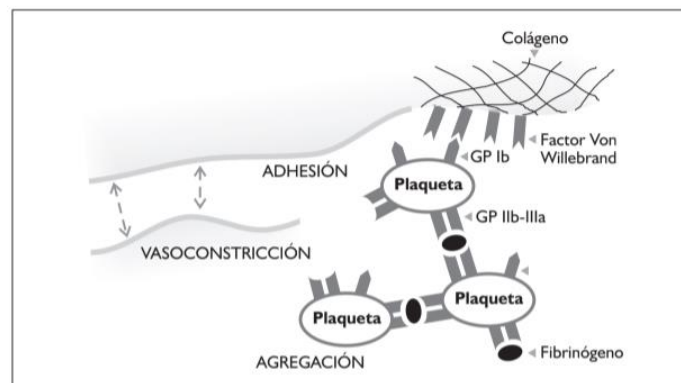


Figura 1. Esquema de la hemostasia primaria. Libro Bases de la Fisiología. <sup>(4)</sup>

Mientras tanto, simultáneamente a los procesos anteriormente mencionados, se produce el fenómeno de la coagulación o hemostasia secundaria. <sup>(Figura 2)</sup>

El fibrinógeno, a partir de la activación secuenciada de unas proteínas plasmáticas específicas, se convierte en fibrina, dando lugar a una red insoluble que conforma el coágulo sanguíneo.

La fibrinólisis depende de la plasmina, proteína enzimática que actúa sobre los enlaces formados entre las moléculas de fibrinógeno que conforman la red de fibrina, rompiéndolos. El resultado de esta interacción es la disociación del coágulo.

El equilibrio que existe entre estos tres fenómenos es perfecto en una persona sana y evita dos situaciones opuestas; la hemorragia y la trombosis. <sup>(4)</sup>

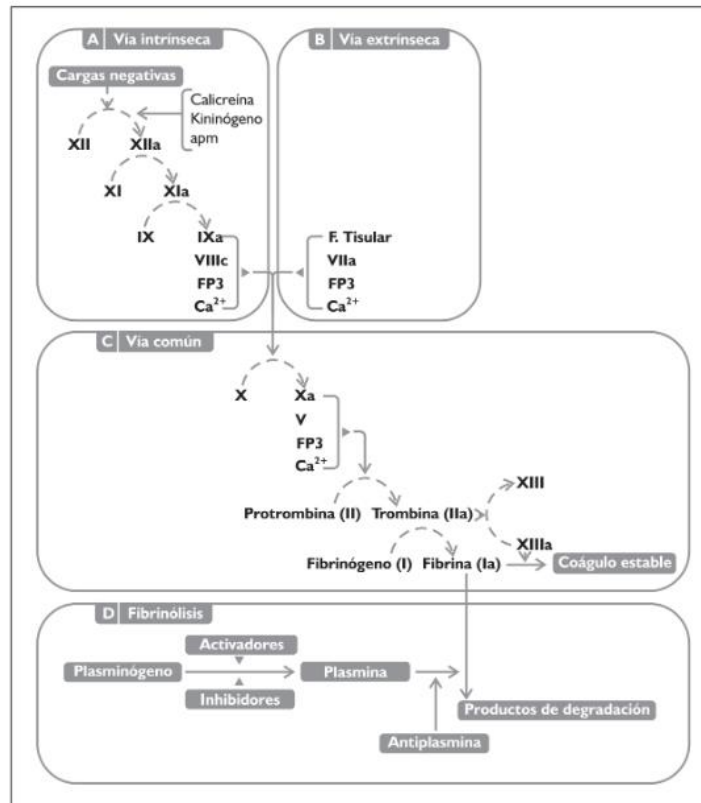


Figura 2. Cascada de la coagulación. Libro Bases de la Fisiología. <sup>(4)</sup>

En ocasiones, la hemorragia es tal que escapa a la capacidad del organismo para contenerla. Aunque no existe una definición concreta, los criterios concuerdan en que la hemorragia masiva se define como aquella pérdida sanguínea que amenaza la vida del paciente y que requiere de una actuación urgente.

La formación del trombo plaquetario y la activación de los factores que intervienen la cascada de coagulación no será suficiente ante una hemorragia masiva. Es por esto que, muchas veces, se requieren otros métodos para evitar la exanguinación del paciente como pueden ser la utilización de medicación hemostática, torniquetes, la aplicación de vendajes compresivos, presión directa sobre la lesión o la utilización de apósitos especiales. <sup>(5,6)</sup>

Los primeros intentos de generar hemostasia pertenecen a la civilización griega, quienes usaban ligaduras para detener el sangrado profuso. Por otro lado, los faraones de Egipto se encomendaban a un 'hombre hemostático' que con tan solo su presencia en la

estancia evitaría el derramamiento de sangre durante las trepanaciones. La cultura árabe en la Edad Media introdujo el uso del aceite hirviendo como medida de cauterio. <sup>(7)</sup>

Si escudriñamos la literatura encontraremos referencias a la utilización de hierbas medicinales que se remontan al 762 a.C. Recita así el antiquísimo poema de Homero:

*'...y, después de lavar con agua tibia la negra sangre, espolvoreó la herida con una raíz amarga y calmante que previamente había desmenuzado con la mano. La raíz le calmó todos los dolores, secóse la herida y la sangre dejó de correr...'* (La Iliada 762 a.C.) <sup>(8)</sup>

