

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZÁN
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**EFFECTO HEMOSTASICO DE LA COMBINACIÓN DE PECTINA Y LÁTEX DE
Croton lechleri MEDIANTE ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TRAUMA
VASCULAR INDUCIDO EN COBAYOS (*Cavia porcellus*), EN HUANUCO-
2022**

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

TESISTAS

RODRIGUEZ NANO, ETHELL JORDAN

SABOYA RUIZ, DIANA SOFIA

ASESOR

HUAYTA ARAPA, NILDA

HUÁNUCO-PERÚ

2024

DEDICATORIA

A todos los hombres que han aportado
a la ciencia, pero han sido olvidados
en viejos libros.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección de Investigación de la UNHEVAL,
por el apoyo económico para la realización de
nuestro trabajo.

A nuestra asesora Nilda Huayta Arapa por su
predisposición y al médico veterinario Alcides
Cotacallapa Vilca por ayudarnos con su asesoría.

RESUMEN

Objetivo: demostrar el efecto hemostático de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* mediante un estudio experimental de trauma vascular inducido en *Cavia porcellus* (cobayos), en Huánuco-2022. **Métodos:** la capacidad hemostática de la combinación se probó mediante un modelo de hemorragia masiva inducida, cercenando la carótida primitiva. Los cobayos anestesiados (n=27, 6/grupo y 3 para piloto, 400-600g, machos) fueron operados mediante técnicas microquirúrgicas para aislar la carótida. Una vez expuesto el vaso, se cercenó transversamente y según el grupo correspondiente se manejó la hemorragia. En el grupo control se usó gasas, en el grupo uno se usó 1.5 g del producto (1g de pectina/0.5 g de Látex), en el grupo dos se usó 2g (1.5 g de pectina/0.5 g de Látex) y en el grupo tres 2.5g (2g de pectina/0.5g de látex). Para su eficacia la hemorragia tenía que detenerse en < 2 minutos, si el animal sobrevivía a la hemorragia se controlaba por 20 minutos adicionales. Para el análisis estadístico se usó la estadística descriptiva (la proporción, la mediana, el intervalo intercuartil, cuartiles y la moda) y el análisis bivariado inferencial (la prueba de H de Kruskal Wallis, la prueba de Chi-cuadrado, Correlación de Pearson y Correlación de Spearman). **Resultados:** el tiempo de la capacidad hemostática fue mayor en el grupo control, con una mediana de 131.5 segundos, y según el incremento de la dosis, el tiempo de la capacidad hemostática fue disminuyendo, siendo para el grupo de dosis subterapéutica una mediana de 57 segundos, para el grupo de dosis terapéutica, una mediana de 63 segundos y finalmente, para la dosis supraterapéutica una mediana de 52 segundos. En cuanto al porcentaje de pérdida sanguínea post tratamiento, el grupo control tuvo una pérdida promedio de 37%, el grupo subterapéutico un 26%, el grupo terapéutico un 31% y finalmente, en cuanto al grupo supraterapéutico la pérdida sanguínea fue de 18%. Por otro lado, el nivel de adherencia del hemostático varió de acuerdo a la dosis de tratamiento usada. Para el 50% del grupo control, el nivel de adherencia fue 3. En relación a los grupos de dosis subterapéutica, terapéutica y supraterapéutica, el 80% en cada uno de ellos tuvo una adherencia de nivel 3 y el 20%, un nivel de adherencia 4. Por último, en relación al posible daño histológico ejercido por el hemostático, no se halló ningún tipo de daño a nivel del tejido, en ningún cobayo. **Conclusiones:** Existe una dosis sub terapéutica de 1.5g, terapéutica de 2g y supra terapéutica de 2.5g de la

combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* que posee capacidad hemostática demostrada. A mayor dosis del hemostático utilizada, menor tiempo de capacidad hemostática. Una dosis de 2.5g tiene la capacidad de disminuir el porcentaje de pérdida sanguínea. Sin embargo, una dosis menor a ésta, no. Las tres dosis de tratamiento tienen un nivel de adherencia 3 en su mayoría. La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* no produce daño histológico en su aplicación directa al tejido.

Palabras clave: Hemostasia, Apósitos Biológicos, Vendas Hidrocoloidales, Pectina, *Croton* (fuente: DeCS).

Abstract

Objective: to demonstrate the hemostatic effect of the combination of pectin and *Croton lechleri* latex through an experimental study of vascular trauma induced in *Cavia porcellus* (guinea pigs), in Huánuco-2022. **Methods:** the hemostatic capacity of the combination was tested using a model of induced massive hemorrhage, cutting the primitive carotid. Anesthetized guinea pigs (n=27, 6/group and 3 for pilot, 400-600g, males) were operated using microsurgical techniques to isolate the carotid. Once the vessel was exposed, it was cut transversely and according to the corresponding group, the bleeding was managed. Gauze was used in the control group, in group one 1.5 g of the product was used (1g of pectin/0.5 g of Latex), in group two 2g was used (1.5 g of pectin/0.5 g of Latex) and in group three 2.5g (2g pectin/0.5g latex). For its effectiveness, the bleeding had to stop in <2 minutes; if the animal survived the bleeding, it was controlled for an additional 20 minutes. For statistical analysis, descriptive statistics (proportion, median, interquartile interval, quartiles and mode) and inferential bivariate analysis (Kruskal Wallis H test, Chi-square test, Pearson correlation and Spearman's correlation). **Results:** the hemostatic capacity time was greater in the control group, with a median of 131.5 seconds, and according to the increase in the dose, the hemostatic capacity time decreased, with a median of 57 for the subtherapeutic dose group. seconds, for the therapeutic dose group, a median of 63 seconds and finally, for the suprathereapeutic dose, a median of 52 seconds. Regarding the percentage of post-treatment blood loss, the control group had an average loss of 37%, the sub-therapeutic group 26%, the therapeutic group 31% and finally, in terms of the supra-therapeutic group, blood loss was 18%. On the other hand, the level of adherence of the hemostat varied according to the dose of treatment used. For 50% of the control group, the level of adherence was 3. In relation to the subtherapeutic, therapeutic and supretherapeutic dose groups, 80% in each of them had a level 3 adherence and 20%, a level of adherence 4. Lastly, in relation to the possible histological damage caused by the hemostat, no type of tissue damage was found in any guinea pig. **Conclusions:** There is a sub-therapeutic dose of 1.5g, therapeutic of 2g and supra-therapeutic of 2.5g of the combination of pectin and *Croton lechleri* latex that has demonstrated hemostatic capacity. The higher the dose of the hemostatic agent used, the shorter the hemostatic capacity time. A dose of 2.5g has the ability to decrease the percentage of blood loss. However, a lower dose than this, no. Most of the three doses of treatment have a level of adherence of 3. The combination of pectin and *Croton lechleri* latex does not cause histological damage when applied directly to the tissue.

Key words: Hemostasis, Biological Dressings, Hydrocolloidal Bandages, Pectin, *Croton* (source: MeSH).

ÍNDICE

CARÁTULA.....	I
Dedicatoria.....	II
Agradecimiento.....	III
Resumen.....	IV
Abstract.....	V
Índice.....	VI
Anexos.....	VIII
Índice de tablas.....	IX
Introducción.....	10
CAPÍTULO I. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
1.1 Fundamentación del problema de investigación.....	13
1.2 Formulación del problema de investigación general y específicos.....	16
1.3 Formulación de objetivos generales y específicos.....	17
1.4 Justificación.....	18
1.5 Limitaciones.....	20
1.6 Formulación de hipótesis generales y específicas.....	20
1.7 Variables.....	22
1.8 Definición teórica y operacionalización de variables.....	23
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes.....	27
2.1.1 Nivel internacional.....	27
2.1.2 Nivel Nacional.....	29
2.1.3 Nivel Regional.....	30
2.2 Bases teóricas.....	30
2.2.1 Hemorragia.....	30
2.2.2 Hemostasia.....	38
2.2.3 Trauma vascular como causa de hemorragia masiva.....	50
2.2.4 Control de la hemorragia y Agentes hemostásicos.....	52
2.2.5 Biopolímeros y pectina.....	57
2.2.6 Látex de <i>Croton lechleri</i>	58
2.2.7 Modelo Animal.....	60

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA	
3.1 Ámbito.....	70
3.2 Población.....	70
3.3 Muestra y muestreo.....	71
3.3.1 Muestra.....	71
3.3.2 Muestreo.....	71
3.4 Nivel y tipo de estudio.....	72
3.5 Diseño de investigación.....	72
3.6 Métodos, técnicas e instrumentos.....	73
3.6.1 Métodos.....	73
3.6.2 Técnicas.....	73
3.6.3 Instrumentos.....	73
3.7 Validación y confiabilidad del instrumento.....	74
3.7.1 Validación.....	74
3.7.2 Confiabilidad.....	74
3.8 Procedimiento.....	74
3.8.1 Obtención del látex de <i>Croton lechleri</i>	74
3.8.2 Obtención de la pectina.....	74
3.8.3 Materiales.....	74
3.8.4 Procedimiento quirúrgico.....	76
3.8.5 Ensayo de Tratamiento.....	76
3.9 Tabulación y análisis de datos.....	78
3.9.1 Estadística descriptiva.....	78
3.9.2 Estadística inferencial.....	81
3.10 consideraciones éticas.....	82
CAPITULO IV. RESULTADO	83
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	89
CONCLUSIONES	93
RECOMENDACIONES O SUGERENCIAS	93
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
NOTA BIOGRÁFICA	109

ANEXOS

- Anexo N°1: Matriz de consistencia.....110
- Anexo N°2: Instrumentos.....119
- Anexo N°3: Resolución de subvención económica de la DIU.....129
- Anexo N°4: Fotos de obtención de especímenes.....130
- Anexo N°5: Fotos de observación directa y microscópica del hemostático.....131
- Anexo N°6: Fotos de intervención microquirúrgica a un grupo de tratamiento.....132
- Anexo N°7: Fotos de intervención microquirúrgica a un grupo control.....137
- Anexo N°8: Informe de patología.....140
- Anexo N°9: Documento de ética en animales.....143
- Anexo N°10: Informe de juicio de expertos.....147

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características del animal según grupo de investigación.....	83
Tabla 2. Características clínicas del animal de experimentación según grupo de investigación.....	85
Tabla 3. Nivel de adherencia del hemostático según grupo de investigación.....	86
Tabla 4. Análisis bivariado.....	87

INTRODUCCION

La hemorragia o sangrado es un escape activo de sangre, en la que se extravasa hacia órganos y cavidades internas o el exterior del cuerpo. Su etiología puede ser por traumas, patología vascular, coagulopatías u otras causas. Las hemorragias internas más frecuentes suelen ser en el encéfalo, el estómago, la cavidad oral, los intestinos y cavidad abdominal (1). En cuanto a las hemorragias externas tiene como etiología principal al trauma físico (2). Se considera una emergencia si el sangrado es incontrolable y llevando a un compromiso hemodinámico, dicho sangrado es conocido como hemorragia masiva o exanguinante (1,3). La hemorragia masiva tiene una mortalidad de 30 al 70% (4).

El control adecuado de la hemorragia es significativo en la supervivencia, dicha relevancia está reflejada en el ABC del soporte vital (circulación). Para que el paciente sobreviva a un shock hipovolémico por hemorragia, tradicionalmente el manejo consistía en la infusión de líquidos, sin embargo, las guías actuales como Advanced Trauma Life Support (ATLS) o el Comité of Tactical Combat Casualty Care priorizan el control de las hemorragias ante cualquier otro manejo (5).

Los mecanismos para el control de las hemorragias han tenido muchos desafíos en la historia por lo que el hombre busco diferentes sustancias que sean capaces de contener la sangre en la economía corporal. Desde los egipcios que empleaban resinas y cera de abeja a la aparición de los primeros torniquetes a mediados del siglo XVII hasta los modernos agentes hemostáticos (6,7). Sin embargo, pese a una rica línea de investigación no encontramos al agente hemostático ideal. Dicho agente hemostático debe contar con las siguientes características: que sea económico en su manufactura, que sea fácil de usar por el paciente o un asistente, que sus propiedades hemostáticas se preserven ante climas adversos, que no tenga efectos dañinos en su aplicación para el paciente como al socorrista, que sea eficaz en hemorragias masivas y que dicha hemostasia sea sostenida hasta la intervención quirúrgica (5). Similar a lo mencionado, otros indican que el agente hemostático tópico ideal tiene que ser capaz de detener una hemorragia arterial o venosas, además que la hemorragia sea de grandes vasos y en un tiempo dentro de dos minutos tras la aplicación.

Tiene que ser capaz de ser usada ante un charco de sangre y ser capaz de ser usado en plena emergencia sin necesidad de preparaciones, mezclas o activaciones previas (8).

La revolución de los agentes hemostáticos modernos viene de la década de los 60 cuando se empezó a usar biopolímeros que tengan una compatibilidad hística, tales como las celulosas oxidadas, las gelatinas y el colágeno microfibrilar (7). Hoy en día se busca que los apósitos se asemejen a un entorno celular adecuado, permitiendo una buena regeneración celular y sin que el sistema inmune vea al agente hemostático como un cuerpo extraño. Entre los biopolímeros está surgiendo como propuesta la pectina (9).

La pectina es un hidrocoloide que cumple con muchos de los requerimientos para una buena hemostasia ya que tiene una buena oclusión, absorción y semipermeabilidad al vapor. Estas propiedades hacen que las heridas tengan una buena maduración y protección (10). Otra ventaja que tiene la pectina ante otros hidrocoloides es que es de origen vegetal a diferencia de las gelatinas y colágenos, estos últimos pueden ser transmisores de enfermedad y crear reacciones cruzadas (11). La naturaleza acida de la pectina le da cierta actividad antimicrobiana (12,13). Así como, sus propiedades químicas hacen que sea un buen medio de entrega para otros fármacos o factores de crecimiento(12).

En la actualidad no hay hidrocoloides que aparte de controlar la hemorragia tengan factores estimulantes para una buena cicatrización (11). Por lo que se busca un agente que potencie a los hidrocoloides como la ya mencionada pectina en la hemostasia y a su vez tenga propiedades regenerativas, siendo una opción aditiva las sustancias fitoquímicas.

Se reportan unas 1400 especies botánicas en la medicina tradicional peruana, pero pocas tienen el escrutinio científico para ser considerados potenciales fármacos.(14) Entre estas plantas con potencial uso en la medicina basado en evidencia y de mayor interés en la cirugía es el árbol de *Croton lechleri* Müll. Arg, el cual cuenta con un látex de propiedades óptimas para el manejo de heridas y otras laceraciones (15).

La fitoquímica del látex de *Croton lechleri* tiene una composición en más del 90% de proantocianidinas oligoméricas tales como catequina y epicatequina. También tiene su composición alcaloides como la taspina (14). El *Croton lechleri* tiene amplia evidencia en diferentes actividades biológicas, entre ellas esta su actividad antimicrobiana, su actividad antioxidante al regenerar radicales peroxilo. También se evidencio actividad antitumoral, antiinflamatoria e inmunomodulara y finalmente, su actividad cicatricial (15). Estas propiedades del látex del *Croton lechleri* lo hacen un material adecuado para el uso de apósitos en heridas y en agentes hemostáticos.

Aprovechando las propiedades de la pectina y del látex *Croton lechleri* proponemos un nuevo agente hemostático para la cirugía y medicina de emergencia.

CAPITULO I. PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 Fundamentación del problema de investigación

Las hemorragias causan unos 1,9 millones de defunciones anuales a nivel mundial, siendo en su mayor parte por traumas físicos con una cifra de 1,5 millones (16,17). De todas las hemorragias por traumatismo un 3 al 10% son de tipo masiva (3). Seguida al trauma físico la etiología obstétrica es una de las mayores causas de hemorragia masiva (3). Por otro lado, las hemorragias en cirugía se consideran una de las principales complicaciones, en especial la cirugía por trauma, vascular y de trasplante (3,18). Estas cifras son de preocupación para todos los sistemas de salud pública, por ejemplo, solo en los Estados Unidos se puede registrar unas 60 000 muertes cada año, siendo en su mayoría personas de entre 1 y 44 años (16,17,19).

En el Perú se reporta que la principal causa de hemorragia es por politraumatismo y esta a su vez es por accidentes de tránsito, seguida por los homicidios, suicidios, violencia social y familiar, además de incendios, aunque faltan datos (20,21). En el Perú la alta mortalidad por traumatismo es principalmente a la hemorragia masiva y su coagulopatía por consumo (21). Así también, en países pobres o en vías de desarrollo como el Perú, la hemorragia del periparto es la segunda causa de muerte hemorrágica después del traumatismo y es la principal causa de hemorragia masiva en el ámbito obstétrico y es un tercio de las muertes en el periparto (3,22).

Para la región Huánuco los accidentes de tránsitos, por tanto, las hemorragias, están entre las 10 primeras causas de muerte, en especial en gente joven. También hay una alta incidencia de muerte por violencia social (23,24). Cual quiera que sea la etiología en la hemorragia masiva, son causas relevantes de una muerte temprana, sin embargo, son prevenibles (3).

En situaciones de traumatismo, la hemorragia y sus complicaciones están entre las principales causas tratables de decesos, siendo afectados en su mayoría la población laboral joven, con una mayor incidencia en varones (25–27). En situaciones bélicas hasta el 50% de muertes son ocasionadas por una

hemorragia no controlada (25). En situaciones civiles las hemorragias de difícil control siguen siendo una causa importante de muerte prehospitalaria en zonas remotas y de difícil acceso a un centro de salud bien implementado (28). La hemorragia es la principal causa de muerte en el Centro de Trauma Shock en la primera hora y más del 80% en quirófano en lesiones complejas, que en conjunto son llamadas sangrados quirúrgicos (29).

Dentro del politraumatismo el trauma vascular es una de las consecuencias más letales. Algunos autores indican que dentro del traumatismos un 3% presenta trauma vascular (30). No todas las hemorragias son de vasos grandes y no todas las hemorragias tienen un origen patente al ojo del explorador (hemorragias difusas); pero toda hemorragia tiene algún vaso comprometido, siendo la gran mayoría de hemorragias pequeñas y autocontrolables (31,32).

La supervivencia a la hemorragia, en cualquiera de su etiología está regida por una evacuación rápida a un centro quirúrgico y al control de la hemorragia con el mejor método que esté al alcance del usuario (33). En la mayoría de casos civiles y de ámbitos extrahospitalarios apenas se cuenta con apósitos de gasas (34). Estas carencias llevan a un mal control de la zona sangrante con complicaciones como la coagulopatía traumática asociada a la reanimación y finalmente la muerte (35,36). Estas condiciones llevaron a innovar desde los torniquetes hasta los modernos agentes hemostáticos (19,37).

En la actualidad, los agentes hemostáticos son importantes en el control del sangrado quirúrgico en especial en sangrados difusos (punto del trauma vascular no visible), en órganos especiales o pacientes con anomalías hemostáticas (38). Cada vez son más relevantes en la emergencia otorrinolaringológica, tanto para epistaxis y taponamiento de tímpano perforado (39,40). También son usados como tapones en fuga de aire pulmonar tras cirugía, control de hemorragias gastrointestinales vía endoscópica, extracciones dentales en pacientes con coagulopatías y prevención de fugas colónicas (41–44).

Algunos de estos agentes hemostáticos se caracterizan por su gran eficacia y por su sencillez en su empleo (45). Pero también, muchos de estos agentes

hemostáticos tienen reacciones adversas muy criticadas como en el caso de la zeolita o caolín (Quick-Clot®) que genera temperaturas alrededor de 70°C con posibles lesiones al herido y al socorrista.(46) Otros agentes requieren hacer preparaciones previas por lo que retrasa su uso (38). Hay que tener también en cuenta que un considerable número de estos agentes hemostáticos puede traer como complicación a una infección de herida o una mala cicatrización (38).

Si bien la medicina bélica ha tenido el mayor interés en buscar nuevos agentes hemostáticos; el trauma civil, la urgencia y el campo quirúrgico son ahora los más interesados ya que mucho de estos agentes son costosos y de muy poco acceso al público como para ser considerados en el botiquín civil y hospitalario (45,47). Ante estas vicisitudes se propone el agente ideal, caracterizado por: costos y manufactura barata, de aplicación sencilla con un mínimo conocimiento, que conserve sus propiedades en climas extremos, que sea seguro y sin efectos secundarios, que sea efectivo en hemorragias moderadas y graves; finalmente, que sea capaz de generar hemostasia por varias horas permitiendo la evacuación segura del herido a niveles sanitarios superiores para recibir el tratamiento definitivo (45).

La búsqueda del agente ideal llevó a investigar materiales provenientes de plantas y animales como la celulosa oxidada regenerada, de origen vegetal; las matrices de gelatina (Gelfoam, Surgifoam) que provienen del cerdo; colágeno microfibrilar, del ganado vacuno; la cera de hueso, de cera de abeja; quitosano liofilizado, de la quitina de crustáceos e insectos (38). Los biopolímeros son una gran opción como agentes hemostáticos y cicatriciales (48). Un biopolímero no bien explorado pero que está tomando importancia en el ámbito médico quirúrgico es la pectina (12).

Por otro lado, la gran mayoría de estudios sobre *Croton lechleri* son como agente cicatricial superficial tanto en la piel como mucosas, además de estudios como antitumoral, antidiarreico, inmunomodulador, entre otros; empero, hay escasez de estudios en el manejo de la hemorragia aguda ya sea por trauma vascular, obstétrico o quirúrgico es decir como agente hemostático (14)(15).

Por lo tanto, un adecuado agente hemostático de fácil alcance, uso, bajo costo y libre de reacciones adversas es necesario para el manejo rápido y accesible de las hemorragias. Es por ello, que el objetivo de nuestra investigación es evaluar si la mezcla de látex de *Croton lechleri* y del hidrocoloide pectina posee actividad hemostática, la cual será probada en trauma vascular inducido en *Cavia porcellus*. Todo lo anterior con el fin de que la presente investigación sirva como antecedente y base para posteriores estudios en lesiones vasculares y hemorrágicas en el ámbito del trauma civil, de la urgencia, la obstetricia y el campo quirúrgico como un nuevo agente hemostático.

1.2 Formulación del problema de investigación general y específicos

1.2.1 Problema general

¿La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* posee actividad hemostática, en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

1.2.2 Problemas específicos

1. ¿Cuál es la dosis hemostática sub terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

2. ¿Cuál es la dosis hemostática terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

3. ¿Cuál es la dosis hemostática supra terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

4. ¿Cuál es la hemostasia que genera la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en hemostasia por trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

5. ¿Cuál es el nivel de fuerza de adherencia del hemostático después de aplicar la combinación de pectina y látex de *Croton Lechleri* en el trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

6. ¿Qué tipo de lesiones histológicas se evidencian después de la aplicación de la combinación de pectina y Látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022?

1.3 Formulación de objetivos generales y específicos

1.3.1 Objetivo General:

Demostrar el efecto hemostático de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* mediante un estudio experimental de trauma vascular inducido en *Cavia porcellus* (cobayos), en Huánuco, el año 2022.

1.3.2 Objetivos Específicos:

1. Determinar la dosis sub terapéutica de la combinación de pectina y Látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022.
2. Determinar la dosis terapéutica de la combinación de pectina y Látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022.
3. Determinar la dosis supra terapéutica de la combinación de pectina y Látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022.
4. Evaluar la hemostasia que genera la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* sobre la lesión por trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022.
5. Establecer el nivel de fuerza de adherencia del hemostático después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de *Croton Lechleri* en el trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022.
6. Evidenciar la posible lesión histológica después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *cobayos (Cavia porcellus)*, en Huánuco, el año 2022.