Actualmente, gracias a los avances científicos, existen una gran variedad de productos de última generación que facilitan la actuación de los servicios sanitarios en caso de que un paciente presente hemorragia abundante. Se han desarrollado dispositivos de compresión externa, derivados del torniquete clásico, agentes hemostáticos... que optimizan al máximo la atención médica y reducen al mínimo el tiempo de sangrado. <sup>(9)</sup>

El quitosán, que ha sido un hemostático ampliamente utilizado tanto en víctimas civiles como en ambiente militar, procede del segundo polímero más abundante en la tierra de origen natural, la quitina, que forma parte del exoesqueleto de animales invertebrados artrópodos y de las paredes celulares de los hongos. La quitina consta de unidades de N-acetilglucosamina (concretamente N-acetil-D-glucos-2-amina) unidos por enlaces  $\beta$ -1,4. <sup>(10,11)</sup>

Las características que debe tener el apósito o vendaje ideal fueron descritas por Kheirabadi en 2011: <sup>(11)</sup>

1. Ser aprobado por las autoridades reguladoras.
2. Detener hemorragia arterial o venosa en menos de 2 minutos.
3. Biocompatible.
4. Indoloro, que no produzca quemaduras.
5. Seguro para la persona que lo aplica.
6. Áspero y ligero.
7. Fácilmente aplicable en heridas y que se pueda retirar sin dificultad.
8. Cómodo en situaciones austeras, falta de visibilidad o climas adversos.
9. Efectivo en lesiones en las que no se pueda emplear el torniquete.



10. Vida media útil mayor a 2 años.
11. Bajo coste.
12. Biodegradable.

Fue en 2001 cuando la FDA (Food and Drug Administration of United States) aprobó la comercialización de algunos apósitos catalogándolos como GRAS (Generally Recognized as Safe) incluyendo Celox<sup>®</sup>, TraumaStat<sup>®</sup> y HemCon<sup>®</sup>.<sup>(12)</sup>

Se ha comprobado que el apropiado uso de vendajes y agentes hemostáticos en el entorno prehospitalario puede permitir un control temprano y una mejora de la tasa de supervivencia. Aunque aún continúa siendo un desafío el tratamiento de heridas severas en partes anatómicas en las que no se puede utilizar el torniquete (ingle, axila, cuello, tronco) o que su utilización no es suficiente.<sup>(11)</sup>

La evidencia científica nos muestra que la correcta formación profesional y el uso de medidas secundarias disminuye significativamente la mortalidad por hemorragia masiva.<sup>(13)</sup>

### **3. OBJETIVOS**

Dado la alta incidencia actual de decesos por hemorragia masiva surge la idea de ampliar y examinar la literatura existente referente al quitosano con los siguientes objetivos:

#### **General**

Aumentar los conocimientos sobre los mecanismos moleculares del chitosan y sus propiedades para contextualizar sus utilidades en la atención sanitaria prehospitalaria.

#### **Específicos**

1. Determinar su estructura molecular.
2. Investigar propiedades y evaluar la evidencia científica existente para comprender sus usos clínicos potenciales.
3. Concretar los apósitos comercializados, explicar sus características y diferencias.

#### 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Para la búsqueda de artículos se utilizaron cinco plataformas: PudMed, SciELO, MEDES, Elsevier y Cinahl en las cuales se introdujeron diferentes estrategias de búsqueda con sus rutas de búsqueda correspondientes (Tabla 1).

Plataforma	Estrategia de búsqueda	Ruta de búsqueda
PubMed	'chitosan' AND 'bleeding'	(chitosan [título] OR chitosan [resumen] OR chitosan [palabra clave]) AND (bleeding [título] OR bleeding [resumen] OR bleeding [palabra clave])
SciELO	'chitosan'	(chitosan [título] OR chitosan [resumen] OR chitosan [palabra clave])
MEDES	'chitosan' AND 'sangrado'	(chitosan [título] OR chitosan [resumen] OR chitosan [palabra clave]) AND (sangrado [título] OR sangrado [resumen] OR sangrado [palabra clave])
Elsevier	'chitosan'	(chitosan [título] OR chitosan [resumen] OR chitosan [palabra clave])
Cinahl	'chitosan'	(chitosan [título] OR chitosan [resumen] OR chitosan [palabra clave])

Tabla 1. Estrategias y rutas de búsqueda (Elaboración propia)

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión a la lectura de título, resumen y artículo completo se obtuvo un total de 12 artículos. (Figura 3)

##### Criterios de inclusión

- Estudios en castellano y en inglés
- Estudios de los últimos 10 años
- Estudios de acceso público
- Estudios con el texto completo
- Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios experimentales
- Estudios del funcionamiento a nivel molecular y macroscópico del quitosano

- Estudios comparativos con otras técnicas de hemostasia

#### Criterios de exclusión

- Estudios en otros idiomas que no sean español e inglés
- Estudios de más de 10 años
- Estudios de pago
- Estudios en los que el texto no esté completo
- Casos clínicos aislados
- Derivados del quitosán mediante reacciones químicas
- Estudios referidos a patologías no traumáticas o incisionales
- Asociaciones de apósitos

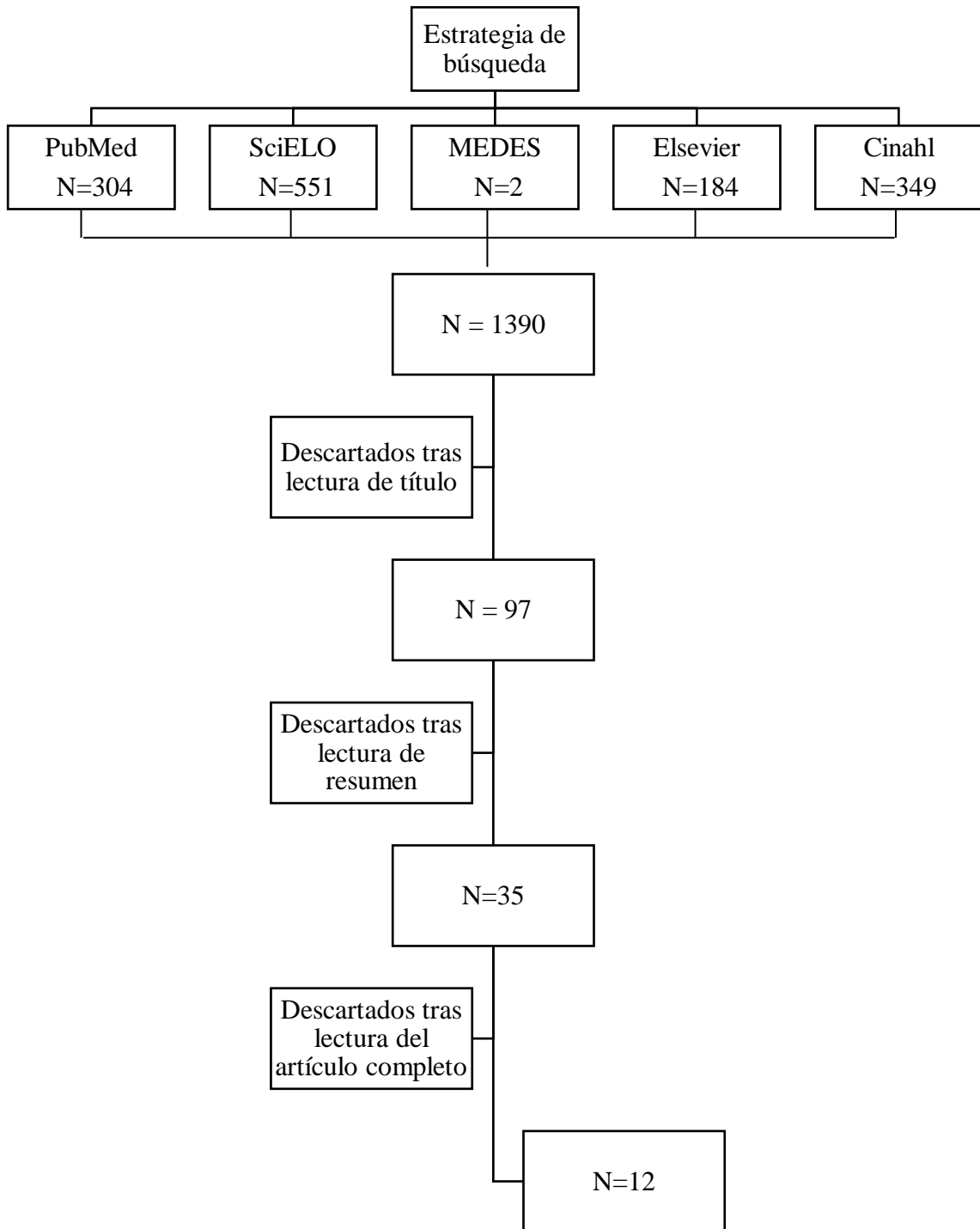


Figura 3. Diagrama de flujo sobre la estrategia de búsqueda de artículos

(Elaboración propia)

## 5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para el análisis de resultados se estudiaron y compararon un total de 12 artículos los cuales se resumen en la siguiente tabla (Tabla 2):

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ARTÍCULO	IDEA
Procoagulant and Antimicrobial Effects of Chitosan in Wound Healing	Wang CH, Cherng JH, Liu CC <i>et al.</i> <sup>(10)</sup>	2021	Experimental	Constata las propiedades procoagulantes y antibacterianas del quitosano. El quitosano preservó la herida de microorganismos perjudiciales y favoreció el crecimiento de microbiota beneficiosa.
Topical hemostatic agents and dressings in the prehospital setting	Grissom TE, Fang R. <sup>(11)</sup>	2015	Revisión bibliográfica	Características del apósito ideal
Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications	Hu Z, Zhang DY, Lu ST <i>et al.</i> <sup>(12)</sup>	2018	Revisión bibliográfica	Origen, estructura molecular, propiedades, funciones y comercialización.
Hemostatic Enhancement via Chitosan Is Independent of Classical Clotting Pathways-A Quantitative Study	Chen KY, Chen YC, Lin TH <i>et al.</i> <sup>(14)</sup>	2020	Experimental	Estudia los efectos en sangre sin factores de coagulación ni plaquetas. Únicamente existe un 10% de discrepancia entre muestras. Propone que la acción del quitosano es esencialmente independiente de la cascada de coagulación.
Hemostatic materials in wound care	Yu P, Zhong W. <sup>(15)</sup>	2021	Revisión bibliográfica	Estructura molecular, propiedades y funciones.