1.4 Justificación

1.4.1 Justificación teórica

En la actualidad se sigue buscando un agente hemostático ideal para el manejo de diferentes grados de hemorragia, sobre todo las graves y que suceden de forma extrahospitalaria. Para la elaboración del nuevo agente hemostático se ha optado por la combinación de dos insumos con propiedades especiales que respaldan su uso como hemostáticos. Una de ellas es la pectina, la cual es un hidrocoloide la cual hace que las heridas tengan una buena maduración y protección; además, es una adecuada vía de difusión para otras sustancias (49). Por otro lado, el látex de *Croton lechleri* fue investigado en muchos ámbitos, en especial como cicatrizante superficial (fases II, III y IV); sin embargo, no cuenta con investigaciones completas y específicas como agente hemostático (fase I) a nivel de lesiones de mayor profundidad como el daño vascular, peritoneal u óseo (14,15). Por ende, el trabajo de investigación ofrecerá un nuevo alcance teórico, el cual será demostrar la capacidad hemostática de esta nueva combinación propuesta, a nivel de una lesión de profundidad mayor como lo es el trauma vascular, mediante un experimento realizado en *Cavia porcellus*.

1.4.2 Justificación práctica

Hoy en día no se conoce ningún agente hemostático que aparte de su capacidad de crear un tampón antihemorrágico, tengan otras cualidades que estimulen a la regeneración de la zona lesionada, por lo que se decidió optar como un potenciador de la pectina, al látex de *Croton lechleri*, ya que este cuenta con características hemostáticas, así como capacidad regenerativa, de mineralización y ontogénesis (10,11).

Se reconoce, además, la capacidad bactericida que poseen la pectina y el látex de *Croton lechleri*; su fácil uso y alto nivel de seguridad, que los hacen óptimos para su uso en situaciones de poca asepsia, como en emergencia y/o por personas poco preparadas en el cuidado de heridas (48).

Muchos de los agentes hemostáticos actuales tienen reacciones adversas muy criticadas, por lo que aún se busca un biomaterial que se acerque al ideal, por lo que nosotros proponemos a la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*

como un nuevo posible agente hemostático (37). Finalmente podemos decir que posteriormente si llegase a fases de ensayo clínico, no habría reacciones secundarias de cuidado porque la pectina y el látex de *Croton lechleri* son sustancias con pocas reacciones adversas, debido a que fueron probados en humanos y animales en anteriores estudios que los involucraban por separado, por lo que dan a futuro un rango amplio de aplicaciones y de pacientes (49).

1.4.3 Justificación metodológica

Para la comprobación de la actividad hemostática de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*, proponemos la intervención quirúrgica abierta, a nivel vascular en cobayos (*Cavia porcellus*). Este es un procedimiento propuesto para demostrar con mayor certeza la actividad hemostática de la combinación, porque se tendrá la disponibilidad del sangrado in situ, a través del trauma vascular y la aplicación será directa al igual que la observación del proceso hemostático. Esta técnica no ha sido usada hasta el momento para este determinado fin.

1.4.4 justificación social

La justificación social de la búsqueda de un nuevo agente hemostático, radica en que las hemorragias causan unos 1,9 millones de defunciones anuales a nivel mundial, siendo en su mayor parte por traumas físicos con una cifra de 1,5 millones (16,17).

En el Perú, la hemorragia es uno de los factores más importantes relacionados con la mortalidad por trauma, siendo este último provocado principalmente en nuestro país por lesiones en accidentes de tránsito (21).

A nivel de nuestra localidad de la región Huánuco, según el ASIS 2019 y 2022, los accidentes de tránsito por vía terrestre están dentro de las diez primeras causas de mortalidad general de la vida adulta y también en la vida joven, en esta última, junto con las agresiones (homicidios) (24).

Entonces, la hemorragia de emergencia sigue siendo una causa importante de muerte prehospitalaria en zonas remotas y de difícil acceso a un centro de salud bien implementado. Además, en el Perú, la mayoría de casos extrahospitalarios y postas de salud solo cuenta con apósitos de gasas y vendas (28).

1.5 Limitaciones:

Nuestra limitación principal es el tamaño muestral debido a que la ética no permite el uso indiscriminado e innecesario de animales de experimentación por lo que se está optando realizar un muestreo no probabilístico por conveniencia.

1.6 Formulación de hipótesis generales y específicas

1.6.1 Hipótesis general

Hipótesis alternativa

La combinación de pectina y *Croton lechleri* posee capacidad hemostática en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

Hipótesis nula

La combinación de pectina y *Croton lechleri* no posee capacidad hemostática en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

1.6. 2 hipótesis específicas:

Hi1: Existe una dosis sub terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

H01: No existe una dosis sub terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

Hi2: Existe una dosis terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022. La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*

H02: No existe una dosis terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

Hi3: Existe una dosis supra terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

H03: No existe una dosis supra terapéutica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

Hi4: La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* influye en la detención de la hemorragia masiva en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

H04: La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* no influye en la detención de la hemorragia masiva en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

Hi5: La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* posee una fuerza de adherencia en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

H05: La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* no posee una fuerza de adherencia en trauma vascular inducido en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

Hi6: La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* produce lesión histológica en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

H06: La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* no produce lesión histológica en cobayos (*Cavia porcellus*), en Huánuco, el año 2022.

1.7 Variables

Variable dependiente:

- **Tiempo de capacidad hemostática de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*:** tiempo en que demora un agente en detener una hemorragia, gracias a sus características propias.
- **Nivel de fuerza de adherencia:** nivel de adherencia del hemostático que ejerce sobre el tejido
- **Daño histológico:** cambio estructural o bioquímico en un tejido producido por procesos de enfermedad o una herida.
- **Pérdida sanguínea post tratamiento:** cantidad de sangre perdida después de 20 minutos con el control o hemostático, medida en mililitros y relacionada a porcentaje según escala del ATLS.

Variable independiente:

- **Dosis de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*:** unión de cantidad de pectina más *Croton lechleri* en miligramos que hay que administrar para producir el efecto hemostático deseado.
- **Tamaño de herida quirúrgica:** tamaño en milímetros cuadrados de herida inducida por incisión durante la cirugía.

Variables intervinientes

- **Edad:** tiempo vivido del animal de estudio
- **Peso (masa):** magnitud física para denotar cantidad de materia en un cuerpo, su unidad es el kilogramo (kg) según el sistema internacional de medidas
- **Tamaño:** medida de la talla del mamífero en sentido craneocaudal.
- **Volumen sanguíneo:** cantidad de volumen de sangre del cobayo
- **Hemorragia masiva:** hemorragia incapaz de detenerse por sí misma, solo con intervención quirúrgica o con un agente hemostático.
- **Calibre del vaso sanguíneo:** medición del diámetro del vaso sanguíneo

1.8 Definición teórica y operacionalización de variables

Variable dependiente

- **Tiempo de capacidad hemostática de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri***

Definición conceptual: tiempo de capacidad de detención de una hemorragia proveniente de grandes vasos (hemorragia masiva), de un agente hemostático efectivo, la cual se mide a través de su capacidad de detener la hemorragia, 2 minutos después de su aplicación y ser administrado a través de un charco de sangre formado (8).

Definición operacional: detención de la hemorragia masiva inducida por trauma vascular, mediante tres diferentes dosis de la combinación (agente hemostático propuesto), en base al punto de prueba de 2 minutos en el que se debe ver el efecto hemostático.

Categorías: segundos

- **Nivel de fuerza de adherencia del hemostático**

Definición conceptual: nivel de adherencia del hemostático que ejerce sobre el tejido.

Definición operacional: nivel de fuerza del hemostático para adherirse al tejido, medido en una escala de adherencia del 1 al 5.

Categorías:

-No hubo adherencia (1)

-Adherencia leve (2)

-Adherencia adecuada (3)

-Adherencia que levanta parcialmente el tejido (4)

-Adherencia que levanta completamente el tejido (5)

- **Pérdida sanguínea post tratamiento**

Definición conceptual: pérdida de sangre en porcentaje, medida después de 20 minutos aplicado el tratamiento control o hemostático.

Definición operacional: pérdida de sangre evaluada en porcentaje, según escala del ATLS, después de 20 minutos aplicado el tratamiento control o hemostático.

Categorías: porcentajes.

- **Daño histológico**

Definición conceptual: cambio estructural o bioquímico en un tejido producido por procesos de enfermedad o una herida.

Definición operacional: porción de tejido histológico afectado por el agente hemostático en estudio, el cual se enviará a un análisis anatomopatológico bajo observación con microscopio.

Categorías: sí y no.

Variables Independientes

- **Dosis de la combinación de pectina y latex de *Croton lechleri***

Definición conceptual: unión de cantidad de pectina más *Croton lechleri* que producen un efecto.

Definición operacional: cantidad en miligramos de *Croton lechleri* y pectina, medida en balanza de laboratorio de alta sensibilidad. Probada a través de una escala terapéutica de dosis sub terapéutica, terapéutica y supra terapéutica.

Categorías:

- Sub terapéutica
- Terapéutica
- Supra terapéutica

- **Tamaño de herida quirúrgica**

Definición conceptual: tamaño del tejido después de incisión.

Definición operacional: tamaño en milímetros cuadrados, medido después de incisión.

Categoría: milímetros cuadrados

Variables Intervinientes

- **Edad**

Definición conceptual: tiempo vivido del animal de estudio.

Definición operacional: días de edad, obtenidos mediante el registro de centro de crianza animal.

Categoría: edad en días.

- **Peso (Masa) del cobayo**

Definición conceptual: magnitud física para denotar cantidad de materia en un cuerpo, su unidad es el kilogramo (kg) según el sistema internacional de medidas.

Definición operacional: medición de la masa corporal total del individuo. Kilogramos medidos en una balanza para animales, calibrada.

Categoría: peso en gramos.

- **Tamaño del cobayo**

Definición conceptual: medida de la talla del mamífero en sentido craneocaudal.

Definición operacional: medición del cobayo con una cinta métrica en sentido craneocaudal.

Categorías: tamaño en centímetros

- **Calibre del vaso sanguíneo**

Definición conceptual: medición del diámetro del vaso sanguíneo.

Definición operacional: medición del diámetro del vaso a través de una regla de calibración micrométrica.

Categorías: milímetros

- **Volumen sanguíneo del cobayo**

Definición conceptual: cantidad de sangre del cobayo de acuerdo a su peso.

Definición operacional: cantidad de sangre del cobayo según su peso de acuerdo a la fórmula de volumen: 69.6 ml/kg, medida en mililitros.

Categoría: mililitros.

- **Hemorragia masiva**

Definición conceptual: hemorragia intensa y mortal donde la resucitación con fluidos o hemoderivados no la compensa. Su control dependerá de una intervención quirúrgica o agente hemostático necesariamente. Cuantitativamente se define como pérdida sanguínea de 15ml/kg/min en > 20 minutos.

Definición operacional: hemorragia que se produce tras la incisión de un vaso de importancia vital (carótida) que tiene que detenerse por un medio externo. La hemorragia masiva será determinada por el cálculo de pérdida sanguínea de $1,5\text{ml}/0,5\text{kg}/\text{min} = 0,75\text{ml}$ en > 20 minutos en un cobayo (varía de acuerdo al peso del cobayo)

Categoría: mililitros de sangre perdidos por kilogramo de peso por minuto.

II MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

El estudio se enfocó en la búsqueda de un nuevo agente hemostático, es decir para el control de hemorragias, en el trauma vascular. Teniendo en cuenta ese acápite, se buscaron estudios que se acerquen a nuestro objetivo, optando por incluir como antecedentes investigaciones sobre agentes hemostáticos potenciales en el trauma vascular. Además, de estudios que han llevado a la búsqueda del agente hemostático ideal, investigando hidrocoloides como la pectina y diferentes actividades de productos fitoquímicos como el látex de *Croton lechleri* (50).

2.1.1 Nivel internacional

A nivel mundial existen diferentes tipos de hemostáticos que han sido usados como agentes hemostáticos, pero descubriendo posteriormente en algunos, grandes efectos secundarios y poca eficacia. El doctor en medicina, Acheson, Eric M y colaboradores, realizaron una investigación para comparar tres de los agentes hemostáticos más usados para hemorragias severas, como son el Quickclot, los hechos a base de quitosano y fibrina. Para desarrollar el experimento, se lesionó la arteria femoral de cerdos y se controló el sangrado mediante reemplazo de volumen. Primero, para la comparación se usó compresión con una gasa de uso estándar. Sin embargo, la gasa no logró la hemostasia y dentro del grupo de hemostáticos, el de mayor control hemorrágico fue el agente a base de fibrina. Además, se vio el efecto secundario del Quickclot al aumentar la temperatura de la herida hasta valores altísimos y su bajo tiempo de supervivencia que otorgaba (37).

La búsqueda del agente hemostático ideal, continúa y esta vez la biotecnología brindó un prometedor resultado para la medicina. Estados Unidos, estuvo a la vanguardia en el año 2018, cuando Da Shawn A. Hickman y colaboradores elaboraron una nanoestructura de un modelo de plaquetas sintéticas, la cual fue puesta a prueba en hemorragias inducidas en cerdos. Se indujo un trauma arterial en los porcinos tras la que se aplicó rápidamente las nano-plaquetas en bolo por vía endovenosa, dando como resultado el control del sangrado, mayor supervivencia y control de la presión sanguínea. Además, el estudio in vitro

previo, comprobó la esterilización y ausencia de citotoxicidad de las nanoplaquetas (51).

Se han estudiado diferentes productos como hemostáticos, dentro de ellos está la pectina. La pectina tuvo sus primeros usos como agente hemostático en la primera mitad del siglo XX, pero se dejó de investigar en los posteriores años. En 1924, Violle fue el primero en descubrir la capacidad hemostática de la pectina. Sin embargo, en 1935, B. Brahn introdujo comercialmente por primera vez un preparado a base de pectina como un agente controlador de sangrados, que se podía administrar por diferentes vías, tras su aplicación en conejos y humanos (49).

En la actualidad se volvió a tener interés en este producto debido a sus cualidades bioquímicas, estudiadas en otras áreas de la ciencia. Jeanina Richelle M. en Filipinas, el año 2015, usó el *Citrus microcarpa* para la obtención de pectina para ser mezclada con óxido de polietileno y así tener la posibilidad de crear un hemostático menos costoso y accesible. La mezcla que se obtuvo fue convertida en unas pequeñas partículas de gel, mediante radiación. Este nuevo gel fue sometido a un ensayo de laboratorio, donde se comprobó su actividad hemostática con Celox, un hemostático control, en muestras de sangre. El resultado hemostático fue favorable para los geles que tenían una concentración del 5% de pectina, los otros no tuvieron significancia estadística (52).

En el 2021 se elaboraron apósitos a base de algina y pectina como potenciales agentes hemostáticos, los cuales a su vez estuvieron cubiertos por *Croton oblongifolius*, el cual se usó con el fin de adicionar al apósito, capacidad antibacteriana. Este apósito logró la formación de coágulos y trombina en líquido de heridas simuladas; además, se evaluó la compatibilidad biológica en fibroblastos de humano, in vitro. Por último, se confirmó la actividad bactericida in vitro del Croton (48).

Por su parte, el látex de *Croton lechleri* cuenta con varios estudios sobre su actividad cicatrizante en heridas superficiales como piel y mucosas, donde ha demostrado tener óptimas condiciones para el manejo de heridas. Sin embargo,

hay escasez de investigaciones a nivel de lesiones de mayor profundidad como el daño vascular, peritoneal u óseo (14,15).

Ya en 1995 se investigaba sobre los beneficios del *Croton spp.* sudamericanos en el proceso de cicatrización. L. Pieters, realizó un estudio experimental en Nueva York, donde evaluó la efectividad del efecto cicatrizante del *Croton* puro sobre heridas hechas en ratas, comparándolo con el efecto producido por cada uno de sus componentes por separado (53).

Los resultados fueron evaluados a nivel macroscópico, donde se comparó la contracción de la herida y la formación de la costra. El *Croton spp.* sudamericanos en su forma pura logró el 95% de la curación de la herida durante 2 días en total. Además, se evaluó microscópicamente los tejidos de estudio, comparando la formación de colágeno y la regeneración del epitelio. Los resultados fueron similares para la forma pura del *Croton spp.* sudamericanos y para cada uno de sus componentes. Así, se confirmó el poder cicatrizante del *Croton spp.* sudamericanos y que su efectividad era mayor en su estado puro que separado en sus componentes (53).

Foroogh Namjoyan y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado en Irán, para evaluar la eficacia del *Croton lechleri* en la curación de heridas humanas de 3 a 10 mm de diámetro, siendo publicado este estudio en el año 2015. Para la investigación, se elaboró una crema a base del extracto de *Croton lechleri* al 15%, la cual se usó para el grupo de voluntarios y como placebo, es decir sin el extracto herbal, para el grupo control. Después de 20 días de seguimiento realizando la medición de la herida, se llegó al resultado de que la sangre de dragón ofrece una mejora significativa en la cicatrización de heridas desde el tercer día de su aplicación y obteniendo hasta un 95, 73% de curación al catorceavo día del uso (54).

2.1.2 Nivel Nacional

En el año 2017, también se publicó un estudio en Ayacucho, Perú, donde se probó la eficacia cicatrizante de la crema a base de "*Croton lechleri Mull*", esta vez atomizada y al 1,5%. Se comparó con cremas a menores concentraciones y con una crema estándar en las heridas realizadas en ratas. Cada crema se aplicó

dos veces al día por 72 horas, dando como resultado la mayor eficacia de la crema con concentración al 1,5% (55).

Otra investigación experimental de la tesis de Santos Castro Kristel, estudió el efecto cicatrizante del *Croton lechleri*, a través de incisiones en encías de *Cavia porcellus porcellus linnaeus*. El estudio se realizó el 2017 en Cusco, Perú. Se comprobó el poder cicatrizante del látex, tras 96 horas posteriores a su uso directamente sobre la herida de la encía, hubo una cicatrización completa en 72 horas menos que en el grupo control. Además, se obtuvo una respuesta positiva en cuanto al afrontamiento de los bordes de la herida (56).

2.1.3 Nivel Regional

Karina P. Cavalié Martel, Marisol R. Ortega Buitrón y Yudith Basilio Bernardo, evaluaron el poder cicatrizante del *Croton Lechleri* en heridas post exodoncia. Se publicó un estudio cuasi experimental comparativo en el 2018, realizado en la ciudad de Huánuco, Perú; donde se comparó un grupo experimental que recibió el tratamiento con otro grupo control que no lo recibió. Los resultados comprobaron la mayor eficacia de la sangre de grado durante el proceso de cicatrización, debido a que los parámetros evaluados fueron superiores en el grupo experimental que en el grupo control. Tenemos que el tiempo de cicatrización completa del grupo experimental fue de 18 días; además, tanto el tiempo de desaparición del dolor, de la inflamación y así como del eritema fue de 2 días en promedio en comparación a los 4 días del grupo control para cada uno de los parámetros; también, el tiempo de sangrado solo fue 1 día usando *Croton lechleri*, comparado a 2 días en el grupo control y finalmente, la formación del coágulo tomó 2 días en comparación a los 4 días (57).

2.2 Bases teóricas

2.2.1. Hemorragia

Según Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics y la Encyclopedia of Clinical Neuropsychology hemorragia es sinónimo de sangrado (1,58).

La hemorragia es conceptualizada por el ATLS como una pérdida del volumen sanguíneo en circulación de manera aguda (59).

Para la Encyclopedia of Intensive Care Medicine la hemorragia, el sangrado o el paciente sangrante se define como una pérdida de sangre espontánea o invasiva. El sangrado a su vez puede ser menor, mayor o excesivo, los cuales tienen criterios definitorios. La hemorragia excesiva se caracteriza por una velocidad de sangrado > 200 ml/h y puede ir acompañada o no de inestabilidad hemodinámica; la hemorragia excesiva también puede definirse como el sangrado que requiere una transfusión de más de cinco unidades de concentración de glóbulos rojos dentro de las tres horas. El sangrado mayor se define como cualquier sangrado que requiere una intervención significativa tales como transfusión, hospitalización y/o procedimientos (quirúrgicos, endoscópicos, etc.); además, se considerará como sangrado mayor toda hemorragia intracraneal, torácica, intraabdominal o en el retroperitoneo. En cuanto al sangrado menor se conceptualiza como cualquier hemorragia que no cumpla con los criterios de sangrado mayor (60).

Por otro lado, para la Encyclopedia of Clinical Neuropsychology la hemorragia es definida como un sangrado activo que consiste en un escape vascular de sangre hacia órgano y tejidos o hacia el exterior de la economía corporal. Su etiología puede ser de origen traumática, por patología vascular, coagulopatías u otra enfermedad. Cualquier parte del cuerpo es susceptible de una hemorragia, no obstante hay más susceptibilidad en algunos órganos como el cerebro y el tracto digestivo en toda su extensión o algunas cavidades como la abdominal. Si el sangrado se torna incontrolable se cataloga como una emergencia médica. En cuanto a la clínica hemorrágica se considera un amplio espectro de manifestaciones desde presentaciones asintomáticas hasta cuadros floridos, todo dependerá de su volumen, velocidad de pérdida y la ubicación anatómica. Generalmente se controla por compresión vascular, cierre de zona de escape, optimizar la coagulación o suprimir los agentes prohemorrágicos. Las acciones mencionadas se lograrán mediante compresión locoregional, medicamentos o procesos quirúrgicos (1).

Otra definición nos proporciona StatPearls donde nos dice que la hemorragia es una pérdida sanguínea aguda provocada por un daño vascular. La hemorragia puede ser leve como las equimosis o petequias por lesiones de vasos dérmicos; sin embargo, pueden ser de mayor complejidad con alteración de signos vitales y neurológicos. Otra manera de catalogar a las hemorragias es si ocurren dentro del cuerpo, hemorragias internas o si ocurren fuera del cuerpo, hemorragias externas. Las hemorragias externas son por una herida o apertura traumática. La hemorragia interna demanda una alta exploración clínica y de gabinete. La hemorragia es una de las primeras causas de decesos prevenibles en el trauma agudo (61).

En todas las definiciones de hemorragia se resalta que el traumatismo es la principal causa de hemorragia aguda y según sea la zona anatómica afectada podemos mencionar: heridas externas, hemorragia intracraneal, hemorragia torácica, hemorragia en cavidad abdominal, del retroperitoneo o fracturas óseas. El cuadro hemorrágico y hasta la etiología depende de esta localización anatómica (61). Por ejemplo, la hemorragia intracraneal tiene como etiología más frecuente la hipertensión arterial crónica, la cual deteriora a la pared arterial (62). Otras causas de hemorragia intracraneales son la ruptura de aneurismas y el traumatismo encéfalo craneano (63). Otra zona anatómica frecuente de hemorragia es la cavidad pleural, entre la pleura parietal y la pleura visceral, dicha hemorragia es denominada como hemotórax. El hemotórax suele hallarse en el trauma torácico, en neoplasias o raramente espontáneo (61). La hemorragia abdominal está entre los sangrados de mayor dificultad en cuanto a su diagnóstico y manejo. Las fuentes comunes de sangrado abdominal suelen ser por daño de órgano sólido como el hígado, bazo y riñones o daño en la vasculatura a nivel del abdomen. Otras causas suelen ser las complicaciones ginecológicas como el embarazo ectópico (64). El retroperitoneo también es susceptible de hemorragias ya que en él anida órganos muy lábiles a las lesiones como el páncreas y el duodeno, además sobre esta retro cavidad también están vasos de gran calibre como la arteria renal o la aorta (65). Finalmente podemos mencionar a la fractura ósea como una importante etiología de hemorragias de emergencia ya que son sangrados muy rápidos. Entre los huesos de mayor

riesgo hemorrágico por su alta vasculatura tenemos a los huesos de las extremidades como el fémur y el humero (66).