Biological Effects of Chitosan-Based Dressing on Hemostasis Mechanism.	Wang YW, Liu CC, Cherng JH <i>et al.</i> <sup>(16)</sup>	2019	Experimental	Estructura molecular, propiedades. Efectividad en hemorragia femoral arterial en ratas y en heridas quirúrgicas de pacientes. Redujo el tiempo de hemorragia.
Investigation of the Effects of Molecular Parameters on the Hemostatic Properties of Chitosan	Hu Z, Lu S, Cheng Y, Kong S <i>et al.</i> <sup>(17)</sup>	2018	Experimental	Influencia de diferentes parámetros moleculares sobre las acciones hemostáticas del quitosano. Afirma que con una masa molecular alta y un moderado nivel de deacetilación (68.36%) se optimizan sus funciones. Aunque demuestra que puede coagular la sangre por diferentes vías los resultados son inconclusos. Se requiere de mayor investigación.
Haemostatic chitosan coated gauze: in vitro interaction with human blood and in-vivo effectiveness.	Pogorielov M, Kalinkevich O, Deineka V <i>et al.</i> <sup>(18)</sup>	2015	Experimental	Estructura, propiedades. Capacidad de adhesión eritrocitos en dosis dependiente, a mayor cantidad de quitosano mayor número de uniones entre hematíes. No encuentra un aumento de la coagulación a mayor peso molecular. Las asociaciones con algodón no afectan a sus funciones.
Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma	Hatamabadi HR, Zarchi FA, Kariman H, Dolatabadi AA <i>et al.</i> <sup>(19)</sup>	2015	Ensayo clínico	Comparación del uso de Celox <sup>®</sup> en pacientes con incisiones traumáticas en antebrazo y pierna frente a un grupo control con vendaje compresivo. Redujo significativamente el tiempo de hemorragia, así como la pérdida sanguínea.
Hemostatic efficacy of local chitosan linear polymer granule in an experimental sheep model with severe bleeding of arteria and vena femoralis.	Ersoy G, Rodoplu Ü, Yılmaz O <i>et al.</i> <sup>(20)</sup>	2016	Experimental	Mejora del tiempo de hemostasia con Celox <sup>®</sup> en hemorragia severa de arteria y vena femoral en ovejas.

Management of External Hemorrhage in TCCC: Chitosan-Based Hemostatic Gauze Dressing	TCCC Guidelines-Change 13-05 <sup>(21)</sup>	2013	Guía	Actualización de apósitos cuyo componente principal es chitosan en guía de actuación militar.
TCCC Guidelines	Comité TCCC <sup>(22)</sup>	2021	Guía	Recomendaciones de productos
Haemostatic dressings in prehospital care	Smith AH, Laird C, Porter K <i>et al.</i> <sup>(23)</sup>	2013	Revisión bibliográfica	Principales características de apósitos comercializados

Tabla 2. Análisis de resultados. <sup>(Elaboración propia)</sup>

## 5.1. Estructura molecular

El quitosano o chitosan es, tal como concuerdan los estudios realizados por Wang CH. *et al.*<sup>(10)</sup>, Chen KY. *et al.*<sup>(14)</sup> y Yu P. *et al.*<sup>(15)</sup>; un polisacárido lineal proveniente de la eliminación parcial de grupos acetilo ( - COCH<sub>3</sub>) de la estructura de la quitina. Se basa en unidades de acetilglucosamina (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>) y glucosamina (C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>). (Figura 4)

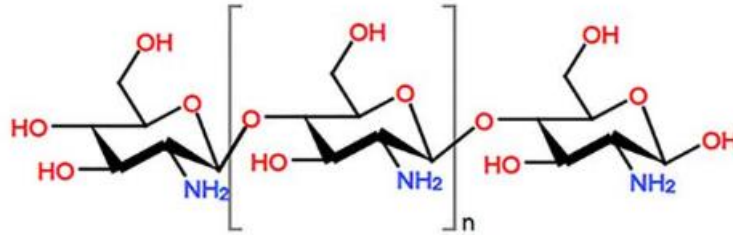


Figura 4. Estructura molecular básica del chitosan. <sup>(15)</sup>

## 5.2. Propiedades

Las funciones de este polímero, como han certificado los estudios 'Procoagulant and Antimicrobial Effects of Chitosan in Wound Healing' poner nombre autor<sup>(10)</sup> y 'Biological Effects of Chitosan- Based Dressing on Hemostasis Mechanism'<sup>(16)</sup>, son pH-dependientes, es decir, en ambiente ácido los hidrogeniones ( - H<sup>+</sup>) del medio se unen a los grupos amino ( - NH<sub>2</sub>) asignando carga positiva a la partícula. (Figura 5)

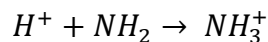


Figura 5. Unión de hidrogenión con grupo amino. (Elaboración propia)<sup>(10)</sup>

Y es precisamente la carga positiva de la molécula, según los estudios experimentales y revisión bibliográfica realizados por Wang CH. *et al.*<sup>(10)</sup>, Chen KY. *et al.*<sup>(14)</sup>, Yu P. *et al.*<sup>(15)</sup> y Wang YW. *et al.*<sup>(16)</sup>; lo que permite que sea permeable al oxígeno y adquiera propiedades antimicrobianas, promotoras de inmunidad y hemostáticas por activación plaquetaria, adhesión eritrocitaria y absorción de fibrinógeno. Al ser un compuesto higroscópico, hipolipemiente, no alergénico y por su biocompatibilidad, biodegradabilidad y baja toxicidad, se ha convertido en un producto de potencial utilidad en biotecnología y medicina.