Fisiopatología de la hemorragia

El volumen sanguíneo promedio de una persona en buen estado de salud es de unos 4,5 a 5,5 litros o si se desea ser más específico de unos 70-80 ml/kg. El volumen sanguíneo tolerado, es decir sin alteraciones de signos vitales, en la mayoría de personas de 14 % (61).

Para el ATLS en el adulto promedio el volumen sanguíneo es alrededor de 7% de su peso corporal. Según este concepto un hombre con unos 70 kg tiene unos 5 litros de sangre. En casos de personas obesas la estimación de la hemorragia se calcula en función de la masa corporal ideal, ya que si se usa el peso real se sobrestimaría el volumen. En casos de niños el volumen de sangre se estima con el 8-9% del peso corporal siendo unos 70-80 ml/kg (59).

Si somos más detallistas a las cifras podemos decir que los líquidos corporales suponen al menos la mitad del peso de un adulto en óptimas condiciones. El volumen global del cuerpo es de un 60% en varones (600ml/kg) y de 50% (500ml/kg) en mujeres. Si usamos el peso promedio de 80 kg y 60 kg para varones y mujeres respectivamente nos darán los resultados promedios del líquido corporal total, siendo 48 l para varones y 30 l para mujeres. El volumen sanguíneo en varones es de 66 ml/kg y de 60 ml/kg en mujeres, por lo que un varón adulto tendrá 5,3 l de sangre y una mujer adulta tendrá 3,6 l de sangre, lo que representaría en ambos sexos un 11-12% del volumen del líquido corporal total (67).

a) Respuestas compensadoras. La pérdida sanguínea activa una cascada compensadora de volumen para mantener una óptima perfusión de tejidos. Como respuesta inicial hay un desplazamiento del líquido intersticial hacia los lechos capilares, permitiendo una reposición de hasta un 15% del volumen sanguíneo. Este desplazamiento transcápilar ocasiona una deficiencia del líquido intersticial (67). La hemorragia aguda activa al sistema renina-angiotensina-aldosterona para poder permitir a los riñones retener sodio. Este

sodio rescatado se distribuye por el líquido extracelular, por tanto, también en el líquido intersticial (2/3 del líquido extracelular), de esta manera permite reponer el líquido intersticial que se perdió por transcipilaridad hacia el sistema vascular. En la práctica, esta capacidad del sodio de reponer el líquido intersticial (no el volumen sanguíneo) ha hecho cotidiano el uso de líquidos salinos en el manejo de hemorragias. Otro mecanismo de reposición sanguínea, pero de naturaleza más lenta es dado por la medula ósea, la cual empieza a formar nuevos hematíes a las pocas horas de pérdida de sangre. La reposición eritrocítica puede extenderse unos dos meses. Estos mecanismos son eficientes con pérdidas inferiores a 15%, si sobrepasa este valor hará necesario una intervención con reposición de volúmenes (67,68).

La fisiopatología de la hemorragia puede evidenciarse en sus diferentes clases: clase I, corresponde a una pérdida de sangre no mayor a 15%, en esta clase no suele encontrarse variación de signos fisiológicos, por lo que el paciente esta asintomático. La hemorragia clase II corresponde a un sangrado de entre el 15% y el 30% del total sanguíneo, es típico la presencia de náuseas, palidez, extremidades frías y además de una evidente fatiga. Hay manifestaciones compensatorias como la taquicardia y la taquipnea (61). El sangrado de clase III comprende valores del 30% al 40% y es evidente un llenado capilar lento, trastorno del sensorio y elevadas cifras de la frecuencia cardiaca (mayor a 120 latidos por minuto) ya que la presión arterial sistólica suele estar por niveles inferiores a 90 mmHg. Finalmente, la hemorragia clase IV, la cual tiene perdidas por encima del 40%, en esta etapa se percibe los máximos mecanismos compensatorios con una clínica alarmante de oliguria o anuria, perdida periférica del pulso y caída severa de la presión arterial, lo que lleva a un shock. En esta etapa comienza a activarse el metabolismo anaerobio al tratar de satisfacer la demanda energética del cuerpo, pero a su vez libera ácido láctico llevando al paciente a una acidosis metabólica (61,69).

Como vemos el aparato circulatorio mantiene su fisiología con volúmenes bastante reducidos (4,5-5,5 litros) gracias a la bomba cardiaca que se adapta a dichas condiciones.(67,70) Este sistema tiene un rango de eficacia estrecha ya que a las variaciones mínimas del volumen habrá un desequilibrio homeostático,

llevando a una insuficiencia circulatoria. Si comparamos otras insuficiencias orgánicas veremos que dichos órganos tendrán una manifestación franca recién con pérdidas funcionales de más del 50% de su tejido a diferencia del aparato circulatoria que tendrá una clínica con apenas un 30 o 40% de pérdida de masa funcional (67).

Clasificación fisiológica. Para el American College of Surgeons hay cuatro categorías hemorragias según el volumen sanguíneo perdido (59,70):

Clase I: pérdida de volumen menores al 15% del total sanguíneo o una pérdida de sangre estimada de 750 cm³. Hay una buena compensación mediante el relleno transcápicular por lo que no hay clínica. En personas en óptimas condiciones no requerirá ninguna intervención ya que en 24 horas el volumen sanguíneo será repuesto por la transcápicularidad (59).

Clase II o leve: pérdidas volumétricas de 15 al 30% o una pérdida de sangre estimada de 750 a 1500 cm³. Va a manifestarse los primeros signos clínicos tales como taquicardia y disminución de la función renal manifiesta por una diuresis inferior a 30 ml/h. La vasoconstricción simpática va a permitir aun una perfusión de órganos vitales. La gran mayoría de pacientes de clase leve podrán ser manejados con solución salina, sin embargo, un pequeño grupo de ellos podrá requerir una transfusión de hematíes (59).

Clase III o moderado: el volumen sanguíneo exanguinado es de unos 30-40%. En esta etapa se pierden los mecanismos compensatorios por lo que hay una caída de la presión arterial y por tanto una hipoperfusión de órganos, llevando a un shock hipovolémico con descompensación. La diuresis se reduce a <15 ml/h. Los pacientes moderados requieren reanimación con paquetes de hematíes concentrados además de otros derivados sanguíneos para poder contrarrestar el shock (59).

Clase IV o severo: se considera clase IV cuando los valores de pérdida sanguínea son superiores al 40% del volumen total. Se caracteriza por una insuficiencia orgánica casi irreversible, por lo que se puede evidenciar con una

clínica de hipotensión profunda y una oliguria profunda llegando a valores de 5 ml/h. Puede a ver bradicardia previo al deceso. El manejo de estos pacientes se basa en transfusiones rápidas además una inmediata intervención quirúrgica (59).

Si bien la clasificación fisiológica es útil puede ser alterada por una serie de factores, creando una confusión a la hora del diagnóstico y por tanto llevar a un mal manejo, estos factores de confusión son: la edad, la severidad, tipo y localización de la lesión, tiempo entre el momento del trauma y la atención, reanimación con líquidos extrahospitalarios y fármacos para enfermedades crónicas. Ante estas variables a la hora de la atención, el personal tratante no debe empeñarse clasificar con precisión al paciente en un inicio, sino empezar con el control hemorrágico y la terapia de reposición en cuanto la pérdida sanguínea tenga una clínica sospechosa y no esperar a que el pulso sea débil o inexistente, ya en el trascurso podrá ser clasificado (59).

Finalmente hay que recordar que la hemorragia aguda inicia una cascada de complicaciones que si no es controlada puede terminar en deceso, tales complicaciones son el shock, inflamación sistémica y coagulopatía (29,70).

Hemorragia masiva. También llamado sangrado crítico o hemorragia exanguinante (3). Pese a su importancia no hay un consenso universal en su definición y por tanto hay deficiencias en su epidemiología, diagnóstico y manejo (71). Se podría definir como una hemorragia muy rápida y/o intensa donde la resucitación con fluidos o hemoderivados no llega a compensar (3). Es una hemorragia altamente mortal y tiene como etiología a una amplia gama de causas tales como politraumatismo y la cirugía por trauma, hemorragias obstétricas, hemorragias quirúrgicas, especialmente cirugía vascular y de trasplante de órganos, cirugía hepatobiliar, sangrados digestivos, entre otras (3,71). Cuantitativamente las definiciones también son variadas, entre ellas tenemos: hemorragia con una pérdida de 150 ml/min en más de 10 minutos; una pérdida sanguínea de más de 1.5 ml/kg/min en más de 20 minutos; otra definición sería, una pérdida inicial de más del 40% del volumen sanguíneo, que según ATLS es una hemorragia severa o clase IV (3,59,71).

La hemorragia crítica o masiva suele provenir de una zona vascular o tisular y a su vez puede comprometer a uno o varios vasos sanguíneos a la vez. En estos casos, ya sea de un órgano o de un vaso, la hemostasia tiene un papel secundario y el control hemorrágico dependerá necesariamente de una intervención quirúrgica o mecánica como un agente hemostático. Si el sangrado no se detiene a tiempo el individuo llegará a una hemorragia de clase IV (>40% de su volemia) y seguidamente a un shock hemorrágico (59,72). En el shock hemorrágico ocurrirá una coagulopatía hemorrágica donde pese a cerrar la fuga seguirá habiendo un babeo hemorrágico ya que al consumirse todos los factores y agentes de la coagulación no habrá sustrato para una hemostasia, a este punto crítico se le conoce como el *punto de no retorno* y la resucitación será inútil. A más tiempo de hemorragia más próximo al punto de no retorno (3).

Los dos objetivos en el manejo de la hemorragia masiva es reponer las pérdidas de volumen y controlar la fuente hemorrágica, mediante una intervención, que generalmente ha sido de tipo quirúrgica (4). Estudios en situaciones extremas han demostrado que en el manejo de hemorragias que llevan a un shock se debe priorizar controlar la fuga sanguínea externa antes de intentar reponer la volemia, más aún cuando la evacuación del paciente es complicada (45).

Cuantificación de la hemorragia. En el campo quirúrgico hay muchas maneras de estimar la pérdida sanguínea, estimación visual, mediciones directas, gravimetría, incluso por fotometría, que es el método más preciso, pero menos práctico (73). Se sabe que las técnicas de cálculo visual son las peores maneras de medir el volumen perdido, pudiendo subestimarse hasta en un 89% (74). Otro método muy usado es la colecta directa de la sangre, pudiendo usarse recipientes y aspiradoras como herramientas. Dentro del método directo también podemos catalogar a las cuantificaciones con esponjas (73). La medición en las esponjas se realiza mediante el pesado en una balanza. Se dará una equivalencia de densidad de la sangre con el agua (1 g/mL) por lo que se podría decir que 1g de sangre equivale a 1 ml del mismo y de igual modo se advierte que un incremento en un gramo en una gasa equivale a un mililitro. Este método también es conocido como el método gravimétrico (73,74).

Shock hemorrágico. Es una consecuencia frecuente en el sangrado masivo (3). Es un tipo de shock hipovolémico, donde va a haber un suministro deficiente de oxígeno para el metabolismo aerobio de las células debido a una gran pérdida de sangre (75,76). Esta deficiencia hace que la célula pase a un metabolismo anaerobio, pero con la consecuencia de acumular radicales de oxígeno, fosfatos inorgánicos y ácido láctico (70,75). Además, se acompaña de una liberación de DAMP (damage-associated molecular patterns) lo que estimula una respuesta inflamatoria sistémica o necroptosis (77). La hipoperfusión tiene una alta repercusión en los riñones, hígado, intestino y el músculo esquelético, incluso el endotelio vascular. Si la hipoperfusión se complica afectara el tejido nervioso y el miocardio llevando a una anoxia cerebral y una serie de arritmias letales. El endotelio vascular tiene una interacción estrecha con los componentes sanguíneos, por ejemplo, en el sitio de la hemorragia su sinergia llevara a la formación de trombos, este efecto puede afectarse por las catecolaminas liberadas llevando a una endoteliopatía (75,78).

2.2.2 Hemostasia

La cicatrización de heridas tiene cuatro fases: hemostasia, inflamación, proliferación y maduración (79). La expresión *hemostasia* tiene como significado prevenir la pérdida sanguínea (80). También es definida como detención del sangrado ya que su etimología griega tiene como raíces a los términos *haeme* que significa sangre y *stasis* que refiere a detener algo (81). Por lo que podemos comprender y ampliar el concepto de hemostasia como los mecanismos fisiológicos necesarios para detener un sangrado, pero a su vez mantener un flujo de sangre normal en la circulación (31). Para evitar la pérdida sanguínea extra, la sangre debe convertirse en un gel llamado coagulo (82).

Algunos autores indican que la hemostasia es el mecanismo de formación de coágulos sanguíneos en la lesión vascular. Dicha lesión vascular debe tener una respuesta hemostásica de acción rápida, localizada y bien regulada. Cuando hay deficiencia o aberraciones en algún agente regulador de la hemostasia puede ocurrir las enfermedades hemorragias o tromboembólicas, por un exceso de trombina. (83).

Otros especialistas indican que la hemostasia es el mecanismo que conserva una integridad de un aparato circulatoria cerrado y que mantiene presiones adecuadas después de la lesión vascular. El trauma vascular y la hemorragia inicia mecanismos tanto en la pared vascular y en la sangre que buscan sellar la apertura. Las plaquetas reclutadas en la zona traumatizada es el principal agente del trombo (84).

De una manera más práctica, el mecanismo de la hemostasia tiene como función el evitar o detener el escape sanguíneo tras una lesión vascular. La hemorragia se puede detener por tres mecanismos fisiológicos: por una reacción propia del vaso o vasoespasmo, por la formación de un tapón plaquetario y finalmente, por la cascada de la coagulación mediante una red de fibrina (85). La hemostasia empieza con la lesión del revestimiento endotelial y culmina con la formación de un tapón que cierra el trauma vascular (86).

La hemostasia tiene como objetivo detener el sangrado mientras ocurre la reparación tisular propio de la cicatrización. Una vez iniciado la reparación hística el coagulo comienza a degradarse lentamente según avance la reparación (86). Por lo que se puede concluir que la hemostasia es un evento biológico importante para la cicatrización de heridas (87).

Fases de la hemostasia

Las fases y mecanismos de la hemostasia tienen diferentes formas de ser enfocadas, para algunos autores consta de dos fases, otros proponen tres fases o incluso cuatro fases en los textos clásicos, pero recordemos que la hemostasia es un sistema dinámico y muy entrelazado en muchos de sus procesos (83). Estos procesos del sistema hemostásico son muy similares entre los vertebrados y en especial entre los mamíferos (82,88).

Según la fisiología, la hemostasia consta de cuatro fases: la vasoconstricción, la formación del tapón de plaquetas, formación del coágulo y por último según sea el caso puede terminar con la proliferación del tejido fibroso sobre el coagulo o sino la eliminación de la fibrina, proceso llamado fibrinólisis (80,89).

Otra forma clásica de ver a la hemostasia es en dos mecanismos o momentos. La **hemostasia primaria** se refiere a la primera fase o espasmo vascular más la segunda fase o formación del trombo plaquetario y la **hemostasia secundaria** hace referencia a la tercera fase o coagulación, dejando a la cuarta fase o fibrinolisis como un proceso independiente (90). Algunos autores consideran a la fibrinolisis como **hemostasia terciaria** (86,87).

La hemostasia primaria (espasmo vascular y trombo plaquetario) en condiciones fisiológicas se produce solo en 1 a 3 minutos tras la lesión vascular. Esta hemostasia es suficiente para vasos pequeños, ya sea arteriolas o capilares. Por ejemplo, una arteriola puede hacer un espasmo tan intenso que será suficiente para ocluir la luz arteriolar. Por otro lado, en vasos de mayor calibre es necesario que se establezca un tapón de coagulo (hemostasia secundaria), que consiste en la formación de una red de fibrina para consolidar al trombo plaquetario. Sin esta red de fibrina, el trombo plaquetario será destruido rápidamente (85). Toda hemostasia en total tiene una duración entre 3 a 10 minutos, ya que los diferentes eventos no ocurren uno tras de otro, sino que suceden al mismo tiempo (85).

A) Primera fase o espasmo vascular

El espasmo vascular se desencadena por un traumatismo a nivel de la pared vascular que hace, a su vez, que el musculo liso se contraiga. Esta vasoconstricción sucede por la activación de varios factores espasmódicos incluyendo las plaquetas y los reflejos nerviosos ante el dolor. Las plaquetas liberan *tromboxano A₂*, una sustancia vasoconstrictora. La duración del espasmo aumentara a mayor daño, pudiendo estar presente desde minutos a horas, permitiendo de esa manera generar el tapón plaquetario y la coagulación de la sangre (80). otros autores indican que la vasoconstricción puede durar por más de 30 minutos (91).La vasoconstricción se puede apreciar al inicio del sangrado ya que empieza con un sangrado leve pero que aumenta el volumen de hemorragia progresivamente al tiempo que el espasmo se debilita. Este hallazgo es por una constricción simpática por estimulación directa. En la segunda fase también aparece una vasoconstricción, pero el mecanismo en este caso es dado por una estimulación química, dichas sustancias son liberadas por las plaquetas

siendo principalmente el tromboxano A_2 y serotonina (90). Los estímulos químicos hacen que el musculo liso se contraiga, este musculo liso tiene la típica conformación anatómica de un órgano tubular, fibras circulares y longitudinales, esta última solo en vasos grandes. Las fibras circulares constriñen el agujero de escape mientras que las fibras longitudinales tiran del vaso hacia el tejido circundante, efecto que muchas veces dificulta la visión al cirujano a la hora de ligar la lesión (91).

El vasoespasmo actúa principalmente en las arteriolas que están alrededor de la lesión, de esa manera restringen el flujo que se dirige a la zona afectada, siendo un mecanismo de actuación breve, por lo tanto, si no actúan las plaquetas rápidamente el sangrado volverá o se intensificará (92).

B) Segunda fase, la formación del tapón o trombo plaquetario

Con una duración promedio en su formación de 3 a 5 minutos y tras su formación su presencia como mecanismo hemostásico es muy breve por lo que también lo llaman *trombo plaquetario temporal* (86,90). Este mecanismo suele ser el principal en vasos muy pequeños o agujeros de las células endoteliales que, de hecho, en nuestro cuerpo ocurren todos los días rupturas vasculares que son controladas con un tapón plaquetario sin recurrir a la formación de un coagulo sanguíneo (80). Este tapón se forma cuando la plaqueta entra en contacto con la pared lesionada, principalmente con el colágeno de la propia pared vascular, este contacto modifica la citología de la plaqueta ya que aumenta de tamaño e irradia pseudópodos, tornando su superficie muy irregular (80). Comienza una contracción enérgica de las proteínas contráctiles además que liberan el contenido de sus formaciones granulares, haciendo a la plaqueta tan pegajosa que se adhiere a las fibras de colágeno del tejido traumatizado. También tendrá una afinidad adherencial por una molécula proteica denominada *factor de Von Willerbrand*, el cual se filtra desde el plasma al tejido lesionado. El sistema enzimático de las plaquetas forma el *tromboxano A_2* , además las plaquetas secretan una cantidad considerable de ADP (difosfato de adenosina) y estas dos últimas sustancias actúan en plaquetas adyacentes, de tal manera que las activa y por tanto las vuelve adhesivas (80).

Las plaquetas o trombocitos son pequeños fragmentos de los megacariocitos formados en la médula ósea. En la sangre se considera una concentración promedio de 150 000 y 300 000/ μ l y presentan una semivida en la circulación de unos 8 a 12 días aproximadamente. El citoplasma plaquetario no contiene un núcleo celular por lo que carece de capacidad reproductiva; sin embargo, posee importantes sustancias como las proteínas contráctiles actina, miosina y trombostenina. Además, almacena calcio iónico y tiene la maquinaria enzimática para producir ATP (trifosfato de adenosina) y prostaglandinas, hormona con actividad vascular local. También contiene, la proteína llamada factor de fibrina y el factor de crecimiento que permite que las células endoteliales vasculares, musculares lisas y fibroblastos crezcan y proliferen (80).

Además, la superficie de membrana plaquetaria es el principal sitio de activación de los factores de coagulación. Su composición es a base de glucoproteínas que funcionan como receptores y evitan la adherencia de la plaqueta al endotelio vascular en ausencia de lesión. Sin embargo, cuando la pared vascular presenta zonas lesionadas, la plaqueta se une a estas zonas donde el colágeno se expone (80).

Con estas cualidades las plaquetas activadas por la lesión de la pared vascular, activa a su vez a otras plaquetas circulantes y estas atraen y activan a otras, formando de esa manera el llamado tapón o trombo plaquetario. Este tapón en un inicio es blando siendo útil en lesiones muy pequeñas; sin embargo, si ocurre los pasos siguientes de la hemostasia, es decir la coagulación sanguínea, este tapón se rodeará de fibrina y dando de esa manera un tapón rígido (80).

La formación del trombo plaquetario y el inicio de los demás sucesos hemostásicos dependerá de tres eventos dentro de esta fase: la activación, adhesión y agregación plaquetaria (87).

B.1) Activación, Adhesión y agregación plaquetaria

El endotelio es un revestimiento vascular que mantiene permeable la luz de los vasos ya que posee tres tromborreguladores que evitan la formación de coágulos y son a saber: el *óxido nítrico*, *prostaciclina* y *ectonucleotidasa CD39* (84).

Cuando se rompe la pared vascular o se lesiona el endotelio queda expuesto el *colágeno* y el *factor tisular* a la sangre, lo que lleva a la formación de un trombo; de esta manera estas dos moléculas mantienen la continuidad de los vasos sanguíneos, evitando fugas.(84) Por su parte el colágeno activa y recluta plaquetas mientras que el factor tisular inicia la producción de trombina, que no solo tiene actividad sobre el fibrinógeno para formar fibrina sino que en esta fase también activa a las plaquetas. Por lo que podemos decir que la activación plaquetaria tiene dos vías independientes una de la otra, una mediada por el colágeno y la otra mediada por el factor tisular y trombina (84).

En la primera vía de activación plaquetaria, la del colágeno, la adherencia a este último dependerá de glicoproteínas que están presentes en la superficie plaquetaria, entre ellas está la *glicoproteína VI* y la *glicoproteína Ib-V-IX*. La glicoproteína VI se une directamente al colágeno expuesto en la lesión vascular mientras que la *glicoproteína Ib-V-IX* se une al factor Von Willebrand que su vez está unido al colágeno. Por último, la glicoproteína VI es el iniciador de la activación plaquetaria y la liberación de los gránulos plaquetarios (84).

En la segunda vía de activación, la del factor tisular-trombina, no tiene una explicación clara del reclutamiento plaquetario que una zona de supuesta lesión ya que puede iniciarse sin necesidad de una ruptura endotelial y es independiente de la glicoproteína VI y del *factor de Von Willebrand*, ya que el factor tisular también puede hallarse en la sangre circulante. Lo que sí se sabe es que el *factor tisular* forma un complejo con el *factor VIIa* (forma activada del factor VII), este complejo factor tisular-factor VIIa activa a otra molécula, el factor IX. Esta secuencia de proteólisis tiene como finalidad activar a la trombina. La trombina finalmente termina activando a las plaquetas lo que provoca que estas liberen ADP, serotonina y tromboxano A₂. Estas últimas moléculas activarán a otras plaquetas y de esa manera se creará una cascada de activación, llevando a la formación del trombo (84).

C) Tercera fase o formación del coagulo sanguíneo

Esta fase tiene como objetivo formar el coagulo de fibrina, la cual proviene del *fibrinógeno* al ser modificado por la *trombina*. El fibrinógeno es una proteína

soluble, pero al modificarse en fibrina se vuelve insoluble (89). A este tapón de fibrina también lo llaman *coagulo final* (86). La formación del coagulo ocurrirá según el daño vascular, si el daño de la pared vascular es grave el coagulo empezara a formarse en 20 segundos y si el trauma es leve empieza a formarse en 1 a 2 minutos. Si continua el proceso, a los 3 o 6 minutos de la lesión vascular el cabo roto del vaso se tapona con un coagulo si el trauma no es grande (80). Otros autores indican que la estabilización y fijación del coagulo es en aproximadamente 5 a 10 minutos (90). A los 20 minutos o una hora de continuación, el coagulo se contrae lo que permite cerrar aún más la apertura vascular (80). La coagulación se inicia gracias unas sustancias activadoras que tienen tres orígenes, la pared vascular traumatizada, las plaquetas y las proteínas sanguíneas que a su vez se adhieren a la pared lesionada (90).

Hay que tener en cuenta que en la coagulación sanguínea hay muchas denominaciones que pueden confundir, entre ellas esta los **factores de coagulación**. Estos factores de coagulación pueden ser proteínas, fosfolípidos, lipoproteínas o iones de calcio. Cada factor tiene asignado un numero en romano, pudiendo encontrarlas desde el I hasta el XIII. Estos números fueron asignadas a cada factor no por su orden de actividad o aparición en las cascadas de coagulación sino más bien por un orden en que fueron descubrimiento (90).

Los factores de coagulación circulan en la sangre en su forma inactiva, es decir como zimógenos. Aunque hay excepciones a la regla como el factor III (factor tisular) que se expresa extensamente en la superficie celular de diferentes grupos celulares. Si un factor se activa se transforma en una enzima y en su denominación se le adiciona la letra "a", como en el caso del factor IX que al activarse quedara denotado como IXa. Como todo en biología tiene sus exceptos, por ejemplo, el factor II o protrombina en su forma activada se le denomina trombina y no es frecuente la denominación de factor IIa. Similar caso pasa con el fibrinógeno o factor I, que en su forma activa solo se le conoce como fibrina. Por otro lado, el factor tisular (FT) y el calcio (factor IV) no son zimógenos por lo que no tienen forma activa (90).

C.1) Mecanismos de la coagulación sanguínea

Se conocen más de 50 sustancias que se involucran con la coagulación de la sangre. De ellas tenemos a un grupo que se conocen como procoagulantes y a otras como anticoagulantes. La fluides sanguínea depende de la homeostasis entre estos dos grupos moleculares. Es evidente que en un individuo sano predomina las sustancias anticoagulantes, pero en cuanto hay un daño vascular se invierte ello, predominando los procoagulantes, por tanto, facilitando la aparición del coágulo. Este tapón de coagulo tiene tres etapas según la fisiología: 1) La formación del **Activador de protrombina**, que ocurre por una reacción química en cadena de los factores de coagulación en respuesta a una lesión vascular. En grupo todas estas sustancias activadas son llamado *activador de protrombina*. 2) Luego, el grupo de sustancias o activador de protrombina convierte enzimáticamente la protrombina en trombina. 3) finalmente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina. Esta última actúa como una red capturando los elementos formes y sustancias de la sangre (80).

c.1.1) Transformación de protrombina a trombina

Como hemos visto la primera acción es la activación de un grupo factores que en conjunto les llama *activador de protrombina* que se activa tras la lesión vascular. El segundo paso es cuando el activador de protrombina junto a *iones de calcio* transforma la protrombina en trombina. Finalmente, el tercer evento es cuando la trombina lleva a una polimerización al fibrinógeno dando como resultado hebras de fibrina, este último evento solo toma de 10 a 15 segundos. Esta breve introducción nos aclara que cualquier alteración en la velocidad de coagulación de la sangre es en su mayoría por una alteración en la formación del activador de protrombina y no tanto en los dos pasos siguientes ya que estos últimos ocurren en segundos (80).

La protrombina es un tipo de proteína plasmática, donde tiene una concentración de 15 mg/dl. Tiene una alta inestabilidad por lo que puede desdoblarse en moléculas menores como la trombina. Su formación es de manera continua, así como su consumo en el cuerpo, esta formación está a cargo del hígado. En la síntesis de la protrombina y otros factores de coagulación se requiere la vitamina

K. Una alteración hepática o una deficiencia de vitamina K puede llevar a una disminución de la protrombina por lo que el afectado tendrá tendencias al sangrado (80).

c.1.2) Formación del coagulo

El fibrinógeno es una proteína que se encuentra en el plasma sanguíneo a una concentración de 100 a 700 mg/dl. Esta proteína también se sintetiza en el hígado por lo que las hepatopatías afectan tanto a la producción de protrombina como al del fibrinógeno (80).

La trombina actúa directamente sobre el fibrinógeno, eliminando de esta última algunos péptidos de bajo peso molecular para poder dejar de esa manera un *monómero de fibrina*. El monómero de fibrina tiene a autopolimerizarse en segundos con otros monómeros homólogos, de esa manera darán lugar a las hebras de fibrina para formar el retículo o andamiaje o del coagulo. En este momento el retículo del coagulo es débil y fácil de romper ya que los monómeros de fibrina solo se mantienen unidas por enlaces de hidrogeno y las fibras no tienen el entrecruce típico de una red. Para superar este problema interviene otra molécula llamada *factor estabilizador de la fibrina* (factor XIII) que también se activa por la trombina. El factor estabilizador de fibrina crea enlaces covalentes entre los monómeros de fibrina y crea el entrecruzamiento de las hebras de fibrina, dando finalmente la estructura tridimensional de una red (80).

Esta red de fibrina se irradia por varios lados y atrapa todos los elementos formes sanguíneos además del plasma. También se adhiere a las paredes del vaso dañado a manera de una telaraña para de esa manera tapar la perforación del vaso (80).

Finalmente, unos minutos después de que el coagulo se formó entra en una fase conocida como retracción. En unos 20 a 60 minutos el coagulo terminara escurriendo todo el *suero* que hay dentro de él. El suero es un líquido sin fibrinógeno en su composición además que carece de todos los factores de coagulación. El principal agente en la contracción del coagulo son las plaquetas que ejecutaran esta acción mediante sus proteínas contráctiles de su citoplasma.

La contracción del coagulo hace que las paredes del vaso se aproximen más entre sí y el coagulo se hace una masa más pequeña, mejorando la hemostasia. En esta contracción hay una gran participación del calcio (80).

c.1.3) Formación del activador de protrombina (protrombinasa). Inicio de la coagulación

La formación del activador de protrombina es la etapa más compleja ya que actúan diferentes moléculas, por que pese a ser el inicio de toda la ola de la coagulación es mejor analizarla al final. La iniciación puede deberse a varios factores desencadenantes como lesión de la pared de los vasos, trauma de la misma sangre, contacto de la sangre con endotelio dañado o colágeno. Estos eventos llevan a la formación del *activador de protrombina* (protrombinasa) que a su vez convertirá la protrombina en trombina (80).

Clásicamente se dice que el activador de protrombina se forma de dos maneras diferentes pero que tienen interacciones estrechas. La primera vía se conoce como la *vía extrínseca* que empieza por un trauma vascular. La segunda vía es la llamada *vía intrínseca* que tiene como iniciación en la misma sangre (80). El modelo clásico es útil en la coagulación *in vitro*, pero no explica la coagulación *in vivo* correctamente por lo que se proponen nuevos modelos de activación (93).

Iniciación con la vía extrínseca o del factor hístico

Para formar el activador de protrombina mediante la vía extrínseca tiene como gatillo inicial al factor tisular (FT) que se expone tras un trauma de la pared del vaso dando contacto directo a la sangre sobre dicha lesión y por ende sobre el factor tisular (80). La vía extrínseca es más rápida que la vía intrínseca, formando el coagulo en solo unos 15 segundos (94). En un primer momento el tejido lesionado libera al factor tisular (FT), también llamado tromboplastina tisular, que es una lipoproteína adhesiva transmembrana proveniente de células extraendoteliales. Tiene doble función en la cascada, la primera es como receptor y la segunda función es como activador del factor VII, iniciando la vía extrínseca (90,94). Luego, el complejo FT-FVIIa activa al factor X transformándolo en factor Xa, para dicha acción se necesita la participación adicional del calcio (80,90). Finalmente, el Factor X se combina con el Factor V

para formar el complejo ya mencionado, el Activador de protrombina (complejo de protrombinasa) (86). Hay que saber que en un inicio el factor V unido al complejo no tiene actividad, pero según se forma la trombina comenzará a activarse ya que la trombina tiene ese efecto sobre el factor V. El Factor Va tiene la capacidad de acelerar la activación de la protrombina. Podríamos concluir diciendo que el factor Xa del complejo es la proteasa convertidora de protrombina a trombina y el factor Va es el acelerador de dicha proteasa (80).

Iniciación con la vía intrínseca o de activación por contacto

Es la segunda vía para formar el activador de protrombina y se considera una vía más lenta que la anterior, ya que toma de 1 a 6 minutos obtener el activador de protrombina (94). Algunos autores indican que en vez de ser una vía de coagulación es un sistema de retroalimentación (95). La vía intrínseca tiene como molécula desencadenante al colágeno si hay un trauma de la pared vascular, pero esta vía también se puede activar si la misma sangre se traumatiza. Estos mecanismos a su vez activan a dos agentes de la coagulación, al factor XII y a las plaquetas, dando como resultado al factor XIIa y la liberación del factor plaquetario 3 por parte de los trombocitos. El factor XIIa actúa sobre el factor XI, dando como resultado el factor XIa. El factor XIa activa al factor IX, dando a la cascada el factor IXa. El factor IXa, factor plaquetario 3 y el factor VIII (factor hemofílico) activan juntos al factor X (80). Finalmente, el último paso es similar a la vía anterior, por lo que también se le conoce como **vía común**, donde el factor X forma un complejo con el factor V, creando así al activador de protrombina (protrombinasa) (80,96).

Hoy en día se sabe que los mecanismos *in vivo* son diferentes a los *in vitro*, por ejemplo, *in vivo* el factor XII (factor de Hageman) no tiene participación en la cascada de coagulación (87). Otra característica de la vía de contacto es que suele activarse por superficies artificiales como el vidrio, la tierra diatomea, la arcilla blanca como el caolín y celita, ácido elágico o incluso material biomédico como en los bypass, la hemodiálisis o la oxigenación por membrana extracorpórea. Por dichas propiedades, el caolín se emplea como agente hemostático, pero lamentablemente tiende a generar tromboembolias y lesión hística (82,97). La vía intrínseca no suele ser parte de la iniciación normal de la

coagulación, por lo que no aporta en la hemostasia natural (82,98). Este hecho está comprobado en personas y roedores que carecen del factor XII, ya que pese a su ausencia no suelen tener problemas hemorrágicos. La deficiencia del factor XII suele detectarse mediante la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) que resulta prolongada (97).

D) Cuarta fase: organización fibrosa o fibrinólisis

Durante la cuarta fase, una vez formado el coágulo, puede tomar una de dos vías: bien son invadido por fibroblastos que formarán un tejido conjuntivo sobre el coágulo o bien puede disolverse, proceso llamado fibrinólisis (80,89). Lo común es que unas horas después de la formación del coágulo, este sea invadido por fibroblastos y se forme tejido conjuntivo por la estimulación del *factor de crecimiento* segregado por las plaquetas. La organización del coagulo en tejido fibroso dura 1 o 2 semanas (80). Por otro lado, la fibrinólisis puede empezar a ocurrir en 48 o 72 horas siguientes (90). Si hay flujo de sangre a un tejido y en este se formaron coágulos innecesarios, dentro de este mismo coagulo se activarán enzimas lisantes que lo disolverán (80). Uno de los principales agentes fibrinolíticos es la *plasmina*, la cual proviene del *plasminógeno* tras ser activado por el *activador tisular del plasminógeno (t-PA)* (81).

Pruebas sanguíneas

La integridad hemostásica puede ser evaluada por diferentes pruebas.

A) Tiempo de sangrado o de hemorragia. Es de utilidad para estudios *in vivo*, permite explorar una lesión a nivel de los lechos capilares y su utilidad es para la primera y segunda fase hemostásica (85). Es un estudio útil para evaluar la funcionalidad de las plaquetas, por tanto, para evaluar la formación del tapón plaquetario en la hemostasia primaria. Para que la prueba sea normal tiene que haber un conteo plaquetaria de más de $100\ 000\ \text{mm}^3$ (99). En el método de Duke se perforará la oreja o la punta de un dedo con un bisturí en una profundidad de 1 mm y se empieza a contar el tiempo. Cada 30 segundos se limpia con un papel filtro la sangre goteante y se considerará finalizado la prueba cuando el papel no tenga manchas sanguíneas. Se considerará normal un tiempo de hemorragia de 1 a 6 minutos para algunos autores, otros refieren que es de 1 a 3 minutos

(80,85). En otro caso se puede medir mediante el método de Ivy, donde se necesitará un esfigmomanómetro (99).

B) Tiempo de coagulación. Es un estudio *in vitro* de baja sensibilidad que permite evaluar la cascada de coagulación para formar la fibrina (85). En el gabinete hay varias maneras de realizar esta prueba, pero la más generalizada es mediante la recogida de sangre en un tubo de ensayo lavado con sustancias químicas, seguido a ello el tubo se inclina hacia adelante y atrás cada 30 segundos hasta que la muestra haya coagulado. Se dice que la normalidad del tiempo de coagulación ronda los 6 a 10 minutos, sin embargo, varía mucho de laboratorio en laboratorio y por ello hoy en día se prefiere medir los factores de coagulación específicos mediante pruebas estandarizadas (80).

C) Tiempo de protrombina (TP). El TP mide los diversos factores de la vía extrínseca, tales como los factores VII, X, V, la protombina (FII) y fibrinógeno (92). En el TP se añade *in vitro* factor tisular, calcio y fosfolípidos o se añade tromboplastina comercial (85,92)

2.2.3 Trauma vascular como causa de hemorragia masiva

Si bien las estadísticas de trauma vascular se refieren a lesiones de vasos grandes y de manera directa; hay que tener en cuenta que en toda hemorragia traumática hay daño vascular, diferenciándose únicamente en el calibre del vaso. Por ejemplo, la hemorragia difusa, donde no se determina con precisión el punto sangrante como laceraciones en el cuero cabelludo o las epistaxis (31,100–102).

La lesión vascular suele ser más frecuente en las extremidades, seguida del tórax, abdomen, cuello y cabeza (30). La mayoría suelen ser de tipo penetrante, pero también pueden ser traumas cerrados con fractura o dislocación ósea (103). El trauma vascular puede llevar a diferentes adversidades, la más conocida es la hemorragia. Sin embargo, puede provocar también isquemia, trombosis o a largo plazo claudicación (103,104).

Fisiopatología del trauma vascular. Las venas y arterias tienen tres capas histológicas, siendo de afuera hacia adentro: la adventicia, la cual está constituido por tejido conector; la capa media, integrada por tejido muscular liso y fibras elásticas; y la capa interna o íntima, formada por células endoteliales. La lesión de un vaso, ya sea una arteria o una vena puede llevar a diferentes patologías subsecuentes, como hemorragia, espasmo del vaso, trombosis o una combinación de ellas, dependiendo del mecanismo de daño. Si el mecanismo es una punción o laceración de las tres capas tendremos con resultado una hemorragia. Cuando la hemorragia es controlada por el tejido alrededor de la lesión, sea musculo o fascias, se presentará un hematoma. Cuando no hay taponamiento de la punción o es ineficiente la hemorragia se manifestará temprano o tardíamente. Si la lesión es solo en la íntima se producirá una trombosis. Los mecanismos de lesión de la íntima son por deformación en ángulo agudo de los vasos ya que la íntima no cuenta con una buena resiliencia a los dobleces. Esta lesión deja expuesto la matriz subendotelial poseedora de factor tisular, lo que activa la cascada de la coagulación y por tanto la formación de un trombo (103). Generalmente la íntima se lesiona por deformación provocada por una luxación o una fractura. Si el vaso sanguíneo es estirado o contundo puede reaccionar con un espasmo. Si al alrededor de la superficie externa del vaso hay sangre también puede reaccionar con el espasmo ya que la hemoglobina es un agente vasoconstrictor (103,105).

Las lesiones punzantes dañan de manera focal, mientras que los traumas contusos tienden a ser más extensos y difusos por lo que no solo dañan al vaso, sino también músculos, huesos y nervios. Recordemos que estos tejidos alrededor del vaso principal contienen vasos innominados que nutren colateralmente al vaso principal por lo que al dañar estos órganos se desbridan los vasos pequeños dejando en isquemia al vaso mayor (103).

Clasificación de las lesiones vasculares

Los traumatismos vasculares tienen una amplia clasificación, como: el mecanismo de daño (yatrogénica, contusa, penetrante, por onda expansiva o lesiones combinadas), por la zona anatómica afectada (hemorragias

comprimibles y no comprimibles) y por el contexto (militares o civiles). Las lesiones urbanas pueden ser en el ámbito citadino o rural (106).

Heridas penetrantes: la mayoría son producidas por arma de fuego, su complejidad es dependiente de la velocidad de proyectil disparado. Los disparos de alta velocidad como la armamentística militar pueden producir destrucciones enteras del tejido. La distancia también influye en la lesión por el efecto cavitacional, que lesiona la íntima vascular, produciendo trombosis a distancia. En situaciones civiles los proyectiles suelen ser de velocidades bajas por lo que los daños son menos avulsivos. Otras formas de heridas penetrantes son ocasionadas por armas blancas, adaptaciones de metal o vidrio. El tipo de daño es nítido por lo que tiene una reparación menos compleja. La fragmentación ósea también puede lesionar vasos y suelen ser de mayor severidad ya que desgarran al vaso (30).

Heridas no penetrantes: Son lesiones de mal pronóstico, pero con una frecuencia de ocurrencia baja. La más conocida es el aplastamiento, suelen ser por compresión vascular contra estructuras óseas. Su clínica es tardía y es más frecuente en los miembros inferiores (30).

Lesiones comprimibles. Lesiones donde se puede aplicar un torniquete, como las extremidades (107).

Lesiones no comprimibles. Lesiones donde no es factible usar torniquetes, generalmente son internas o en zonas de unión anatómica, como el cuello, las axilas o la ingle. También se puede considerar la pared torácica como una zona no compresible. Para su control se recurrirá a los agentes hemostáticos (107).

2.2.4 Control hemorrágico temprano y Agentes hemostáticos

El control de la hemorragia por trauma vascular es una de las mayores dificultades en la atención traumatológica. La hemorragia provocada por dicha lesión en circunstancias extrahospitalarias puede ser vistas de dos maneras generales: comprimible y no comprimibles. En las primeras se puede controlar

con el uso de algún torniquete, generalmente en las extremidades. Las hemorragias no comprimibles ocurren en zonas anatómicas imposibles de usar un torniquete, ya sean zonas de unión, de anatomía sensible o hemorragias internas, ejemplo de ello son el cuello, la zona axilar o la ingle. A las hemorragias de esta zona también las llaman hemorragias de la unión. El control de la hemorragia de la unión se suele controlar, según la experiencia militar, con vendajes especiales y agentes hemostáticos (107).

Si bien hay hemorragias donde se puede recurrir a un torniquete, hay mucho debate en su uso ya que tiene enormes riesgos como la isquemia. Hoy en día se recomienda su uso en el ámbito militar debido a las circunstancias extremas; sin embargo, en ámbitos civiles no se recomienda debido a la mayor demora en la evacuación y si aun así se llega a usar se da un tiempo límite de seguridad según la isquemia quirúrgica que es de dos horas como máximo. Además, tiene muchas contraindicaciones que se puede encontrar en muchos politraumatizados tales como shock cardiogénico, trombosis venosa profunda, fractura o luxación en el miembro afectado, edema agudo de pulmón, trauma sangrante abdominotorácico y relativamente para quemaduras o lesiones epiteliales. Dichas dificultades ante el uso del torniquete dejan un amplio grupo para incentivar el uso de agentes hemostáticos tópicos (45).

Los biomateriales que actúan como agentes hemostáticos se han basado en imitar o potenciar la hemostasia fisiológica, ya sea induciendo presión, asemejándose a una vasoconstricción, estimulando o usando a las plaquetas como en la hemostasia primaria o actuando a nivel de la coagulación en sus diferentes cascadas y mecanismos (hemostasia secundaria) (108). Los agentes hemostáticos pueden ser de tipo intravenoso (sistémico) y de tipo tópico (107).

Agentes hemostáticos intravenosos o sistémicos

Los agentes hemostáticos intravenosos al igual que los de tipo tópico son útiles para hemorragias no compresibles. Ejemplos de agentes hemostáticos intravenosos tenemos al factor VIIa recombinante (rVIIA), que dio buenos resultados en ensayos clínicos, disminuyendo la necesidad de transfusiones y por tener bajas tasas de tromboembolia, sin embargo, es muy costoso y de uso

restringido para hospitales. Otro agente hemostático intravenoso muy usado es el ácido tranexámico (TXA), este agente es un antifibrinolítico, es decir evita que se rompan los coágulos ya formados (107). El estudio CRASH-2 demostró la eficacia del ácido tranexámico en politraumatizados, siempre y cuando se usen antes de las 3 horas, pasado este lapso se vio que aumenta la mortalidad (109).

Agentes hemostáticos tópicos

En cuanto a los agentes hemostáticos tópicos hay una gran variedad de estos y ninguno cumple en su totalidad con todas las características deseadas, por eso se propone como un estándar de investigación a un agente hemostático tópico ideal, caracterizado por: costos y manufactura barata, de aplicación sencilla con un mínimo conocimiento, que conserve sus propiedades en climas extremos, que sea seguro y sin efectos secundarios, que sea efectivo en hemorragias moderadas y graves; finalmente, que sea capaz de generar hemostasia por varias horas permitiendo la evacuación segura del herido a niveles sanitarios superiores para recibir el tratamiento definitivo. Incluso tienen que ser útiles en hemorragias internas, como el tórax y abdomen, ya que en la actualidad son muy pocos los hemostáticos que se pueden aplicar directamente sobre órganos y cavidades (45,108).

Similar a lo mencionado, otros indican que el agente hemostático tópico ideal tiene que ser capaz de detener una hemorragia arterial o venosas, además que la hemorragia sea de grandes vasos y en un tiempo dentro de dos minutos tras la aplicación. Tiene que ser capaz de ser usada ante un charco de sangre y ser capaz de ser usado en plena emergencia sin necesidad de preparaciones, mezclas o activaciones previas. El agente ideal tiene que ser fácil de usar, ya sea por el mismo individuo lesionado, un acompañante o un médico con poca preparación. Además, tiene que ser seguro para el herido como el socorrista, ni causar heridas o infecciones agregadas. Finalmente tiene que ser un producto duradero, con una vida útil de dos años como mínimo y que este sometido a condiciones climáticas extremas (entre -10 y +55 grados centígrados) y que sea de costo económico, en especial para países en vías de desarrollo (8).