Aunque en la actualidad aún no se ha concretado el funcionamiento exacto de esta molécula como procoagulante, se ha descrito por muchos estudios (revisión sistemática de Zhang Hu. *et al.*<sup>(12)</sup>) que sus acciones son independientes de la cascada de coagulación, ya que no activa la vía intrínseca. El estudio experimental de Chen K. *et al.*<sup>(14)</sup> mostró que el comportamiento de un apósito de quitosano es el mismo con sangre fisiológica que en ausencia de plaquetas y factores de coagulación (únicamente con un 10% de discrepancia entre ambas muestras).

Las acciones del chitosan como hemostático que se incluyen en las investigaciones anteriormente citadas son:

1. Agregación eritrocitaria
2. Estimulación plaquetaria
3. Activación del sistema de contacto

Las funciones del hematíe en la hemostasia según Zhang Hu. *et al.*<sup>(12)</sup> son incrementar la viscosidad de la sangre y el transporte de plaquetas hacia la lesión vascular. La superficie de la membrana celular de los eritrocitos contiene glucolípidos y proteínas cargados negativamente que en condiciones fisiológicas inhiben la agregación y adhesión de los mismos por repelencias electrostáticas.

Como han descrito Zhang Hu. *et al.*<sup>(12)</sup> y Chen K. *et al.*<sup>(14)</sup>, el quitosano es una molécula con grupos  $-NH_3^+$  de carga positiva que reaccionarán con los aniones del hematíe desencadenando la agregación masiva de eritrocitos en el lugar donde se encuentre. Chen K. *et al.*<sup>(14)</sup> propuso que existen dos maneras en las que los hematíes pueden enlazarse; directamente al quitosano, formando una barrera *mucoadhesiva* en toda la extensión del apósito, o entre ellos. Dado que la estructura del quitosano es lineal facilita la formación de una compleja red por interacción de los componentes sanguíneos con sus grupos moleculares. El resultado será la formación de una barrera mucosa anexionada a un coágulo que favorecerá el taponamiento de la herida y el cese del sangrado.

Por tanto, según estas investigaciones<sup>(12,14)</sup>, la capacidad de coagular la sangre depende directamente de la cantidad de grupos  $-NH_3^+$  (es decir, de la cantidad de protones unidos a grupos  $-NH_2$ ) y también del porcentaje de deacetilación del quitosano con respecto a la quitina. Además, se ha estudiado empíricamente que la interacción con los eritrocitos es superior cuanto más grande sea el peso molecular del chitosan.

Conforme a la revisión elaborada por Zhang Hu. *et al.*<sup>(12)</sup> las plaquetas se adhieren a las paredes de los vasos sanguíneos mediante un complejo proceso de activación en el que pueden intervenir diferentes factores moleculares como la densidad de carga, la capacidad hidrofílica e hidrofóbica etc. y se puede activar mediante con un biopolímero como el quitosano.

Algunos estudios constatan que este biopolímero requiere de los factores XI y XII para inducir la coagulación sanguínea mediante el sistema del contacto. Los factores mencionados son proteínas sanguíneas que se activan tras adherirse a la pared de una sustancia exógena e inician la coagulación por otra vía denominada 'sistema de contacto'. Los resultados no son definitivos ya que algunos estudios han evidenciado la inactivación de este sistema en diferentes ensayos.<sup>(12)</sup>

Existen numerosos estudios como '*Investigation of the Effects of Molecular Parameters on the Hemostatic Properties of Chitosan*' de Hu Z. *et al.*<sup>(17)</sup> o los realizados por Pogorielov M. *et al.*<sup>(18)</sup> y Hatamabadi HR. *et al.*<sup>(19)</sup> que concuerdan en las capacidades hemostáticas del quitosano, pero las también concuerdan en que las presentaciones comerciales son diversas y entre ellas varía la rapidez con la que se detiene el sangrado.

Para confirmar la función hemostática frente a un grupo control tratado con venda absorbente de algodón, la investigación '*Hemostatic efficacy of local chitosan linear polymer granule in an experimental sheep model with severe bleeding of arteria and vena femoralis*' de Ersoy G. *et al.*<sup>(20)</sup> compara los tiempos de hemorragia en catorce ovejas sanas divididas en dos grupos.

En este estudio se utilizó quitosano en polvo (*Celox*<sup>®</sup>), vertiéndose 15 gramos de éste directamente en las heridas y cubriéndose con la misma gasa absorbente de 8 x 8 centímetros que en el grupo control. Se evaluó el sangrado cada 5 minutos, retirando cada vez la pesa de 5 kilogramos utilizada para comprimir la lesión (Imagen 1). El test se consideraba como fallido si, después de 15 minutos del inicio, la sangre seguía desbordando los límites de la incisión y se procedía a suturar el vaso sanguíneo. Las diferencias entre el grupo control y el grupo de estudio fueron estadísticamente significativas con un p-valor menor de 0'05. La hemostasia asociada al quitosano se alcanzó en el primer intervalo por el 70% de las ovejas mientras que en el grupo control solamente por un 14%.<sup>(20)</sup>



Imagen 1. Formación de coágulo observado con la retirada de vendaje. <sup>(20)</sup>

## Antimicrobiana

Un factor de riesgo para la curación de una herida es la infección puesto que puede activar el sistema inmune e inhibir la correcta cicatrización. Los hallazgos encontrados por Wang CH. *et al.*<sup>(10)</sup> y Wang Y. *et al.*<sup>(16)</sup> indican que la capacidad antimicrobiana del quitosano depende de los grupos amino que le conceden una carga catiónica global a un pH ácido que potencia la lisis bacteriana por interacciones entre las cargas positivas de las moléculas de quitosano y las cargas negativas de la superficie de la membrana bacteriana.