Adicionalmente a las cualidades ideales de un agente hemostático tópico, hoy en día también se pide que tengan una nula toxicidad, que no ocasione efectos anafilácticos, que sea fácil de retirar en la intervención quirúrgica ya sea usando simple solución salina o agua y que el agente hemostático pueda penetrar o moldearse en cualquier herida de geometría complicada, como en una explosión (8). También debe ser de un transporte sencillo y que el material sea esterilizable (108).

A la hora de buscar un biomaterial que detenga rápido la hemorragia muchas veces olvidan otras propiedades necesarias para una buena maduración de la herida, como absorber la sangre dispersada en la herida, proteger del ambiente e infecciones y ser un medio óptimo para la cicatrización (108).

Si bien en el ámbito quirúrgico se emplea el electrocauterio, la sutura o la ligadura de vaso en la gran mayoría de procedimientos electivos y en pacientes sin patología hemostática; los agentes hemostáticos tópicos toman importancia en el control de la hemorragia difusa y de difícil ubicación anatómica, también son de utilidad en zonas de manejo complicado y en pacientes con discinesias hemostáticas o inducida por fármacos. Podemos decir que los agentes hemostáticos tópicos toman relevancia cuando la hemostasia quirúrgica es inadecuada o de poca practicidad (38,108).

Los agentes hemostáticos tópicos se pueden usar sobre las serosas, como peritoneo y pleura; sobre órganos solidos como el hígado y bazo. También se pueden usar en cortes óseos, sangrado próximo a nervios y superficies vitales donde no se puede usar el electrocauterio, sangrado vascular e injertos donde hay fugas en las juntas suturadas (38). Además, han demostrado eficacia en el taponamiento nasal por epistaxis y en la extracción dental (39,41). También han demostrado ser útiles para tapar fugas de aire pulmonar tras cirugía, control de hemorragias gastrointestinales vía endoscópica, extracciones dentales en pacientes con coagulopatías y prevención de fugas colónicas (41–44).

Clasificación de los agentes hemostáticos tópicos

Los agentes hemostáticos tópicos provienen de diferentes biomateriales ya sean polvos, aerosoles, vendas, espumas, geles, torniquetes o materiales de uso intracavitario (108). Ante tanta variedad en su origen tienen una clasificación aun no bien definida. Los agentes hemostáticos tópicos se han tratado de agrupar según su composición química, su mecanismo de acción, por su forma de uso, entre otros (6).

Según su mecanismo de acción podemos tener tres tipos: 1) Los concentradores de factores, los cuales tienen el mecanismo de absorber agua de la sangre, con el consiguiente efecto de concentrar las proteínas y las células formando así el coagulo, los agentes hemostáticos más conocidos en este grupo son el QuikClot, el TraumaDex y el polímero hemostático expandible. 2) Agentes mucoadhesivos, su mecanismo es crear una adherencia fuerte de los tejidos circundantes a la herida bloqueando físicamente la hemorragia, como ejemplos tenemos al HemCon y al Celox. 3) Suplementos procoagulantes, el mecanismo de acción de este grupo es proporcionar factores de coagulación a la lesión y por tanto a la hemorragia, en este grupo tenemos como ejemplo a los vendajes selladores de fibrina. Adicionalmente tenemos a diversos métodos para causar hemostasia 1) métodos mecánicos como la ejecución de presión directa. 2) métodos físicos, del cual resalta la cauterización. 3) métodos fisiológicos, tales como el uso tópico de fibrina, adrenalina, colágeno o trombina (8).

Una forma práctica de verlos es en dos grandes categorías según su naturaleza: los agentes físicos (agentes pasivos) y los agentes biológicamente activos (6,38). Los agentes hemostáticos tópicos físicos inducen la coagulación mediante un agente pasivo; por otro lado, los agentes biológicamente activos mejoran la capacidad hemostática en la lesión sangrante (38).

Agentes biológicamente activos

Los apósitos hemostáticos han evolucionado desde la simple gasa hasta el empleo de fibrina seca, el cual fue retirado por problemas regulatorios, otro apósito desarrollado fue el vendaje HemCon que tiene como base al quitosano liofilizado (110).

Agente físico

Su mecanismo en la superficie hemorrágica es mediante sellado. Por otro lado, crean matrices capas de activar plaquetas y promover la vía extrínseca. Su mecanismo de contacto funciona a manera de andamiaje y puede permitir concentrar los factores de coagulación (6).

Dentro de los agentes físicos hay muchos productos, los cuales complican clasificarlos unánimemente. Por su presentación podemos encontrar agentes físicos a base de ceras, matrices secas, los llamados agentes externos como el quitosano, el caolín o la hemofibra (38). Muchos de estos agentes físicos modernos son biopolímeros, en especial los polisacáridos naturales (111).

2.2.5 Biopolímeros y pectina

Los biopolímeros son productos macromoleculares propia de los seres vivos. En la medicina se busca nuevas aplicaciones a estos biopolímeros, ya que tienen una mejor biocompatibilidad y biodegradabilidad. Dentro de estos biopolímeros los más usados en la medicina son los polisacáridos, teniendo una amplia gama de productos como esponjas, hidrogeles, gasas y actualmente, microesferas (111,112).

Un biopolímero muy maleable en la bioingeniería y la medicina es la pectina. La pectina naturalmente se encuentra en la pared celular de la mayoría de plantas, siendo su principal fuente de extracción los frutos. Su aplicación más frecuente es en la industria alimentaria, donde por años fue usada como espesante y estabilizador de alimentos (12).

Molecularmente la pectina es una macromolécula con ramificaciones y de un alto peso molecular. En su composición se puede hallar tres dominios polisacáridos: homogalacturonano, ramnogalacturonano-I, ramnogalacturonano-II. Su monómero es el ácido galacturónico, que puede esterificarse con metilo o acetilo. Según este grado de esterificación la pectina puede ser catalogada como pectina de bajo metoxilo (esterificación menor al 50%) o pectina de alto metoxilo (esterificación mayor al 50%). Esta característica puede modificar las

propiedades de hidrogel de la pectina. Esta estructura brinda a la pectina la capacidad de formar hidrogeles, teniendo una alta capacidad absorbente de agua sin que sus moléculas se disuelvan en esta. Su estructura en pH bajos puede formar geles, siendo de interés médico en la industria farmacéutica, ya que permitiría la administración de fármacos y genes. Últimamente, también está tomando relevancia en la ingeniería de tejidos y la cirugía reconstructiva (12).

La pectina tiene múltiples propiedades, siendo principalmente la biocompatibilidad, poder transportar moléculas de señal y una toxicidad nula. La pectina al tener una estructura polimérica a manera de una red, actuara como un homólogo de la fibrina, secuestrando como esta última célula sanguíneas, plaquetas y sustancias del plasma (113). La capacidad de formar andamios a servido para el cultivo celular, siendo un buen medio para crecimiento celular. En los pocos estudios a permitido activar vías metabólicas y la diferenciación celular. El uso de hidrogeles de pectina sobre heridas ha tenido buenos resultados ya que previenen infecciones bacterianas ya que tiene una naturaleza acida, mantiene una herida húmeda y ayuda con el desbridamiento. Estudios recientes además sugieren que la pectina podría usarse para prevenir adherencias postquirúrgicas y matrices para regenerar piel, además que puede servir como vehículos para administrar factores de crecimiento (12).

A diferencia de otros biopolímeros como la quitina, la pectina no crea reacciones adversas, además que su manufactura es más fácil y por tanto más barata que la obtención de la quitina o celulosa (114).

2.2.6 Látex de *Croton lechleri*

El árbol de *Croton lechleri* pertenece a la familia de las Euphorbiaceae. Junto a otras especies del género *Croton* tienen la peculiaridad de liberar un látex de color rojo como la sangre, por lo que ha recibido vernáculamente el nombre de “sangre de drago” o en su deformación “sangre de grado”. En el mundo se reportan unas 1136 especies dentro del género *Croton* y de estas unas 52 especies son nativas del Perú (15,115).

Croton es un género tropical y podríamos decir que se subdividen en dos grandes grupos, crotones del viejo mundo y crotones del nuevo mundo (116). La especie sudamericana, *Croton lechleri*, tiene una distribución por el Oeste de América del Sur especialmente en Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú (117). En el Perú se ha reportado en diferentes departamentos tales como Amazonas, San Martín, Cusco, Huánuco, Loreto y Madre de Dios (15).

Croton lechleri es morfológicamente muy similar a *C. draconoides*, por lo que su estatus taxonómico queda aún por verificar. Se caracteriza por poseer estípulas de unos 2 mm de largo, rígidas y dentiformes, sublanceoladas, llegar a ser subuladas ni setáceas. Su peciolo se caracteriza por ser más cortos que las hojas. Las hojas suelen medir entre 12 y 20 cm de largo con 5 a 14 cm de ancho. Las hojas más jóvenes tienen una coloración ferruginosa. Además, sus lados son glabrescentes y estrellados-puberulentos. Sus racimos son laxos con más de 30 cm de largo. Presenta unos 15 estambres, filamentos pilos; capsulas de 3 mm de largo, globosas deprimidas (118). A simple inspección es un árbol de unos 10 a 15 m de altura, con una copa ancha y característicamente redondeada, además, el tronco presenta una corteza blanquecina (14).

La composición química del látex es ampliamente variada, pero se puede distinguir principalmente alcaloides, sustancias fenólicas como los taninos y diterpenos. La taspina es el principal alcaloide del látex de *C. lechleri*. (15).

En cuanto a sus usos medicinales se han propuesto muchos. De los cuales muchos aún faltan comprobar y otros están superando los estándares de la medicina basada en evidencia. Los principales usos populares son para patología gastrointestinal, que van desde gastritis hasta neoplasias. También lo usan como agente cicatricial. En Colombia es usado para diarreas, prurito, gripe, flujo vaginal, hemorroides y un sinnúmero de patologías. Es una de las 10 plantas medicinales más consumidas en Perú y Bolivia y suele ser un agregado en muchas bebidas de tipo emolientes (118).

Por otro lado, hay propiedades que si tienen un nivel de estudio adecuado tales como: antioxidante por la alta composición de fenoles, se demostró que tiene

buena actividad antimicrobiana frente a *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*, especialmente por las concentraciones de trimetoxibenceno, trimetoxifenol y korberinas A y B. También se encontró que la taspina es citotóxica contra las células del melanoma. Se comprobó su actividad antiinflamatoria y su capacidad regenerativa (14).

2.2.7 Modelo animal

Para hacer un correcto estudio de la hemorragia masiva y de sus complicaciones como el shock y la coagulopatía por consumo es necesario tener un modelo animal que sea efectivo, realista y especialmente reproducible (119). Hay muchos modelos animales para estudios donde comprometen la hemodinamia por hemorragias masivas, pero equilibrar entre el realismo clínico y la reproducibilidad es un reto. Principalmente podemos dividir en dos grandes modelos, modelos de hemorragia controlada y modelos de hemorragia no controlada (120).

Los modelos de hemorragia no controlada son los que dan el mejor realismo clínico ya que simulan bien el trauma vascular y por tanto la hemorragia masiva; no obstante, tienen problemas en reproducibilidad y estandarización (119,120). Estudios de este tipo han demostrado que reanimar a un animal o persona antes de controlar la hemorragia es contraproducente ya que aumenta la pérdida de sangre, aumenta la acidosis y diluye los factores de coagulación, por lo que puede ser un buen modelo para estudios del control hemorrágico (121–123). En el trabajo de Krausz emplearon ratas con un peso de 250 hasta 380 gramos. Como anestésico se puede emplear pentobarbital sódico al 3% a una dosis de 30mg/kg, por vía intraperitoneal o ketamina (121,124). En estos estudios para simular la hemorragia por trauma se suele lesionar el bazo o una arteria importante (124).

Por otro lado, la hemorragia severa bien controlada en la experimentación, como modelos con extracción de volúmenes fijos de sangre, ofrece un mejor manejo del tratamiento, pero es clínicamente irrelevante. En los modelos de hemorragia controlada a los animales se les anestesiara con un agente inhalatorio o inyectable tipo ketamina, adicionalmente son cateterizados. Generalmente se

recurre a la heparina para mantener el catéter permeable o para reponer la propia sangre del animal en la reanimación. Este modelo es empleado cuando se pretende estudiar daños en órganos blancos por efecto de la hipotensión o cuando se quiere evaluar tratamientos para la reanimación (120).

A la hora de la experimentación donde involucra el flujo sanguíneo hay que tener en cuenta el peso corporal y que este puede ser engañoso al momento de calcular la volemia total de un mamífero. Es decir, mientras mayor masa corporal tiene un mamífero no quiere decir que el volumen sanguíneo aumente directamente proporcional a ese peso, ya que animales más pesados tienen más grasa corporal en relación a la musculatura (masa magra) por tanto tienen menos sangre para su masa corporal (119,125). Por lo que se puede decir que mientras más tamaño tiene el animal menos volumen sanguíneo tiene (125). En roedores de 400 a 450 g de peso y con una edad de 12 a 15 semanas se puede lograr un shock hemorrágico por hemorragia masiva con una extracción de 2 ml de sangre cada 3 minutos por unos 20 minutos (119). En cuanto al volumen sanguíneo total de un roedor, según Xiao Wang, se considerará 7ml/100g del peso corporal (124). Otros consideran como volumen sanguíneo total 6 ml/100g del peso corporal (121). Sin embargo, hay que tener en cuenta que el volumen total sanguíneo de una especie puede tener variaciones de un 10% (125). Hay que saber, además, que en la mayoría de animales el 50 al 60 % del volumen sanguíneo total corresponde al plasma sanguíneo (125).

Otro factor que influye en modelos de hemorragia severa es el sexo, ya que se sabe que el estrógeno tiene un efecto protector y de mejor supervivencia en la hemorragia por trauma. Además, las hembras en etapas proestro tienen una mejor respuesta inmunitaria e incluso una disminución en la lesión de tejidos inducido por traumatismo hemorrágico o quemaduras (120).

La elección del animal. *Cavia porcellus*

La elección de la especie animal tiene como propósito emular la clínica de la lesión, facilidad para evaluar la fisiología o en caso de primates para una mejor emulación de la biología evolutiva con el hombre que puede ser diferente a la hora de estudiar en roedores. Hay muchas ventajas y también desventajas a la

hora de escoger un modelo, estos pueden ser a nivel de costos, el tamaño del animal, reactivos a usar o la genética. Para hemorragias no controladas según Lomas-Niera se puede usar animales mayores que no sean primates o animales menores, principalmente roedores. Los roedores tienen la ventaja de una fácil reproducibilidad e instrumentación fácil (120).

Un buen roedor para estudios experimentales es *Cavia porcellus*. Son usados como sujetos de experimentación desde el siglo XVII. Participaron en el descubrimiento del *Mycobacterium tuberculosis* como agente de la tuberculosis, en el descubrimiento de la inmunidad adquirida en la fiebre amarilla, además que son usadas para estudios con *Trypanosoma cruzi*, leishmaniosis y otras infecciones tropicales (126–128). Actualmente también son usados en estudios de enfermedades auditivas, asma, atopias epiteliales y en enfermedades del colágeno y la vitamina C (126). Es un buen modelo animal para estudios de producción y ensayos de biomateriales, para pruebas de calidad y eficacia, así como para ensayos toxicológicos (129). Incluso fue animal de experimentación para Von Békésy, quien ganó el premio nobel por probar la mecánica auditiva en estos roedores (130).

Cavia porcellus, comúnmente llamado cuy, conejillo de indias o cobayos pertenece al phylum Cordata, clase Mammalia, orden Rodentia, familia Caviidae, dentro de la cual está el género *Cavia* (126,129).

Cavia porcellus es un roedor robusto y compacto, a diferencia de sus primos *Rattus spp.* o *Mus spp.* no tienen cola; sin embargo, comparten toda la anatomía restante con sus primos roedores (126,129). En cuanto a su pelaje hay muchas variaciones en cuanto a color, textura y tamaño. Son animales dóciles, especialmente cuando son manejados con cierta frecuencia, pero por su forma robusta hay que sujetarlos por debajo del tronco con una mano y con la otra sostener su parte trasera, con cuidado de no presionar el tórax o el abdomen (126,129).

Para ser un roedor tiene un gran tamaño, llegando a medir entre 20 y 40 cm desde la cabeza a la rabadilla y llegan a pesar entre 500 y 1000 gramos, pero se

pueden encontrar especímenes que rondan los 1500 gramos en la edad adulta(126,129). Por lo general vive en un promedio de 4 a 5 años, pero puede llegar a los 8 años. No tienen dimorfismo sexual marcado, la única diferencia es que los machos son de mayor peso que las hembras (126).

Cavia porcellus tiene la capacidad de reproducirse todo el año; sin embargo, tiene una gestación prolongada que oscila entre 59 y 72 días. Los recién nacidos de *Cavia porcellus* nacen bien desarrollados, con pelaje, dientes y garras, además de un sistema nervioso en completo funcionamiento (126). Al nacer suelen pesar 94 o 95 gramos, con capacidad de alimentarse de sólidos al cuarto o sexto día de vida, llegando a pesar a los 21 días un promedio de 248 gramos los machos y 245 gramos las hembras (129). La madurez sexual varía según diferentes factores, ya sea su sexo, el entorno o los antecedentes genéticos (131). Según sea su género, los machos jóvenes suelen alcanzarlo a los dos o tres meses de edad, cuando tienen un peso promedio de 500 gramos. Por otro lado, las hembras son sexualmente maduras al mes de edad, cuando pesan unos 300 gramos. Su máximo desarrollo ocurre a los 8 o 12 meses de edad (132). Su peso también varía según su nutrición, su raza y el número de individuos al nacer. El peso promedio de un cobayo nacido de una camada de 3 o 4 gazapos será de 85 a 95 gramos. A los 21 días suelen pesar entre 165 y 240 gramos y coincide con el destete. Los cobayos deberían incrementar su peso diario a razón de unos 2,5 a 3,5 g en los 2 primeros meses de vida, alcanzando unos 370 a 475 g. Después de los dos meses la ganancia de peso es lenta(131). A los 2 o 3 meses las hembras deberían pesar unos 400 gramos (350 a 450 gramos); por otro lado, los machos alcanzan unos 600 a 750 gramos a los 3 o 4 meses, cuyas edades y pesos que coinciden con la culminación de su madurez sexual (133). Su peso máximo lo obtienen entre los 12 o 15 meses de edad, siendo en las hembras un peso de 700 a 850 gramos y entre 950 a 1200 g para los machos (131).

El ambiente ideal para *Cavia porcellus* tiene que contar con una temperatura entre 18.5 y 23.5°C y una humedad relativa de 45 a 60%. Su ingesta de agua es de 25 ml por día, la cual puede disminuir si su dieta consta de vegetales con alto contenido de agua, como tubérculos, llegando a beber solo unos 10 a 15ml por

día. La ingesta de alimento por día es de 150 gramos (129). Los cobayos al igual que el ser humano no produce vitamina C por lo que tiene que obtenerlo de su dieta (126). Por ello, se les suele suplementar con ácido ascórbico hidrosoluble en una dosis de 15mg/kg de peso corporal cada día diluido en agua, de lo contrario darles una dieta rica en alimentos verdes, de preferencia alfalfa o repollo (129).

Su frecuencia respiratoria varía entre 69 y 104 respiraciones por minuto. En cuanto a su frecuencia cardíaca se calcula entre 150 y 400 latidos por minuto. Su temperatura medida a nivel del recto es de unos 38.5 °C (129). El volumen sanguíneo en *Cavia porcellus* ronda entre unos 40-80 ml o podemos decir que tiene 67- 92 ml por kilogramos de peso corporal, que puede variar con la edad (125). Otros autores proponen un volumen sanguíneo de 69.6 ml/kg o un volumen entre 69-75ml/kg (126,134). El mayor volumen sanguíneo podemos encontrarlo en los recién nacido y empieza a disminuir notablemente al alcanzar los 900 gramos del peso corporal (125). Ante tantas variaciones del volumen sanguíneo, Wagner y Manning recopilaron datos de trabajos previos sobre el volumen sanguíneo en relación a su peso. Todos los estudios revisados son en cobayos machos. Entre sus consultas citan a Baker and Schaefer (1969), quienes encontraron para un peso de entre 350 a 600 gramos un volumen de 7.42 ml/kg de peso. Por otro lado, Kutscher (1968) encontró un volumen sanguíneo de 5.72 ml/kg de peso en cobayos de 860 gramos. Bocci and Viti (1965) trabajaron con un peso de 505 a 602 gramos, obteniendo un volumen sanguíneo entre 6.89 y 7.81 ml por kilogramo de peso. Después de analizar estas cifras, Wagner y Manning concluyen que el volumen promedio ideal es de 6.96 ml por 100 gramos de peso del cobayo, además que el volumen sanguíneo va cayendo según aumenta la edad, siendo ligeramente constante entre los 400 a 600 gramos. A partir de los 600 gramos hay una caída constante de volumen por peso del cobayo y los mayores declives son a partir de los 900 gramos pudiendo alcanzar un 11.5% de pérdida de volumen en relación a su peso (131). Además, hay que considerar su volumen plasmático, el cual es de unos 39 ml/kg de peso corporal. Su volumen de exanguinación puede llegar a 15 o 30 ml(125).

Van a presentar una hemoglobina de 11 a 17 g/dl, un hematocrito de 30 a 50%, un conteo de eritrocitos $4-11 \times 10^6/\mu\text{l}$, un conteo de células blancas de $6-17 \times 10^3 \text{ cel}/\mu\text{l}$ y un conteo de plaquetas de $250-850 \times 10^6/\mu\text{l}$ (125). Entre los animales de experimentación el cobayo es uno de los animales que tiene gran similitud con el humano en cuanto a la agregación plaquetaria, superando a las ratas, conejos, perros y otros animales superiores. En cuanto a su coagulación también cuenta con similitud al hombre, ya que tiene un tiempo de protrombina de unos 4 minutos, además que pueden tener compartir enfermedades hematológicas (131).

Aparato vascular de *Cavia porcellus*

El aparato vascular es similar en todas las especies del orden Rodentia. Por lo que su disposición anatómica es la misma en *Ratus spp.* Como en *Cavia spp.* Tiene un corazón de disposición toraco-central, es decir en el mediastino y está cubierto por el pericardio. Este corazón cuenta con 4 cámaras cardiacas, dispuesta en dos aurículas y dos ventrículos, con sus respectivos vasos grandes. Entre las aurículas se encuentra la fosa oval, vestigio del agujero botal. A la aurícula derecha llegan las venas cavas y a la izquierda las venas pulmonares. Del ventrículo derecho surge la arteria pulmonar que junto con la arteria broncoesofágica irrigan el pulmón. Del ventrículo izquierdo surge la aorta. La aorta ascendente da surgimiento a las arterias coronaria, tanto derecha como izquierda, además de las arterias braquiocefálica y subclavia izquierda. El tronco braquiocefálico, se trifurcará, dando a las arterias carótidas comunes derecha e izquierda y una rama termina conocida como arteria subclavia derecha. (129,131). Pese a las altas similitudes, podemos distinguir algunas modificaciones anatómicas, tales como la alta colateralización de la irrigación coronaria, lo que hace difícil que presente un infarto de miocardio en comparación a otros mamíferos. Otra diferencia vascular es que la carótida interna no es la de mayor suministro al círculo arterial del cerebro sino las arterias oftálmicas internas (125).

Para acceder a sus vasos sanguíneos hay que rasurarlos, además hay que tener en cuenta que pueden estar cubiertas por tejido adiposo. El acceso vascular a nivel cervical tiene como hallazgo al timo. Que se extiende desde la mandíbula

hasta las proximidades de la apertura torácica. Se caracterizan por ser dos lóbulos bien definidos y encapsulados, con un aspecto adiposo (125).

El acceso cervical permite obtener volúmenes mayores de sangre ya que recorren en su superficie vasos de gran calibre como la vena yugular y la arteria carótida. En los cobayos la vena yugular derecha es de mayor volumen que la izquierda y se puede acceder con una aguja de 24G, obteniendo hasta 2.5 ml de sangre. Recordar que estos accesos son mediante anestesia profunda. Con la decapitación podemos obtener entre 10 a 15 ml de sangre. Otros candidatos para obtener grandes volúmenes son la vena cava craneal y la vena femoral (125).

Anestesia y eutanasia en *Cavia porcellus*

Preanestesia

Todos los animales que se someterán a la anestesia deben ser evaluados para descartar alguna patología. En roedores es importante vigilar su comportamiento, el patrón respiratorio, secreciones oculares y nasales, control del peso, inspección de orina y heces recolectadas en la jaula. Se recomienda medir la temperatura y auscultar sus pulmones y corazón, incluso pruebas bioquímicas y hemáticas según la necesidad del estudio (125).

En cuanto al ayuno, en roedores no es necesario salvo que la experimentación así lo indique. Si así es el caso no debe pasar de las 2 o 3 horas ya que estos animales presentan un metabolismo muy elevado, pudiendo llevar a una acidosis metabólica. Para el caso de cobayos se recomienda un periodo de ayuno de 2 o 3 horas para luego realizar un enjuague bucal con agua mediante una jeringa. De esta manera se disminuye el riesgo de aspiración, especialmente en procesos sin intubación endotraqueal (125).

En cuanto a la adaptación del medio ambiente, es necesario al menos un periodo de estabilización de 48 horas, ya que el transporte puede alterar la fisiología de los animales, confundiendo los valores de la investigación. Además, este periodo de aclimatación permite realizar un examen clínico, buscando anomalías que puedan interferir con el estudio (125).

Anestesia

Los procesos quirúrgicos complejos y con alto traumatismo requieren una anestesia profunda y con un buen manejo del dolor. Según “The U.S. Government Principles for the Utilization and Care of Vertebrate Animals Used in Testing, Research, and Training” (1985), the Public Health Service Policy (IV.C.1.b) (PHS, 2002), y The Animal Welfare Regulations (9CFR 2.c.) (Code of Federal Regulations, 2002) se administrará, sedantes, analgésicos y anestésicos según sea el caso, donde el espécimen pasará por momentos de angustia y/o sufrimiento, siendo una obligación ética y científica (125).

Para experimentación con cobayos se buscaron diferentes anestésicos, tanto inhalatorios como endovenosos. Se empleo éter, metoxiflurano y halotano; sin embargo, tenían efectos no deseados. En cobayos el pentobarbital tiene efectos impredecibles pese a que se sigan dosificaciones estandarizadas a su peso. Kiinzel (1970) uso una combinación de halotano y óxido nitros con buenos resultados. Otro medicamento con buenos resultados es el clorhidrato de ketamina; Weisbroth y Fudens (1972) administraron 44 mg/kg por vía intramuscular, obteniendo una eliminación del dolor por unos 25 minutos. No se recomienda el citrato de fentanilo ya que causa lesiones graves en la zona de inoculación, incluso con pérdida del miembro (131).

Según el S.E.A de la Universidad de Salamanca tenemos cuatros vías de anestesia en cobayos con peso mayor de 350 gramos, intramuscular (IM), intraperitoneal (IP), subcutánea (SC) e intravenoso (IV). Para la vía IM se prefiere el musculo posterior del muslo y se empleara una aguja de 25G x 5/8”. Para la vía IP se recurrirá a la línea lateral de la cavidad abdominal y se usará una aguja de 23 x 1”. Para la vía SC se realizará un pellizco en la piel del cuello y se infundirá con una aguja de 23 G x 1”. Finalmente, para la vía IV, se buscará la vena femoral o la vena safena y se usará una aguja de 30 G x 1/2”. Hay que tener en cuenta que estos medios de inoculación tienen una máxima de tolerancia, siendo en la vía intraperitoneal 1ml/kg el volumen máximo que se puede administrar en un periodo corto. Para la vía intramuscular será un volumen máximo de 0.05ml/kg/lugar. Si se pone en varios puntos musculares podríamos causar cojeras graves (135).

En cobayos se prefiere usar la ketamina asociado a algún analgésico y y/o sedante, como Ketamina/medetomidina o Ketamina/Xilacina (132). El Pentobarbital también es una opción en anestesia, pero tiene efectos impredecibles incluso con dosis muy pequeñas, su dosis recomendada es de 15 a 35mg/kg por vía IP, dando una duración de 2 horas, pero sin analgesia. (132,133,135). La Ketamina/Xilacina es la más recomendada, su dosis promedio es de 40/5 miligramos por kilogramo, siendo su vía preferida en cobayos la IP, proporcionándonos una anestesia de 20 a 60 minutos (135,136). Otros autores indican que la dosis de ketamina puede ir desde 25 a 80mg/kg y la dosis de Xilacina entre 0.15 y 13mg/kg, además puede usarse tanto por vía IM e IP (132). Hay que tener en cuenta que a dosis bajas (22 mg/kg), la ketamina da solo efectos sedantes mas no proporciona analgesia ni relajación muscular adecuada (136).

La ketamina es un antagonista del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA), así como la tiletamina. Es conocida que la ketamina provoca estados catatónicos o disociativos, además de analgesia, amnesia, inmovilidad y desconexión con el entorno. Sin embargo, los ojos permanecen abiertos y tienen contracciones con hipertoniá, también se presenta movimientos musculares gruesos durante la cirugía. Una ventaja es que el animal mantiene sus reflejos faríngeos, así como la respiración espontanea. Puede ocurrir laringoespasma durante la intubación, pero es fácilmente manejable usando anestésicos tópicos como lidocaína (125).

Lo que muchas veces crea angustia a los cirujanos es el hecho que los reflejos oculares y faríngeos se mantienen y hace difícil el monitoreo clásico de signos físicos, a diferencia de otros anestésicos. La ketamina tiene analgesia adecuada, pero puede potenciarse cuando se asocia con un agonista alfa 2 como la xilacina, otra ventaja de esta asociación es que prolonga el lapso anestésico (125).

Eutanasia

Para la eutanasia de cobayos podemos usar barbitúricos, anestésicos de tipo inhalatorios, dióxido de carbono y la irradiación con microondas. No se acepta la congelación rápida o en casos de fetos la colocación de un fijador sin anestesia previa. También se puede realizar la eutanasia mediante exanguinación. Podemos provocar una exanguinación por punción cardíaca, sección de la aorta abdominal, sección de la vena cava, sección de la arteria axilar, arteria femoral u otro vaso de gran calibre o la simple decapitación (125).

Para *Cavia porcellus*, se prefiere la sobredosis de algún anestésico inyectable; siendo el pentobarbital sódico (200 – 400 mg/kg) el agente de elección; esto puede administrarse por vía intraperitoneal, intrapulmonar o intracardiaca. Recordar que este método es de uso exclusivo cuando el animal está bajo anestesia, nunca debe usarse sin una anestesia adecuada, debido a que ocasiona parálisis respiratoria. No se recomienda la dislocación cervical en cobayos, ya que cuentan con un cuello corto y robusto (132).

Evaluación del posible daño histológico por el agente hemostático

La evaluación histológica se fija con formalina al 10% por 24 a 48 horas. Luego se embeben en parafina para ser seccionadas a razón de 3 µm. Se tiñen con eosina y hematoxilina y reporta el daño hístico con fotografías (119).

CAPITULO III

METODOLOGIA

3.1 Ámbito

Instalaciones del laboratorio de la facultad de medicina de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Perú. Registrando un total de 27 cobayos sometidos a microcirugía para probar hemostático en cuatro grupos de investigación.

3.2 Población

a) Población diana: la población diana fueron los animales del centro de crianza del “Centro de producción e investigación Kotosh” de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán.

b) Población accesible: la población accesible fue la población de animales menores del “Centro de producción e investigación Kotosh” de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán.

c) Población elegible: la población elegible fue los cobayos del “Centro de producción e investigación Kotosh” de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán, que cumplan con los criterios de selección que son los mencionados a continuación.

d) Unidad de análisis: cobayo en quien se indujo la hemorragia a través de un trauma vascular y posteriormente se evaluó la capacidad hemostática de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*, tras su aplicación.

- **criterios de inclusión**

- Cobayo del género y especie *Cavia porcellus*.
- Cobayo de la raza Perú.
- Cobayo que haya pasado por un control de sanidad
- Peso y talla, de 400g -600g y de 25-35 cm a más respectivamente.
- Cobayos machos
- Edad entre 2-4 meses
- Tamaño mínimo del vaso: 1 mm

- **criterios de exclusión**

- Cobayos con algún signo de enfermedad.

- **Criterios de eliminación**

- Cobayos que durante el estudio presente algún signo de enfermedad.

- Cobayos que mueran durante el estudio sin relación a la intervención quirúrgica.

3.3 Muestra y muestreo

3.3.1 Muestra

Se tomó el número de población como el mismo para la muestra debido a la limitación del número de animales, para no evadir la ética en animales de experimentación.

El tamaño de muestra fue calculado en base al diseño de investigación (diseño completamente aleatorizado), donde se realizó 6 repeticiones por cada uno de los cuatro grupos (un grupo control y tres grupos de tratamiento), teniendo como resultado 24 cobayos.

Para el piloto, se necesitó el 10% de la muestra elegida, es decir 3 cuyes como número entero.

Entonces, la muestra considerada para el piloto y la experimentación fue 27 cobayos raza Perú, con un peso mínimo de 400g y 2 meses de edad respectivamente.

3.3.2 Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia. Para la asignación a los grupos de experimentación y al grupo control, a cada animal se le asignó aleatoriamente al grupo de estudio, utilizando el método de aleatorización simple, usando el EPIDAT 3.1 para la numeración.

Además, se realizó un enmascaramiento simple, ya que solo los investigadores que participaron durante el estudio, supieron qué animal perteneció a qué grupo.

3.4 Nivel y tipo de estudio

La investigación fue clasificada dentro del nivel aplicativo debido a que tuvo como principal objetivo la evaluación del efecto hemostático de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* en trauma vascular inducido en *Cavia porcellus*. Además, según la manipulación de la variable fue un diseño experimental in vivo porque se manipuló y modificó la variable independiente para evaluar resultados sobre la variable dependiente. Es decir, se manipuló la variable independiente de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* para evaluar el resultado de su poder hemostático sobre la variable dependiente de hemostasia, la cual será inducida por trauma vascular.

Según la relación entre las variables, fue analítico de intervención porque de acuerdo a una manipulación de la variable, se obtendrá un efecto.

Según la orientación del estudio, fue prospectivo puesto que se orienta hacia el futuro en busca el descubrimiento.

Según el número de mediciones fue transversal porque se realizará la medición de la variable dependiente en un determinado momento del estudio.

Por último, según el número de grupos, fue una investigación de cuatro grupos, tres grupos de tratamiento y un grupo control.

3.5 Diseño de la Investigación

Fue un diseño completamente aleatorizado (DCA) porque se trabajó con tres grupos de tratamiento (tres dosis diferentes de tratamiento con la combinación de *Croton lechleri* y pectina) y un grupo control. Cada uno de los grupos tuvo 6 repeticiones. (José Calzada Benza. Metodología estadística para la investigación. 5ta edición).

Modelo

Observaciones	REPETICIONES					
	1°	2°	3°	4°	5°	6°
Control/testigo						
Dosis sub terapéutica						
Dosis terapéutica						
Dosis supra terapéutica						

3.6 Métodos, técnicas e instrumento

3.6.1 Método

Síntesis de observación.

3.6.2 Técnica

Observación directa. Se revisaron las fichas del criadero para la obtención de la población elegible de cobayos, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Para la medición del tiempo de hemostasia, se utilizó la observación y un cronómetro para contabilizar los segundos y/o minutos que tardaba en detener la hemorragia, según el tratamiento usado. Para el porcentaje de pérdida sanguínea se utilizó una jeringa para medir la cantidad de sangre perdida y luego compararla con el volumen del cobayo para obtener el porcentaje de pérdida. Para la revisión de daño histológico también se utilizó la observación directa al microscopio, por parte del médico patólogo.

3.6.3 Instrumento

Ficha de recolección de datos (anexo N° 2).

3.7 Validación y confiabilidad del instrumento

3.7.1 Validación

Se construyó un instrumento de recolección de datos que fue validado por 4 expertos (validez interna) obteniendo un puntaje de 98% (anexo N°10). El instrumento contiene: datos anatómicos del animal de experimentación y datos de la experimentación como son: desarrollo de la hemorragia masiva, tiempo de capacidad hemostática, pérdida sanguínea post tratamiento, nivel de adherencia, daño histológico y tamaño de la herida.

3.7.2 Confiabilidad

Se realizó una evaluación laboratorial directa y microscópica con el agente hemostático planteado. A la observación directa se evidenció una especie de masilla elástica y compacta y las láminas al microscopio mostraron aglutinación de glóbulos rojos. Además, se realizó una Prueba Piloto, antes de iniciar el estudio, a 3 cobayos (10% de la muestra), que no formaron parte de la muestra definitiva, pero con características parecidas a la muestra estudiada.

3.8 Procedimiento

3.8.1 Obtención del látex de *Croton lechleri*

El látex de *Croton Lechleri* se obtuvo directamente del árbol *Croton lechleri*, ubicado en una finca en la ciudad de Tarapoto. El látex paso por un proceso de deshidratación.

3.8.2 Obtención de la pectina

La pectina se obtuvo de una distribuidora de productos alimentarios de la ciudad de Huánuco.

3.8.3 Materiales

Material biológico: 27 cobayos del género y especie, *Cavia porcellus*

Material quirúrgico

- Portaagujas de titanio Rhoton®

- Portaagujas: 5 pulg. (13 cm)
- Fórceps: 7 pulg. (17,5 cm)
- Tying Fórceps
- Bisturís y porta bisturí
- Pinzas rectas y curvas para microcirugía
- Tijeras quirúrgicas de microcirugía Castroviejo (dimeda 09.260.18 Germany)
- Jeringas y agujas de diferentes calibres

Material de campo

- Anestésico y analgésico: Ketamina y xilacina
- Pentobarbital sódico
- Solución de suero fisiológico
- Guantes quirúrgicos
- Campos estériles quirúrgicos
- Jeringas de diferentes calibres
- Cánulas intravenosas
- Alcohol
- Algodón
- Gasas
- Hisopos
- Riñonera
- Estetoscopio

Material de laboratorio

- Estereoscopio: marca Machine MC75T
- Mesa quirúrgica para cobayos (elaborado por los autores)
- Rasuradora eléctrica.
- Regla micrométrica

3.8.4 Procedimiento quirúrgico

Todos los animales fueron pesados y anestesiados con ketamina (50 mg/kg) y xilacina (5 mg/kg) con dosis guiadas según las recomendaciones de manejo animal en experimentación de la OMS en diferentes guías (125,132). Luego se prosiguió con el rasurado según el texto Acland's Practice Manual for Microvascular Surgery (137). Los cobayos una vez anestesiados y rasurados fueron ubicados en la plataforma de disección en posición Trendelenburg. Se prosiguió con una incisión desde la sínfisis mandibular hasta la horquilla esternal, subsecuentemente se usó separadores para mejorar la visión del campo quirúrgico. Una vez hecha la incisión se prosiguió a limpiar y quitar tejido con el fin de aislar y limpiar la carótida. Una vez despejado el vaso de interés se media y preparaba para su disección transversal. Para dicho propósito se pasaba por debajo de la carótida un hilo quirúrgico de seda, el cual permitía traccionar el vaso. Una vez llegado a ello, se seccionaba la carótida del animal, provocando una hemorragia masiva y a chorro.

3.8.5 Ensayo de tratamiento

Datos previos importantes:

- **Volumen sanguíneo de un cobayo:** 69.6 ml/kg
- **Hemorragia masiva:** 1,5ml/0,5kg/min en > 20 minutos = 0, 75ml/min en más de 20 minutos (el valor varía de acuerdo al peso del cobayo).

Para medir la dosis efectiva del agente hemostático, se indujo trauma vascular carotideo y provocó hemorragia masiva calculada en los parámetros mencionados. En el grupo control, se controló la hemorragia masiva mediante gasas sin presión y los tres grupos de tratamiento de dosis sub terapéutica, dosis terapéutica y dosis supra terapéutica (elegidas por un piloto previo). Se realizó seis repeticiones por cada grupo de investigación para determinar la efectividad de cada método y dosis.

Para evaluar la capacidad hemostática del agente se sometió a hemorragia masiva comentada anteriormente, la cual normalmente se tras un trauma vascular de un gran vaso como la carótida del animal, ya que al ser lesionado

este, produce una hemorragia que solo puede ser detenida por una intervención quirúrgica o el uso de un agente hemostático. Entonces, el trauma vascular y la evaluación de la hemorragia masiva se realizó en los cuatro grupos. Por cada animal sometido, si después de un minuto se recolectó 0,75ml (por método directo, es decir: pesando gasas, donde 1g=1ml o con jeringa milimetrada) (valor de pérdida de sangre, equivalente a hemorragia masiva en un cobayo), se evidenció que el cobayo entró a hemorragia masiva, se aplicó gasas sin presión en el grupo control y el agente en dosis sub terapéutica, terapéutica y supra terapéutica en los tres grupos de tratamiento y se tuvo en cuenta que un buen agente hemostático detiene la hemorragia en menos de 2 minutos y si es en más de 2 minutos, no lo es. Las gasas no pudieron detener la hemorragia en menos de 2 minutos, y al comprarlas con las dosis del agente, éste mejoró el tiempo de detención de la hemorragia y se comprobó su buena capacidad hemostática. Cada uno de los cobayos de cada grupo fue evaluado por 20 minutos adicionales para evaluar la permanencia del efecto hemostático y la sobrevida del animal.

Para describir el nivel de adherencia del hemostático después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de *Croton Lechleri*, se utilizó una escala de adherencia del 1 al 5, observando las características del desprendimiento, la elasticidad del tejido y el movimiento de la cabeza y cuello, marcando en la ficha de recolección de datos, el número correspondiente a las características observadas.

Para evidenciar la posible lesión histológica después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*, se realizó una extracción de una pequeña fracción de 3x3cm del vaso sometido a trauma vascular, el cual se puso en un frasco con formol para su conservación. Posteriormente, se envió a un especialista anatomopatólogo quien evaluó si existe o no daño tisular y su tipo.

El animal recibió eutanasia de acuerdo a la especie, en este caso mediante barbitúricos, antes de la recuperación de la anestesia, es decir muerte sin dolor ni sufrimiento y por último fueron eliminados por enterramiento.

3.9 Tabulación y análisis de datos

3.9.1 Estadística descriptiva

- Medida de tendencia central (MTC)
- Medidas de dispersión (MD)
- Medidas de posición (MP)
- Gráficos

Variables dependientes

- **Tiempo de capacidad hemostática de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*** (tiempo en minutos y segundos)

Tipo de variable: cuantitativa continua (no paramétrica)

Tipo de prueba:

- **Mediana (MTC):** valor central de una secuencia ordenada de tiempos de hemostasia.
- **Intervalo intercuartil (MD):** la resta entre el penúltimo y el primer cuartil de la distribución de tiempos de hemostasia.

- **Nivel de fuerza de adherencia del hemostásico**

Tipo de variable: cualitativa-ordinal-politómica

Tipo de prueba

- **Moda (MTC):** nivel de fuerza de adherencia más repetido entre los resultados.

- **Daño histológico**

Tipo de variable: cualitativa-nominal-dicotómica.

Tipo de prueba:

- **Moda:** daño histológico (ninguno, leve, moderado, severo) más repetido entre los resultados.

- ❖ **Pérdida sanguínea post tratamiento (porcentaje)**

Tipo de variable: cuantitativa discreta (paramétrica)

Tipo de prueba

- **Media (MTC):** promedio de los de tamaños de porcentajes de pérdida sanguínea = suma de todos los porcentajes/ número total de porcentajes de pérdida sanguínea (27).
- **Desviación estándar (MD):** para estudiar la distribución o dispersión de los datos (porcentajes de pérdida sanguínea) con respecto a la media.

Variables independientes

➤ **Dosis de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri***

Tipo de variable: cualitativa-ordinal-politómica

Tipo de prueba:

- **proporción (MTC)**

Dosis control: número de cobayos que hicieron hemostasia en 2 minutos o menos con dosis control (0 g) / número total de cobayos que recibieron la dosis control (0g)

Dosis 1: número de cobayos que hicieron hemostasia en 2 minutos o menos con dosis 1 / número total de cobayos que recibieron la dosis 1

Dosis 2: número de cobayos que hicieron hemostasia en 2 minutos o menos con dosis 2/ número total de cobayos que recibieron la dosis 2

Dosis 3: número de cobayos que hicieron hemostasia en 2 minutos o menos con dosis 3/ número total de cobayos que recibieron la dosis 3.

➤ **Tamaño de herida quirúrgica**

Tipo de variable: cuantitativa continua (no paramétrico)

Tipo de prueba

- **Mediana (MTC):** valor central de una secuencia ordenada de tamaños de las heridas quirúrgicas.
- **Intervalo intercuartil (MD):** la resta entre el penúltimo y el primer cuartil de la distribución de tamaños de heridas quirúrgicas.

Variables Intervinientes

➤ **Edad del cobayo**

Tipo de variable: cuantitativa discreta (paramétrica)

Tipo de prueba

- **Media (MTC):** promedio de los tiempos de las edades de los cobayos = suma de todas las edades / número total de tiempos de hemostasia (24).
- **Desviación estándar (MD):** para estudiar la distribución o dispersión de los datos (edades de cobayos) con respecto a la media.

➤ **Peso del cobayo**

Tipo de variable: cuantitativa discreta (paramétrico)

Tipo de prueba:

- **Media (MTC):** promedio de los pesos de los cobayos= suma de todos los pesos de los cobayos/ número total de cobayos (24).
- **Desviación estándar (MD):** para estudiar la distribución o dispersión de los datos (pesos de los cobayos) con respecto a la media.

➤ **Tamaño del cobayo**

Tipo de variable: cuantitativa continua (paramétrico)

Tipo de prueba:

- **Media (MTC):** promedio de los pesos de los cobayos= suma de todos los tamaños de los cobayos/ número total de cobayos (24).
- **Desviación estándar (MD):** para estudiar la distribución o dispersión de los datos (tamaños de los cobayos) con respecto a la media.

❖ **Volumen sanguíneo**

Tipo de variable: cuantitativa continua (paramétrica)

Tipo de prueba:

- **Media (MTC):** promedio de los volúmenes sanguíneos = suma de todos los volúmenes / número total de volúmenes sanguíneos (27).
- **Desviación estándar (MD):** para estudiar la distribución o dispersión de los datos (volúmenes sanguíneos) con respecto a la media.

➤ **Calibre del vaso sanguíneo**

Tipo de variable: cuantitativa continua (no paramétrica)

Tipo de prueba

- **Mediana (MTC):** valor central de una secuencia ordenada de calibres de los vasos.
- **Intervalo intercuartil (MD):** la resta entre el penúltimo y el primer cuartil de la distribución de los calibres de los vasos.

➤ **Hemorragia masiva**

Tipo de variable: cualitativa-dicotómica

Tipo de prueba

Proporción (MTC): número de cobayos que hicieron hemorragia masiva / número total de cobayos.