Para comprobar el efecto producido sobre las bacterias en la investigación encabezada por Wang Y. *et al.*<sup>(16)</sup> se prepararon dos muestras de gasa de algodón y fibras de quitosano. Durante 72 horas se expusieron a *Staphylococcus aureus* y se valoró su contenido. A las 24 y 48 horas se encontraron diferencias significativas con la muestra control y se dedujo que la menor carga bacteriana se debe a la acción bactericida del quitosano. (Imagen 2)

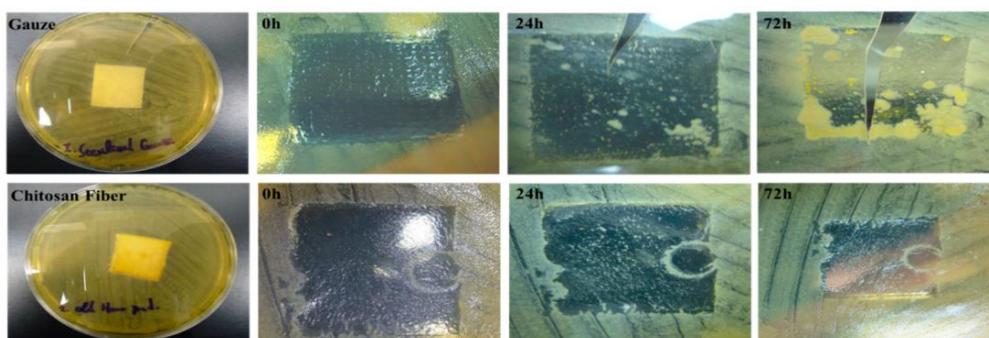


Imagen 2. Diferencias de carga bacteriana frente a la exposición a *Staphylococcus aureus*<sup>(16)</sup>

Wang C. *et al.* <sup>(10)</sup> investigaron la carga bacteriana en heridas quirúrgicas los 8 días posteriores a la incisión mediante el método de determinación Adenosín Trifosfato (ATP) por bioluminiscencia. Los resultados fueron estadísticamente significativos hasta el quinto día, el apósito con quitosano inhibió el crecimiento bacteriano frente al utilizado con gasa normal. No se observaron diferencias estadísticamente significativas tras esos 5 días entre los apósitos. (Gráfico 2)

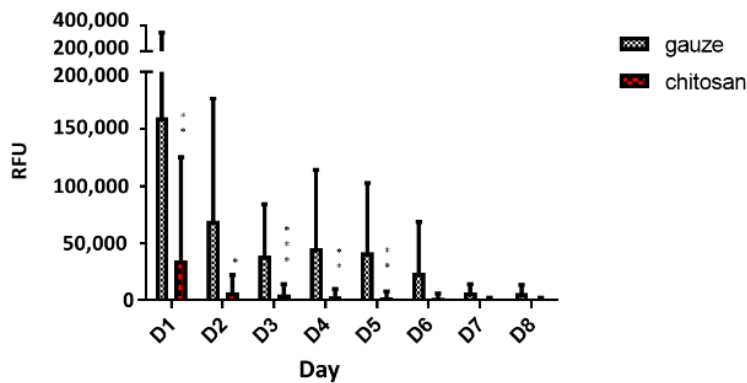


Gráfico 2. Determinación de carga bacteriana mediante método de ATP en herida quirúrgica en contacto con quitosano y apósito normal durante 8 días después de la incisión. <sup>(10)</sup>

RFU= Relative Fluorescence Units

En este estudio <sup>(10)</sup> es de principal interés mencionar que, analizando el perfil filogenético bacteriano de las heridas, se encontró que no solo se inhibía la reproducción de organismos perjudiciales, sino que también se favorecía el crecimiento de microbiota beneficiosa como: *Cutibacterium*, *Psychrobacter*, *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Vibrio*, *Listeria*, *Lactobacillus* y *Oscillibacter*. Algunos de estos son probióticos capaces de crear  $\beta$ -defensinas y señalar la situación de los patógenos, promoviendo la inmunidad de la lesión.

### Biocompatibilidad

No ocasionar ninguna lesión o perjuicio a los tejidos tratados es una de las características de apósito ideal definidas por Kheirabadi. <sup>(11)</sup>

Para evaluar esta particularidad, en la investigación '*Procoagulant and Antimicrobial Effects of Chitosan in Wound Healing*' por Wang C. *et al.* <sup>(10)</sup>, se evaluó la citólisis producida por el quitosano en fibroblastos mantenidos en solución por 24 y 48 horas. Se prepararon cuatro muestras, en la primera de ellas las células se sumergieron en el

reactivo DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle's Medium*, medio basal ampliamente utilizado para amparar el crecimiento celular), en la segunda se utilizó PBS (*Phosphate-Buffered Saline*, que mantiene pH constante, se compone de cloruro de sodio, fosfato de sodio, cloruro de potasio y fosfato de potasio), un tercero únicamente con los fibroblastos y el cuarto con el compuesto de quitosano.

Se demostró que el quitosano inhibe la citólisis puesto que los resultados fueron similares en comparación con las dos primeras muestras tanto a las 24 horas como a las 48 horas. <sup>(10)</sup> (Gráfico 3)

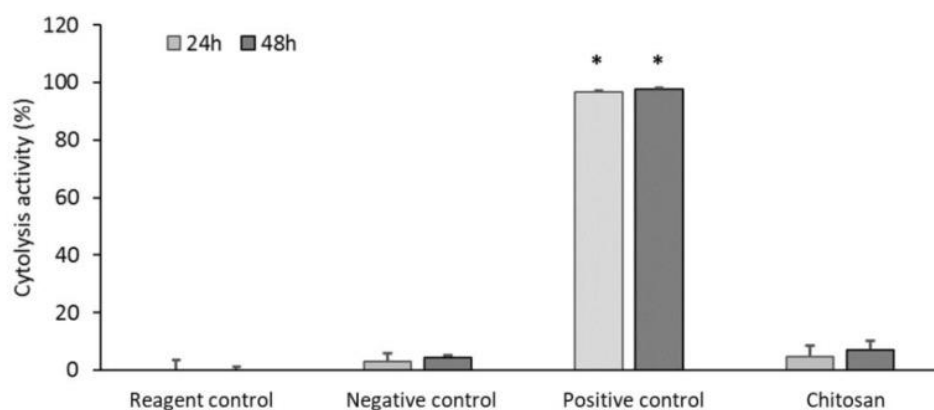


Gráfico 3. Biocompatibilidad del quitosano mediante medición de citólisis en diferentes ambientes. <sup>(10)</sup>

### 5.3. Productos comercializados

En la actualidad, los productos recomendados por el comité de TCCC (Tactical Combat Casualty Care) en su guía renovada en 2021 <sup>(22)</sup> para tratar las hemorragias externas no susceptibles del uso de torniquete son; en primer lugar, QuikClot Combat Gauze<sup>®</sup> (compuesto de kaolín), en segundo lugar, Celox Gauze<sup>®</sup> y, en tercer lugar, ChitoGauze<sup>®</sup>.

Además de usarse en contexto militar también son utilizados en emergencias civiles, en operaciones quirúrgicas y apoyo logístico de operaciones deportivas, según los hallazgos estadísticos del artículo experimental de Chen KY. *et al.* <sup>(14)</sup>.

Los apósitos a la venta cuyo contenido principal es quitosano son:

- HemCon Bandaje
- ChitoFlex
- Omni-Stat
- Celox Granules
- Celox-A
- Celox-RAPID
- Celox-Gauze
- ChitoGauze Pro

Chen KY. *et al.*<sup>(14)</sup>, el comité de la TCCC<sup>(21)</sup> y Smith AH. *et al.*<sup>(23)</sup> concuerdan en que todos ellos actúan de la misma manera, favorecen la coagulación formando una ‘barrera mucoadhesiva’ y estimulando la asociación entre hematíes. Las principales diferencias que se aprecian entre ellos son la presentación comercial y el método de aplicación<sup>(Tabla 1)</sup>. Existen dos presentaciones principales; en forma de obleas o tiras de diferentes tamaños y en polvo.

Producto	Mecanismo de acción	Presentación	Aplicación
<b>HemCon Bandaje</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	Obleas 4” x 4” y 2” x 2”	Presionar 3 min
<b>ChitoFlex</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	3” x 9” rollo de doble cara	Presionar 3 min
<b>Omni-Stat</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	3g de gránulos en paquetes 4” x 4”	Verter en herida, presionar 3-5 min
<b>Celox Granules</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	35g de gránulos	Verter en herida, presionar 3-5 min
<b>Celox-A</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	6g de gránulos de quitosan	Aplicar con jeringa en herida penetrante, presionar 3-5 min
<b>Celox-RAPID</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	Rollos de 10’	Vendar, presionar 1 min
<b>Celox-Gauze</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	Rollos de 3” x 10’	Vendar, presionar 3 min
<b>ChitoGauze Pro</b>	Unión de eritrocitos y formación de barrera ‘mucoadhesiva’	Rollos de 12’	Vendar, presionar 2-5 min

Tabla 1. Productos elaborados con quitosano y sus principales características. <sup>(Elaboración propia) (21)</sup>

“ = pulgadas ‘ = pie

En la práctica habitual se utilizan directamente sobre la lesión y la indicación es que se utilicen en acompañamiento a presión directa. Dependiendo del fabricante se recomienda presionar una determinada cantidad de tiempo (entre 1 y 5 min). Celox-A es el único producto que incluye una jeringa para la administración directa en heridas penetrantes. <sup>(21,23)</sup>

Ninguno de los productos descritos tiene efectos secundarios perjudiciales para la salud, son seguros para la persona que asiste, fáciles de aplicar y no requieren de un entrenamiento específico. Por el contrario, no son biodegradables ni absorbibles y no están indicados para el uso interno. <sup>(21,23)</sup>

## 6. CONCLUSIONES

Recientemente el quitosano ha sido ampliamente utilizado en el contexto prehospitalario como hemostático. El quitosano es un polímero lineal que proviene de la deacetilación parcial de la estructura de la quitina. Se compone de unidades de acetilglucosamina y glucosamina.

Es un polisacárido de potencial utilidad en biotecnología y medicina debido a que se trata de un compuesto biodegradable, biocompatible, higroscópico, hipolipemiante, estimulador de inmunidad, no alergénico, antimicrobiano, permeable al oxígeno y promotor de la hemostasia. Muchas de sus cualidades se deben a la capacidad de sus grupos amino de captar hidrogeniones e interactuar con diferentes moléculas.