3.9.2 Estadística Inferencial- Análisis bivariado

- **Tiempo de capacidad hemostática y dosis de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri***

Variable dependiente cuantitativo continua y la variable independiente, cualitativa ordinal politómica, entonces, se usó, la prueba de H de Kruscal Wallis, al haber sido una variable cuantitativa No Paramétrica

- **Fuerza de adherencia del hemostático y dosis de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri***

Varibale dependiente cualitativa ordinal politómica y variable independiente, cualitativa ordinal politómica, se usó para el análisis estadístico, la prueba de Chi-cuadrado.

- **Pérdida sanguínea postratamiento y dosis de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri***

Variable dependiente cuantitativa paramétrica y variables independiente cualitativa politómica, se usó la prueba de ANOVA.

- **Daño histológico y dosis de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri***

Variable dependiente cualitativa nominal dicotómica y variable independiente cualitativa ordinal politómica, se usó la prueba de Chi-cuadrado.

- **Tiempo de capacidad hemostática y el tamaño de la herida**

Variable dependiente cuantitativa no paramétrica y variable independiente que fue cuantitativa no paramétrica se utilizó la correlación de Spearman.

- **Pérdida sanguínea postratamiento y el tamaño de la herida quirúrgica**

Variable dependiente cuantitativa paramétrica y variable independiente que fue cuantitativa no paramétrica se utilizó la correlación de Spearman.

- **Nivel de adherencia y el tamaño de la herida quirúrgica**

Variable dependiente ordinal politómica y la variable independiente que fue cuantitativa no paramétrica, se utilizó la H de Kruskal Walis.

- **Daño histológico y tamaño de la herida quirúrgica**

Variable nominal dicotómica y variable cuantitativa no paramétrica, se utilizó la prueba de U de Man Whitney.

3.10 ASPECTOS ETICOS

El trabajo de investigación fue aceptado por el comité de ética de la Universidad Nacional Hermilio Valdizan, bajo el **OFICIO VIRTUAL N° 32|2022-CE-FM/UNHEVAL**.

Cumpléndose con los ítems estipulados en la Guía de aplicación básica a proyectos relacionados con animales de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, tomado como referencia (Anexo 3) (138).

CAPITULO IV

RESULTADOS

Se intervino microquirúrgicamente a 24 cobayos (*Cavia porcellus*) divididos en cuatro grupos (grupo control, dosis sub terapéutica, dosis terapéutica y dosis supra terapéutica), cada uno con 6 cobayos.

El promedio de edad fue de 79.08 días, del tamaño fue 26.18cm, del peso fue 539.54g; además, la volemia promedio fue 37.64ml y finalmente, el promedio del calibre de la arteria carótida fue de 1.05mm. Los valores promedios para cada grupo intervenido en base a las características del animal de experimentación se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Características del animal de experimentación según grupos de investigación

Características	Media \pm DS
Edad del cobayo	
Control	78.33 \pm 11.25
Sub terapéutico	79.16 \pm 12.01
Terapéutico	78.00 \pm 11.22
Supra terapéutico	80.83 \pm 10.221
Tamaño del cobayo	
Control	25.95 \pm 1.05
Sub terapéutico	26.08 \pm 0.72
Terapéutico	26.55 \pm 0.62
Supra terapéutico	26.15 \pm 1.07
Peso del cobayo	
Control	540.33 \pm 56.0
Sub terapéutico	535.33 \pm 45.01
Terapéutico	548.50 \pm 59.7
Supra terapéutico	534.00 \pm 36. 13
Volumen del cobayo	
Control	37.58 \pm 3.90
Sub terapéutico	37.70 \pm 4.00
Terapéutico	38.14 \pm 4.15
Supra terapéutico	37.12 \pm 2.50
Tamaño del vaso (Mediana \pm IIC)	
Control	1 \pm 0.04
Sub terapéutico	1 \pm 0.08
Terapéutico	1.1 \pm 0.13
Supra terapéutico	1 \pm 0.05

El resultado del desarrollo de hemorragia masiva fue que todos los cobayos realizaron una hemorragia masiva, es decir perdieron en promedio unos 69.6 ml/min de sangre. Además, el tamaño de herida quirúrgica tuvo una mediana de 6.5 centímetros, la cual fue medida verticalmente desde la sínfisis mandibular hasta la horquilla esternal.

Los resultados obtenidos en la experimentación en relación al tiempo de la capacidad hemostática fue que: el grupo control tuvo el mayor tiempo de capacidad hemostática, con una mediana de 131.5 segundos. Según el incremento de la dosis el tiempo de la capacidad hemostática fue disminuyendo, siendo para el grupo de dosis sub terapéutica, una mediana de 57 segundos; para el grupo de dosis terapéutica, una mediana de 63 segundos y finalmente, para la dosis supra terapéutica, una mediana de 52 segundos. Las tres dosis de tratamiento usadas, detuvieron la hemorragia en menos de 2 minutos (120 segundos) y mantuvieron vivo al cobayo por 20 minutos adicionales, probando así su capacidad hemostática, su capacidad de supervivencia y cumpliendo con el criterio de un hemostático eficaz. Sin embargo, la dosis control solo demostró una capacidad hemostática en 3 de 6 cobayos, siendo el mayor tiempo de hemostasia, 163 segundos, no cumpliendo con el criterio de un buen agente hemostático.

En cuanto al porcentaje de pérdida sanguínea post tratamiento, los resultados fueron para el grupo control una pérdida promedio del 37% de su volemia, para el grupo sub terapéutico se obtuvo un 26%, con respecto al grupo terapéutico se estimó un 31%; finalmente, en cuanto al grupo supra terapéutica la perdida sanguínea fue de 18%. Estas características se presentan por cada grupo de experimentación, al igual que los detalles de desviación estándar e intervalo intercuartil, en la tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas del animal de experimentación según grupo de investigación

Características	Media + DS	Mediana +IC
Tamaño de herida quirúrgica		
Control	-	6.5±0.73
Sub terapéutico	-	6.5±0.73
Terapéutico	-	6.5±0
Supra terapéutico	-	6.4±0.43
Pérdida sanguínea post tratamiento		
Control	0.37±0.13	-
Sub terapéutico	0.26±0.06	-
Terapéutico	0.31±0.09	-
Supra terapéutico	0.18±0.09	-
Tiempo de capacidad hemostática por grupos de investigación		
Control	-	131.5±59
Sub terapéutico	-	57±41.25
Terapéutico	-	63±23.25
Supra terapéutico	-	52±13

Por otro lado, el nivel de adherencia del hemostático según la dosis de tratamiento fue: para el grupo control 50% fueron un nivel 3 de adherencia; 30% fueron un nivel 2 de adherencia y 20% un nivel 1 de adherencia. La moda del nivel de adherencia de las tres dosis de tratamiento fue un nivel de adherencia 3. En los grupos sub terapéutico, terapéutico y supra terapéutico el 80% en cada uno, tuvo una adherencia de nivel 3 y el 20% un nivel de adherencia de 4. Los niveles de adherencia se presentan por cada grupo de experimentación, al igual que las frecuencias y porcentajes, en la tabla 3.

Tabla 3. Nivel de adherencia del hemostático según grupos de investigación

Características	Frecuencia					Porcentaje						
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
Nivel de adherencia												
Control	-	1	2	3	-	-	-	0.2	0.3	0.5	-	-
Sub terapéutico	-	-	-	5	1	-	-	-	-	0.8	0.2	-
Terapéutico	-	-	-	5	1	-	-	-	-	0.8	0.2	-
Supra terapéutico	-	-	-	5	1	-	-	-	-	0.8	0.2	-
Total general				24						100%		

En cuanto al daño histológico ninguna muestra de tejido obtenida tras la aplicación del hemostático tuvo lesión histológica.

El análisis bivariado de la dosis y el tiempo de hemostasia resultó significativo con una $P = 0.03$. Se realizó una corrección de Bonferroni para evaluar la relación entre el tiempo de hemostasia y los versus de control con cada una de las dosis. El análisis resultó significativo para el versus de control y dosis sub terapéutica, con una $P = 0.04$; para el control y la dosis terapéutica con una $P = 0.03$ y para el versus de control y dosis supra terapéutica, con una $P = 0.02$.

Por otro lado, el análisis bivariado de la dosis y el porcentaje de pérdida sanguínea tuvo una $P = 0.02$, siendo ésta significativa. Con respecto a este último, se compararon las tres dosis y el control en relación al porcentaje de pérdida sanguínea, dando como resultado que las primeras dos comparaciones entre el control y la dosis sub terapéutica y terapéutica, respectivamente, fueron

no significativas y la comparación de la dosis supra terapéutica sobre el control resultó significativa, con una P = 0.016.

Tabla 4. Análisis Bivariado (n=24)

Características	Tiempo de hemostasia	P	porcentaje de pérdida sanguínea	P
	mediana + IIC		media +DS	
Dosis				
Control	131.50 ± 59		0.36 + 0.13	
Sub terapéutica	57 ± 41.25		0.26 + 0.06	
Terapéutica	63 ± 23.25	0.03*	0.31 + 0.09	0.02***
Supra terapéutica	52 ± 13		0.18 + 0.09	
Control vs sub terapéutica		0.04#		0.1°
Control vs terapéutica		0.03#		0.42°
Control vs supra terapéutica		0.02#		0.016°
Tamaño de herida quirúrgica	Rho=0.05	0.84**	Rho=0.16	0.46**
Edad Cobayo	Rho=0.44	0.33**	Rho=0.12	0.57****
Peso cobayo	Rho=0.39	0.57**	Rho=0.009	0.97****
Tamaño cobayo	Rho= -0.03	0.876**	Rho=0.17	0.44****
Tamaño vaso	Rho= -0.11	0.604**	Rho=0.44	0.31**
Volumen cobayo	Rho= 0.39	0.57**	Rho=-0.02	0.93****
Hemorragia masiva	0	0	0	0

* H de Kruscal Walis

#U de Mann-Whitney

°T de Student

** Correlación de Spearman

*** ANOVA

**** Correlación de Pearson

El tamaño de herida quirúrgica resultó no significativo en relación al tiempo de capacidad hemostásica, con un $Rho=0.045$ y una $P=0.84$. También resultó no significativo la relación del tamaño de la herida quirúrgica y el porcentaje de pérdida sanguínea, con un $Rho= 0.16$ y una $P=0.46$. Entre el nivel de adherencia y el tamaño de la herida, resultó una asociación no significativa con una $P=0.419$. En relación a las variables intervinientes, no resultaron significativas, por lo que no tuvieron relevancia en cuanto al proceso de experimentación porque no ejercieron ningún cambio importante.

CAPITULO V

DISCUSION

La necesidad del agente hemostático ideal ha llevado a explorar diferentes sustancias. Entre las sustancias propuestas que mejor compatibilidad histológica y con buena capacidad hemostática están los hidrocoloides como el colágeno o la pectina. La pectina tiene diferentes estudios que lo avalan como buen biomaterial, incluso con propiedades regenerativas, como refiere Munarin F. y colaboradores (12). Un buen agente hemostático no solo tiene que detener el sangrado, sino que tiene que dar cabida a una buena maduración de la herida, completando así la cicatrización. Un buen cicatrizante según la fitoquímica es el látex de *Croton lechleri*, el cual siempre fue usado en heridas superficiales por su actividad cicatricial, antibacteriana y antiinflamatoria, pero nunca como agente hemostático (15). En este contexto reportamos resultados de relevancia, en base a un estudio de microcirugía experimental en cobayos aplicando una combinación de pectina con el látex de *C. lechleri*, que puede tener semejanzas con otros estudios en modelos animales para probar nuevos agentes hemostáticos.

Se encontró asociación entre la dosis aplicada del agente hemostático propuesto con una reducción del tiempo de hemostasia. Este resultado es similar al trabajo realizado por Chen W. y col. en el 2020, donde asociaron pectina con celulosa (139). En dicho trabajo controlaron la hemorragia por 3 minutos a diferencia del presente trabajo que se controló por 2 minutos, sin embargo, en ambos trabajos se pudo apreciar una formación de coagulo más rápido con la aplicación del agente hemostático que las gasas convencionales. El mecanismo probable para acelerar la coagulación quizás radica en múltiples factores. Entre ellas la absorción del ultrafiltrado por parte de la pectina y de esa manera concentrar los cuerpos formes de la sangre. Además, que los hidrocoloides poliméricos pueden servir de andamios a manera de fibrina (140). El látex de *C. lechleri* por otro lado tiene la capacidad de aglutinar los hematíes por sí misma, observables al microscopio óptico. A la observación directa forma con la sangre una especie de masa arcillosa. Dichas cualidades fueron observadas en nuestro estudio piloto en una fase *in vitro*. Esta capacidad del *C. lechleri* para solidificar la sangre ha sido muy empleado en el control de hemorragias pequeñas como las

odontológicas, tanto en humanos como animales. Ejemplo de ello son los trabajos realizados en el 2021 por Correa-Olaya, donde probaron los efectos del *Croton lechleri* en pulpectomías realizadas en *Oryctolagus cuniculus*. Similar a ello Martel y Buitrón demostró eficacia hemostática en extracciones dentales en pacientes humanos (57,141,142).

Sutar y Bangde realizaron un estudio *in vitro* sobre la combinación de pectina y alginato con adición de *Croton oblongifolius*. Donde estandarizaron si tiempo de coagulación en 10 minutos y luego de ese tiempo se evaluó los glóbulos rojos mediante espectroscopia UV y medido a través de la absorbancia. Las muestras que tenido el *Croton oblongifolius* ha tenido una absorbancia baja por lo que la formación del coagulo fue más rápido en comparación a las muestras sin *Croton oblongifolius* (48). Salatino refiere que esta capacidad hemostática proporciona por las diferentes especies de *Croton* se debe principalmente a sus taninos, estos taninos tienen la capacidad de unirse a las proteínas, formando complejos proteicos de alto peso molecular (116).

Se encontró asociación entre la dosis del agente hemostático y un mejor nivel de adherencia frente a las gazas, las cuales fueron inferior en dicha adherencia. Otros estudios corroboran este hallazgo, tales como los realizados por Pusateri, donde evaluaron el nivel de adherencia del quitosano, un hidrocólido similar a la pectina, en este estudio usaron una escala del 1 al 5 similar a la escala presentada en este trabajo. Siendo así, el grupo de gazas tubo una menor adherencia (2.0 ± 0.2 ; $p=0.03$) en comparación al quitosano (3.4 ± 0.4) (110). En nuestro caso la combinación de pectina y látex de *C. lechleri* tuvo una adherencia similar en los tres grupos terapéuticos, eso quiere decir que las dosis menores de la combinación de pectina y látex de *C. lechleri* tienen una adherencia tan buena como las dosis más altas.

Otro estudio sobre quitosano (apósitos HemCon) fue realizado en el ejército de los Estados Unidos por Wedmore y col., donde demostró una buena adherencia en la mayoría de casos (143). Otra manera de evaluar la adherencia es mediante el impedimento de fugas ya sea sangre u otro fluido; por ejemplo, Chiara explica en una revisión sistemática la eficacia de diferentes apósitos, muchos de los cuales son polímeros como la pectina. Estos son empleados para evitar fugas

sanguíneas, bilis o incluso fugas de aire (144). En nuestro estudio, en los 20 minutos de control de supervivencia, vimos refluir la sangre en los controles, demostrando que no hubo una buena adherencia de las gasas, en cuanto a los grupos con el hemostático propuesto hubo un par de caso donde se abombo a manera de cúpula la sangre, pero la combinación de pectina y látex la contuvo inmediatamente, demostrando una buena adherencia. En un estudio comparativo de varios agentes hemostáticos realizado en el 2021 por Landers y Townsend, observaron por 30 minutos a los animales postratamiento, de dicha inspección hallaron que el quitosano de la marca ChitoGauze tuvo un resangrado intermedio (42%), siendo superior a NuStat Tactical (58 %) y Kerlix (58 %) pero inferior a Combat Gauze (25 %).

Se ha demostrado que la falta de entrenamiento en el uso de estos agentes hemostáticos es un factor negativo para una adecuada adherencia. Esta situación lo describe Spotnitz en su revisión sistemática sobre hemostáticos, sellantes y adhesivos (145). En nuestro caso la adherencia obtenida es adecuada, pero creemos que se puede mejorar, ya que en nuestro estudio obviamos mecanismos importantes como la presión sobre el sangrado luego de verter el agente hemostático; este hecho fue con el propósito de medir la adherencia intrínseca del producto propuesto sin intervención de otras mecánicas indirectas. Spotnitz indica, además, que muchas veces se llega a catalogar a un agente hemostático con mala adherencia porque no se aplica la presión conjunta al agente hemostático (145).

En cuanto a la asociación de la dosis con el porcentaje de volumen sanguíneo perdido fueron inversamente proporcionales, es decir a mayor dosis del agente hemostático se obtuvo menos pérdida de volumen sanguíneo, siendo la dosis supraterapéutica la que perdió menos volumen sanguíneo postratamiento, siendo solo el 18% de la volemia del animal. Esto es también verificable con otros biopolímeros similares a la pectina como el quitosano, como las observaciones realizadas por Landers y Townsend, donde el quitosano (ChitoGauze) tuvo menos pérdidas sanguíneas (0,54 L \pm 0,12 L) que celulosa regenerada/sílice (NuStat Tactical) (0,63 L \pm 0,15 L) y gasas de algodón sin hemostáticos (Kerlix)(0,70 L \pm 0,10 L); sin embargo, en el mismo estudio se pudo observar que la pérdida sanguínea de los derivados de quitosano son mayores frente a caolín

(QuikClot Combat Gauze) el cual tuvo una pérdida hemática de $0,52 \text{ L} \pm 0,11 \text{ L}$ (146).

Acheson y Kheirabadi también evaluó la pérdida sanguínea postratamiento en un estudio donde comparo diferentes agentes hemostáticos. En este estudio el sellador de fibrina fue el que tuvo menos resangrado, teniendo una pérdida de 0,55 a 0,17 ml por kilogramo de peso en un minuto. Esta pérdida fue significativamente menor que los grupos que usaron caolín, Army Field Bandage y apósitos de quitosano (37).

Por otro lado, la relación entre la dosis del agente hemostático y el daño histológico fue a favor del agente hemostático propuesto ya que ninguna muestra presento daño histológico. Estos resultados obtenidos son alentadores ya que muchos polímeros naturales o sintéticos tienen ciertas inconveniencias; en el caso de los polímeros naturales es la posible reacción inmunitaria que pueda generar, por el otro lado los polímeros sintéticos tienden muchas veces a ser tóxicos (147).

En cuanto al tiempo de supervivencia del animal lo consideramos en una espera de 20 minutos, durante el cual se evaluó la frecuencia cardiaca y respiratoria, además si habían desangrados. Con el agente hemostático no se presentó resangrados durante los 20 minutos de espera. Muchos agentes hemostáticos son buenos controladores de sangrado en los primeros minutos, pero luego pierden adherencia provocando resangrados (146).

Pese a las ventajas presentadas hay muchas otras situaciones por estudiar en los nuevos agentes hemostáticos tales como su tiempo de efectividad en la herida, ya que muchas veces la hemorragia hay que detenerla por muchas horas. Además, a ello hay que adicionarle que la mayoría de estudios se realizan en situaciones estáticas, por lo que muchos agentes hemostáticos podrían fallar a la hora de mover al paciente o que este deambule por su cuenta (146).

CONCLUSIONES

1. Existe una dosis sub terapéutica de 1.5g de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* (1g de pectina y 0.5g de *Croton lechleri*) que posee capacidad hemostásica demostrada, es decir detienen la hemorragia en menos de 2 minutos y el animal sobrevive por 20 minutos adicionales.
2. Existe una dosis terapéutica de 2g de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* (1.25g y 0.75g de *Croton lechleri*) que posee capacidad hemostásica demostrada, es decir detienen la hemorragia en menos de 2 minutos y el animal sobrevive por 20 minutos adicionales.
3. Existe una dosis supra terapéutica de 2.5g de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* (1.5g y 1g de *Croton lechleri*) que posee capacidad hemostásica demostrada, es decir detienen la hemorragia en menos de 2 minutos y el animal sobrevive por 20 minutos adicionales.
4. A mayor dosis del hemostático utilizada, menor tiempo de capacidad hemostásica.
5. Una dosis de 2.5g del hemostático (dosis supra terapéutica) tiene la capacidad de disminuir el porcentaje de pérdida sanguínea. Sin embargo, una dosis menor a ésta, no.
6. No existe diferencia entre las tres dosis de tratamiento usadas (sub terapéutica, terapéutica y supra terapéutica), en relación a su nivel de adherencia, debido a que al momento de retirar el hemostático, éste posee un nivel de adherencia nivel 3 o 4, es decir tiene la capacidad de estirar el tejido circundante o una parcial elevación del cuello y cabeza, respectivamente.
7. La combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* no produce daño histológico en su aplicación directa al tejido.

RECOMENDACIONES O SUGERENCIAS

Se sugiere realizar intervenciones en vasos de mayor calibre y una mayor cantidad de número de muestra o en su defecto, animales de experimentación de mayor tamaño.