La acción hemostática del quitosano es cuantitativamente superior al vendaje con gasas de algodón y aplicación de presión. No requiere de plaquetas ni factores de la coagulación para inducir la hemostasia, la desencadena mediante la agregación masiva de hematíes y activación de plaquetas. Aún no se ha especificado si es capaz de activar o no el sistema del contacto. Es interesante destacar que dado estas características su funcionalidad se mantiene en pacientes con déficits de plaquetas y factores de coagulación.

El quitosano disminuye la carga bacteriana y fomenta el crecimiento de organismos que incrementan la inmunidad de la lesión. Esto evidencia que sus funciones no solo se reducen a la generación de hemostasia si no que previene también infecciones. Además, se trata de un compuesto que no daña a las células, potenciando la correcta cicatrización.

Los apósitos que se comercializan en la actualidad tienen el mismo mecanismo de acción, puesto que el principio activo principal es el mismo, generan una barrera mucoadhesiva en la extensión del apósito y favorecen la creación de un coágulo sanguíneo. Las principales diferencias se encuentran en la presentación del producto y en su modo de aplicación, aunque todos ellos son de fácil aplicación y no requieren de una formación específica por parte de la persona que lo aplica.



## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 7]. Available from: <https://www.ine.es/>
2. Organización Mundial de la Salud. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Génova. 2002
3. Dalmau A. Fisiología de la hemostasia. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. 2005
4. Gal Iglesias B, López Gallardo M, Martín Velasco AI, Prieto Montalvo J. Bases de la Fisiología. 2ª; 2007. 1–626 p.
5. Fernández M, Medina A, Mingot E, Muñoz MI. Guía práctica para manejo de la hemorragia masiva. 2017.
6. Gadea S, Vicente J. Revisión bibliográfica narrativa sobre las técnicas de control de hemorragia masiva en la asistencia extrahospitalaria. Universidad Católica de Valencia. 2020
7. Pérez C, Gómez D. Hematología, la sangre y sus enfermedades. 2009
8. Homero. La Ilíada. 762BC.
9. González Alonso V, Cuadra Madrid M.E, Usero Pérez M.C, Colmenar Jarillo G, Sánchez Gil M.A. Control de la hemorragia externa en combate | Prehospital Emergency Care (Edición Española) [Internet]. Escuela Militar de Sanidad de Madrid. 2009 [cited 2021 Nov 21]; p. 293–304. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-prehospital-emergency-care-edicion-espanola--44-articulo-control-hemorragia-externa-combate-X1888402409460652>
10. Wang CH, Cherg JH, Liu CC, Fang TJ, Hong ZJ, Chang SJ, et al. Procoagulant and Antimicrobial Effects of Chitosan in Wound Healing. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 2];22(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209202/>
11. Grissom TE, Fang R. Topical hemostatic agents and dressings in the prehospital setting. Current Opinion in Anaesthesiology. 2015 Apr 7;28(2):210–6.

12. Hu Z, Zhang DY, Lu ST, Li PW, Li SD. Chitosan-Based Composite Materials for Prospective Hemostatic Applications. *Mar Drugs* [Internet]. 2018 Aug 4 [cited 2022 Jan 2];16(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081571/>
13. Navarro Suay R, Pérez Ferrerb A, Jiménez Vizuetec JM. Control de la hemorragia en el ámbito militar. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2012 Dec 1;59(10):562–72.
14. Chen KY, Chen YC, Lin TH, Yang CY, Kuo YW, Lei U. Hemostatic Enhancement via Chitosan Is Independent of Classical Clotting Pathways-A Quantitative Study. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Feb 2];12(10):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080780/>
15. Yu P, Zhong W. Hemostatic materials in wound care. *Burns Trauma* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 2];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541007/>
16. Wang YW, Liu CC, Cherng JH, Lin CS, Chang SJ, Hong ZJ, et al. Biological Effects of Chitosan-Based Dressing on Hemostasis Mechanism. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Feb 2];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752424/>
17. Hu Z, Lu S, Cheng Y, Kong S, Li S, Li C, et al. Investigation of the Effects of Molecular Parameters on the Hemostatic Properties of Chitosan. *Molecules* [Internet]. 2018 Nov 30 [cited 2022 Feb 2];23(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30513622/>
18. Pogorielov M, Kalinkevich O, Deineka V, Garbuzova V, Solodovnik A, Kalinkevich A, et al. Haemostatic chitosan coated gauze: in vitro interaction with human blood and in-vivo effectiveness. *Biomater Res* [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 10];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528399/>
19. Hatamabadi HR, Zarchi FA, Kariman H, Dolatabadi AA, Tabatabaey A, Amini A. Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma: a randomized clinical trial. *Trauma Mon* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Mar 7];20(1):42–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825701/>

20. Ersoy G, Rodoplu Ü, Yılmaz O, Gökmen N, Doğan A, Dikme Ö, et al. Hemostatic efficacy of local chitosan linear polymer granule in an experimental sheep model with severe bleeding of arteria and vena femoralis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2022 Feb 11];22(3):215–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27598584/>
21. Management of External Hemorrhage in Tactical Combat Casualty Care: Chitosan-Based Hemostatic Gauze Dressings--TCCC Guidelines-Change 13-05 - PubMed [Internet]. [cited 2022 Feb 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25344707/>
22. Committee on Tactical Combat Casualty Care. TCCC guidelines. 2020.
23. Smith AH, Laird C, Porter K, Bloch M. Haemostatic dressings in prehospital care. *Emerg Med J* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 27];30(10):784–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23161808/>