X: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Roth EJ. Hemorrhage. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology [Internet]. 2018 [cited 2022 May 15];1684–1684. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-319-57111-9_2178
2. G. Espinosa, JC. Reverter. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. Medicina Integral [Internet]. 2001 [cited 2022 May 15];38(4):156–66. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-coagulacion-fibrinolisis-plasmatica-estados-hipercoagulabilidad-13018800>
3. Fondevila C, Marun S. Desafíos hemorrágicos Bleeding challenges Sangrado crítico Massive bleeding SIMPOSIO SAH-CAHT. Número Extraordinario del XII Congreso del Grupo CAHT. 2016;213–23.
4. Fernández-Hinojosa E, Murillo-Cabezas F, Puppo-Moreno A, Leal-Noval SR. Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. Med Intensiva. 2012 Oct 1;36(7):496–503.
5. González Alonso V, Cuadra Madrid ME, Usero Pérez MC, Colmenar Jarillo G, Sánchez Gil MA. Control de la hemorragia externa en combate. Prehospital Emergency Care (Edición Española) [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 11];02(04):293–304. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-prehospital-emergency-care-edicion-espanola--44-articulo-control-hemorragia-externa-combate-X1888402409460652>
6. Guillermo A, Bernabé A, Carlos Juárez Giménez J, Lalueza Broto P, Queralt M, Torner G. Hemostáticos tópicos revisión y sistematización. Panorama Actual Med [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 22];44(435):860–5. Available from: <https://www.bbraun>.
7. Tompeck AJ, Gajdhar AUR, Dowling M, Johnson SB, Barie PS, Winchell RJ, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: The good, the bad, and the novel. Journal of Trauma and Acute Care Surgery [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jan 18];88(1):E1–21. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2020/01000/A_comprehensive_review_of_topical_hemostatic.27.aspx
8. Khoshmohabat H, Paydar S, Kazemi HM, Dalfardi B. Overview of Agents Used for Emergency Hemostasis. Trauma Mon [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Mar 25];21(1):26023. Available from: </pmc/articles/PMC4869418/>
9. Geckil H, Xu F, Zhang X, Moon S, Demirci U. Engineering hydrogels as extracellular matrix mimics. Nanomedicine (Lond) [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Jan 18];5(3):469–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20394538/>

10. Mir M, Ali MN, Barakullah A, Gulzar A, Arshad M, Fatima S, et al. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review [Internet]. Vol. 7, Progress in Biomaterials. Springer; 2018 [cited 2022 May 16]. p. 1–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40204-018-0083-4>
11. Das S, Baker AB. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2016 Oct 31;4(OCT):82.
12. Munarin F, Tanzi MC, Petrini P. Advances in biomedical applications of pectin gels. Vol. 51, *International Journal of Biological Macromolecules.* Elsevier; 2012. p. 681–9.
13. Mir M, Ali MN, Barakullah A, Gulzar A, Arshad M, Fatima S, et al. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. *Progress in Biomaterials* 2018 7:1 [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2022 May 16];7(1):1–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40204-018-0083-4>
14. Lock O, Perez E, Villar M, Flores D, Rojas R. Bioactive compounds from plants used in peruvian traditional medicine. *Nat Prod Commun* [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 11];11(3):315–37. Available from: https://www.researchgate.net/publication/301583788_Bioactive_Compounds_from_Plants_Used_in_Peruvian_Traditional_Medicine
15. Lock O, Rojas R. Química y farmacología del Croton lechleri Muell.Arg., (“Sangre de grado”). *Revista de Química* [Internet]. 2004 Jun 15 [cited 2022 Feb 10];18(1):11–8. Available from: <https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/18661>
16. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 24 [cited 2022 Feb 26];378(4):370–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1705649>
17. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* [Internet]. 2012 Dec 15 [cited 2022 Feb 26];380(9859):2095–128. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673612617280/fulltext>
18. Mannucci PM, Levi M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2007 Oct 9 [cited 2022 Feb 26];356(22):2301–11. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra067742>
19. King DR. Initial Care of the Severely Injured Patient. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019 Feb 21 [cited 2022 Feb 26];380(8):763–70. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1609326>

20. Miranda JJ, Huicho L. Traumatismos causados por el tránsito en el Perú: ¿dónde estamos y hacia dónde vamos? *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010;27(2):157–61.
21. Soto A, Torres E, Caballero J. ENSAYO CLÍNICO PRÁGMATICO EN TRAUMA: EL ESTUDIO CRASH-2 EN EL PERÚ. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2008;
22. Ramos SC. Hemorragia Posparto. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2010 Apr 24 [cited 2022 Jul 5];56(1):23–31. Available from: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/248>
23. DIRESA-HCO. Análisis de Situación de Salud Huánuco 2016. Huánuco; 2016.
24. DIRESA-HUANUCO. Análisis de Situación de Salud Huánuco 2019 [Internet]. Huánuco; 2019 [cited 2022 Jul 3]. Available from: https://www.diresahuanuco.gob.pe/portal/epi/Epidemiologia/AsisDiresa/2019/Asis_2019.pdf
25. Cox ED, Schreiber MA, McManus J, Wade CE, Holcomb JB. New hemostatic agents in the combat setting. *Transfusion* (Paris) [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Feb 26];49(SUPPL.5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19954487/>
26. Víctor Parra M. Shock hemorrágico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011 May 1;22(3):255–64.
27. Sperry JL, Guyette FX, Brown JB, Yazer MH, Triulzi DJ, Early-Young BJ, et al. Prehospital Plasma during Air Medical Transport in Trauma Patients at Risk for Hemorrhagic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jul 26 [cited 2022 Feb 26];379(4):315–26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1802345>
28. Hickman DA, Pawlowski CL, Shevitz A, Luc NF, Kim A, Girish A, et al. Intravenous synthetic platelet (SynthoPlate) nanoconstructs reduce bleeding and improve “golden hour” survival in a porcine model of traumatic arterial hemorrhage. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2022 May 15];8(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-21384-z>
29. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: An overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* [Internet]. 2006 Jun [cited 2022 May 15];60(6 SUPPL.). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2006/06001/Impact_of_Hemorrhage_on_Trauma_Outcome__An.2.aspx

30. Cristián Salas D. Trauma vascular, visión del cirujano vascular. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2022 May 22];22(5):686–95. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-trauma-vascular-vision-del-cirujano-S0716864011704813>
31. Sáncheza MS, Andreua OM, Puiga BCV. Las hemorragias. *Medicina integral* [Internet]. 2000 [cited 2022 May 15];363:203–10. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-integral-63-articulo-las-hemorragias-15332>
32. Arne BC. Management of scalp hemorrhage and lacerations. *J Spec Oper Med* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 22];12(1):11–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22427044/>
33. Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L, Caruso J, Wade CE, Oetjen-Gerdes L, et al. Causes of death in U.S. special operations forces in the global war on terrorism: 2001-2004. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Jun [cited 2022 May 15];245(6):986–91. Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2007/06000/Causes_of_Death_in_U_S_Special_Operations_Forces.21.aspx
34. Dorlac WC, DeBakey ME, Holcomb JB, Pagan SP, Kwong KL, Dorlac GR, et al. Mortality from isolated civilian penetrating extremity injury [Internet]. Vol. 59, *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care*. 2005 [cited 2022 May 15]. p. 217–22. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2005/07000/Mortality_from_Isolated_Civilian_Penetrating.36.aspx
35. Cohen MJ, Kutcher M, Redick B, Nelson M, Call M, Knudson M, et al. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy. In: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. *J Trauma Acute Care Surg*; 2013 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778510/>
36. Howard B, Daley A, Cohen M. Prohemostatic interventions in Trauma: Resuscitation-associated coagulopathy, acute traumatic coagulopathy, hemostatic resuscitation, and other hemostatic interventions. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 15];38(3):250–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22467527/>
37. Acheson EM, Kheirabadi BS, Deguzman R, Dick EJ, Holcomb JB, Maxwell RA, et al. Comparison of hemorrhage control agents applied to lethal extremity arterial hemorrhages in swine. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Feb 26];59(4):865–75. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2005/10000/Comparison_of_Hemorrhage_Control_Agents_Applied_to.10.aspx

38. Peralta E. Overview of topical hemostatic agents and tissue adhesives. Uptodate [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 26];1–26. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-topical-hemostatic-agents-and-tissue-adhesives>
39. Eshghi P, Jenabzade A, Habibpanah B. A self-controlled comparative clinical trial to explore the effectiveness of three topical hemostatic agents for stopping severe epistaxis in pediatrics with inherited coagulopathies. Hematology [Internet]. 2014 [cited 2022 May 15];19(6):361–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164872/>
40. Niklasson A, Tano K. The Gelfoam® plug: an alternative treatment for small eardrum perforations. Laryngoscope [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 May 15];121(4):782–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21433020/>
41. Rakocz M, Mazar A, Varon D, Spierer S, Blinder D, Martinowitz U. Dental extractions in patients with bleeding disorders. The use of fibrin glue. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology [Internet]. 1993 [cited 2022 May 15];75(3):280–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8469534/>
42. Malapert G, Hanna HA, Pages PB, Bernard A. Surgical sealant for the prevention of prolonged air leak after lung resection: Meta-analysis. Annals of Thoracic Surgery [Internet]. 2010 Dec [cited 2022 May 15];90(6):1779–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095309/>
43. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus β -blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: A randomised controlled trial. Gut [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 May 15];59(6):729–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20551457/>
44. Chang YJ, Park JJ, Joo MK, Lee BJ, Yun JW, Yoon DW, et al. Long-term outcomes of prophylactic endoscopic histoacryl injection for gastric varices with a high risk of bleeding. Dig Dis Sci [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 May 15];55(8):2391–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19911276/>
45. González Alonso V, Cuadra Madrid ME, Usero Pérez MC, Colmenar Jarillo G, Sánchez Gil MA. Control de la hemorragia externa en combate. Prehospital Emergency Care (Edición Española) [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 11];02(04):293–304. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-prehospital-emergency-care-edicion-espanola--44-articulo-control-hemorragia-externa-combate-X1888402409460652>
46. Arnaud F, Tomori T, Carr W, McKeague A, Teranishi K, Prusaczyk K, et al. Exothermic reaction in zeolite hemostatic dressings: QuikClot ACS and ACS+®. Ann Biomed Eng [Internet]. 2008 Aug 20 [cited 2022 Jan

- 12];36(10):1708–13. Available from:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10439-008-9543-7>
47. Acheson EM, Kheirabadi BS, Deguzman R, Dick EJ, Holcomb JB, Maxwell RA, et al. Comparison of hemorrhage control agents applied to lethal extremity arterial hemorrhages in swine. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* [Internet]. 2005 Oct [cited 2022 Feb 26];59(4):865–75. Available from:
https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2005/10000/Comparison_of_Hemorrhage_Control_Agents_Applied_to.10.aspx
 48. Sutar T, Bangde P, Dandekar P, Adivarekar R. Herbal hemostatic biopolymeric dressings of alginate/pectin coated with *Croton oblongifolius* extract. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications* [Internet]. 2021 Dec 25 [cited 2022 Mar 25];2:100025. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666893920300256>
 49. BRAHN B, KLARENBEEK A, LANGNER T. Onderzoek over een nieuw bloedstollingsmiddel. *Ned T Geneesk.* 1935;
 50. Ge L, Chen S. Recent Advances in Tissue Adhesives for Clinical Medicine. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2022 Feb 26];12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325657/>
 51. Hickman DSA, Pawlowski CL, Sekhon UDS, Marks J, Gupta A Sen. Biomaterials and Advanced Technologies for Hemostatic Management of Bleeding. *Adv Mater* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2022 Mar 25];30(4). Available from: [/pmc/articles/PMC5831165/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
 52. M. JR. Potential hemostatic agent based on extracted pectin from calamansi peels (*Citrus microcarpa*) blended with polyethylene oxide [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 26]. Available from:
https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:47035643
 53. Pieters L, De Bruyne T, Van Poel B, Vingerhoets R, Totté J, Vanden Berghe D, et al. In vivo wound healing activity of Dragon's Blood (*Croton* spp.), a traditional South American drug, and its constituents. *Phytomedicine* [Internet]. 1995 [cited 2022 Mar 10];2(1):17–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23196095/>
 54. Namjoyan F, Kiashi F, Moosavi ZB, Saffari F, Makhmalzadeh BS. Efficacy of Dragon's blood cream on wound healing: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Mar 10];6(1):37–40. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870678/>
 55. Arellano Rivera H. Evaluación de la actividad cicatrizante de la crema elaborada a base del extracto atomizado del látex de *Croton lechleri* "sangre de grado" [Internet]. Vol. 1, Efecto genotóxico in vitro de látex y extracto hidroalcohólico de semilla de *Carica papaya* L. "papaya" frente a ADN genómico humano. 2017 [cited 2022 Mar 10]. Available from:

https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/UNSJ_3684df09c068d92bd9b6962d0ee7e438

56. Santos K. Efecto Cicatrizante de Croton Lechleri en Incisión Lineal Vertical, en Encía, de *Cavia Porcellus Porcellus* Linnaeus Cusco – 2017 [Internet]. 2017 [cited 2022 May 23]. Available from: <https://repositorio.uandina.edu.pe/handle/20.500.12557/1746>
57. Martel KPC, Buitrón MRO, Bernardo YB. Efectividad de la sangre de grado (croton lechleri) en la cicatrización de heridas post exodoncia en adultos. *Investigación Valdizana* [Internet]. 2019 Mar 8 [cited 2022 Jan 22];13(1):7–14. Available from: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/riv/article/view/167>
58. Rédei GP. *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*. Springer Netherlands; 2008.
59. American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support (ATLS) student course manual*. 10th ed. Chicago: American College of Surgeons Committee on Trauma; 2018. 69 p.
60. Vincent JL, Hall JB. *Encyclopedia of Intensive Care Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2012.
61. Johnson AB, Burns B. Hemorrhage [Internet]. *StatPearls*. 2022 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542273/>
62. Lee SU, Kim T, Kwon OK, Bang JS, Ban SP, Byoun HS, et al. Trends in the incidence and treatment of cerebrovascular diseases in Korea: Part I. intracranial aneurysm, intracerebral hemorrhage, and arteriovenous malformation. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 May 20];63(1):56–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31064041/>
63. Agarwal S, Zhou T, Frontera J. Journal Club: Association between aspirin dose and subarachnoid hemorrhage from saccular aneurysms: A case-control study. *Neurology* [Internet]. 2019 May 7 [cited 2022 May 20];92(19):920–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061211/>
64. Pontius E, Vieth JT. Complications in Early Pregnancy [Internet]. Vol. 37, *Emergency Medicine Clinics of North America*. Emerg Med Clin North Am; 2019 [cited 2022 May 20]. p. 219–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30940368/>
65. Baekgaard JS, Eskesen TG, Lee JM, Yeh DD, Kaafarani HMA, Fagenholz PJ, et al. Spontaneous Retroperitoneal and Rectus Sheath Hemorrhage-Management, Risk Factors and Outcomes. *World J Surg* [Internet]. 2019

- Aug 15 [cited 2022 May 20];43(8):1890–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963204/>
66. Lazarev A, Golokhvast K, Borozda I. Review of the Problems of Diagnosis of Endopelvic Haemorrhage, Its Intensity, Volume, and Duration, and Treatment Methods of Circulatory Injuries and Surgical Hemostasis after Pelvic Fractures. *Emerg Med Int* [Internet]. 2019 Feb 19 [cited 2022 May 20];2019:1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915239/>
 67. Marino PL. El Libro de la UCI 3a Edición [Internet]. 2007 [cited 2022 May 21]. 526 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087748/>
 68. Moore FD. The Effects of Hemorrhage on Body Composition. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1965 Sep 9 [cited 2022 May 21];273(11):567–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14329627/>
 69. Foucher CD, Tubben RE, Bryan-Irving S. Lactic Acidosis. *StatPearls* [Internet]. 2021 [cited 2022 May 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568747/>
 70. Jolda CA, Nagarsheth KH, Narayan M. Hemorrhage. *Encyclopedia of Trauma Care* [Internet]. 2015 [cited 2022 May 20];733–6. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-29613-0_136
 71. Llau J V., Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco P, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). *Med Intensiva* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Jun 26];39(8):483–504. Available from: <http://www.medintensiva.org/es-documento-multidisciplinar-consenso-sobre-el-articulo-S0210569115001138>
 72. Víctor Parra M. Shock hemorrágico. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2022 Jul 4];22(3):255–64. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-shock-hemorragico-S0716864011704242>
 73. Schorn MN. Measurement of Blood Loss: Review of the Literature. *J Midwifery Womens Health*. 2010 Jan 1;55(1):20–7.
 74. Vitello DJ, Ripper RM, Fettiplace MR, Weinberg GL, Vitello JM. Blood Density Is Nearly Equal to Water Density: A Validation Study of the Gravimetric Method of Measuring Intraoperative Blood Loss. *J Vet Med*. 2015 Jan 29;2015:1–4.
 75. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Jan 24 [cited 2022 Feb 26];378(4):370–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1705649>

76. Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR. Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 May 21];33(2):113–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081495/>
77. Zhang Q, Raof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010 464:7285 [Internet]. 2010 [cited 2022 May 21];464(7285):104–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature08780>
78. Chaudry IH. Cellular mechanisms in shock and ischemia and their correction. *Am J Physiol* [Internet]. 1983 [cited 2022 May 21];245(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6309022/>
79. Ben Amar M, Wu M. Re-epithelialization: Advancing epithelium frontier during wound healing. *J R Soc Interface* [Internet]. 2014 Apr 6 [cited 2022 May 16];11(93). Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsif.2013.1038>
80. Hall J. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica* [Internet]. 13th ed. McGraw-Hill. 2016 [cited 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788491130246/Guyton+y+Hall++Tratado+de+fisiología+médica+Ed+13>
81. Thornton P, Douglas J. Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Jun 1;24(3):339–52.
82. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. <http://dx.doi.org/103109/1040923820151050550> [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2022 May 15];50(4):326–36. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10409238.2015.1050550>
83. Leung LL. Overview of hemostasis. *UpToDate* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 17]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hemostasis?search=hemostasia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
84. Bruce Furie, Barbara C. Furie. Mechanisms of Thrombus Formation. *The New England Journal Medicine* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jun 21];359:938–49. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra0801082?url_ver=Z39.88-2003
85. Nancy E. Fernández Garza. *Manual de laboratorio de fisiología* [Internet]. McGraw-Hill. 2015 [cited 2022 Jun 28]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1722>
86. LaPelusa A, Dave HD. Physiology, Hemostasis. *StatPearls* [Internet]. 2022 May 8 [cited 2022 Jun 28]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545263/>
87. Periyah MH, Halim AS, Saad AZM. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol*

- Stem Cell Res [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 Jun 28];11(4):319. Available from: [/pmc/articles/PMC5767294/](#)
88. Loof TG, Schmidt O, Herwald H, Theopold U. Coagulation Systems of Invertebrates and Vertebrates and Their Roles in Innate Immunity: The Same Side of Two Coins? *J Innate Immun* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 2];3(1):34–40. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/321641>
 89. Ciril Rozman Borstnar, Francisc Cardellach. Farreras Rozman. *Medicina Interna* [Internet]. 19th ed. Elsevier, editor. 2020 [cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://tienda.elsevier.es/farreras-rozman-medicina-interna-9788491135456.html>
 90. Palomo I, Pereira J. *Hematología Fisiopatología y diagnóstico*. Universidad de Talca; 2009.
 91. Lumenes. Hemostasis [Internet]. *Anatomy and Physiology II*. 2022 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://courses.lumenlearning.com/suny-ap2/chapter/hemostasis/>
 92. Kumar Vinay, Abbas A, Aster J. Robbins. *Patología humana - 10th Edition*. Elsevier [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 1];952. Available from: <https://www.elsevier.com/books/robbins-patologia-humana/kumar/978-84-9113-180-9>
 93. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2022 Jul 2];58(5):515. Available from: [/pmc/articles/PMC4260295/](#)
 94. Norris TL, Lalchandani R. *Fisiopatología de Porth* [Internet]. 10th ed. Wolters Kluwer; 2018 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://shop.lww.com/Porth-s-Pathophysiology/p/9781496377555>
 95. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 2];39(1):273. Available from: [/pmc/articles/PMC3126677/](#)
 96. Moake JL. Overview of Hemostasis. In: *Manual Merk* [Internet]. Manual Merk; 2021 [cited 2022 Jul 1]. Available from: <https://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/hemostasis/overview-of-hemostasis>
 97. Renné T, Schmaier AH, Nickel KF, Blombäck M, Maas C. In vivo roles of factor XII. *Blood* [Internet]. 2012 Nov 11 [cited 2022 Jul 2];120(22):4296. Available from: [/pmc/articles/PMC3507141/](#)
 98. Nossel HL. Differential Consumption of Coagulation Factors Resulting from Activation of the Extrinsic (Tissue Thromboplastin) or the Intrinsic (Foreign Surface Contact) Pathways. *Blood*. 1967 Mar 1;29(3):331–40.

99. Ríos E, Pinochet M, Mandujano TM. Tiempo de sangría de IVY modificado: Valores normales en edad pediátrica. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 1982 Nov [cited 2022 Jul 3];53(1–6):552–4. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41061982000100057&lng=es&nrm=iso&tlng=es
100. Schöch H, Grassetto A, Schlimp CJ. Management of hemorrhage in trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2013 [cited 2022 May 22];27(4 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23910535/>
101. J A. Martínez Vidala, A M. Garrido Calvoa, N. Martínez Velascoa, P J. Pinós Labordaa, I. Gil Romeab AGG. Actuación ante una epistaxis | *Medicina Integral*. Elsevier [Internet]. 2020 [cited 2022 May 22];35(7):295–301. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-actuacion-ante-una-epistaxis-11691>
102. Ball CG, Dixon E. Treatment of ongoing hemorrhage: The art and craft of stopping severe bleeding. *Treatment of Ongoing Hemorrhage: The Art and Craft of Stopping Severe Bleeding*. 2017 Oct 25;1–270.
103. Shackford SR, Sise MJ. Lesión Vascular Periférica. In: *Trauma* [Internet]. 8th ed. 2017 [cited 2022 May 22]. Available from: <https://accesssurgery.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2057§ionid=156217739#1141190435>
104. SR S, JF C. Taming of the screw: a case report and literature review of limb-threatening complications after plate osteosynthesis of a clavicular nonunion. *J Trauma* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 22];55(5):840–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14608153/>
105. Gladwin MT, Crawford JH, Patel RP. The biochemistry of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin: role in blood flow regulation. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2004 Mar 15 [cited 2022 May 22];36(6):707–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14990351/>
106. Rasmussen TE, Tai NRM. *Rich's vascular trauma*. 4th ed. 2021.
107. Blackbourne LH, Butler FK. Damage Control: Prehospital Care of the Patient With Vascular Injury. In: *Rich's Vascular Trauma*. Elsevier; 2015. p. 183–97.
108. Hickman DSA, Pawlowski CL, Sekhon UDS, Marks J, Gupta A Sen. Biomaterials and Advanced Technologies for Hemostatic Management of Bleeding. *Adv Mater* [Internet]. 2018 Jan 25 [cited 2022 Jul 13];30(4). Available from: [/pmc/articles/PMC5831165/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3045831165/)
109. Roberts I, Shakur H, Coats T, Hunt B, Balogun E, Barnetson L, et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients. *Health Technol*

- Assess [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 4];17(10):1–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23477634/>
110. Pusateri AE, McCarthy SJ, Gregory KW, Harris RA, Cardenas L, McManus AT, et al. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *Journal of Trauma* [Internet]. 2003 [cited 2022 May 15];54(1):177–82. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Abstract/2003/01000/Effect_of_a_Chitosan_Based_Hemostatic_Dressing_on.23.aspx
 111. Chen Y, Wu L, Li P, Hao X, Yang X, Xi G, et al. Polysaccharide Based Hemostatic Strategy for Ultrarapid Hemostasis. *Macromol Biosci* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jan 26];20(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32068950/>
 112. Galindo OLG, Hoyos FAN. Situación actual de la aplicación de biopolímeros en cirugía estética de glúteos: Una revisión sistemática aplicando la guía PRISMA. *Rev Col Cirugía Plástica y Reconstructiva* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 26];28(1):28–36. Available from: <https://www.ciplastica.com/ojs/index.php/rccp/article/view/191>
 113. Kowalski G, Kijowska K, Witczak M, Kuterasiński L, Lukasiewicz M. Synthesis and Effect of Structure on Swelling Properties of Hydrogels Based on High Methylated Pectin and Acrylic Polymers. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2023 Jan 26];11(1). Available from: </pmc/articles/PMC6401908/>
 114. Jiménez-Gómez CP, Cecilia JA. Chitosan: A Natural Biopolymer with a Wide and Varied Range of Applications. *Molecules* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jan 26];25(17). Available from: </pmc/articles/PMC7504732/>
 115. ITIS. Report: Croton [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 26]. Available from: https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=28260#null
 116. Salatino A, Salatino MLF, Negri G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of Croton species (Euphorbiaceae) [Internet]. Vol. 18, *Journal of the Brazilian Chemical Society*. 2007 [cited 2022 Mar 26]. p. 11–33. Available from: www.hort.purdue.edu/newcrop/duke
 117. Catalogue of life. Croton lechleri Müll.Arg. [Internet]. 2023 [cited 2023 Jan 26]. Available from: <https://www.catalogueoflife.org/data/taxon/6BKBQ>
 118. Paniagua-Zambrana NY, Bussmann RW, Romero C. Croton draconoides Müll. Arg. Croton lechleri Müll. Arg. Euphorbiaceae. 2020 [cited 2023 Jan 26];631–7. Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-030-28933-1_84

119. Rönn T, Lendemans S, De Groot H, Petrat F. A New Model of Severe Hemorrhagic Shock in Rats. *Comp Med* [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Jul 3];61(5):419. Available from: [/pmc/articles/PMC3193064/](#)
120. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: An overview of animal models. *Shock* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Jul 3];24(SUPPL. 1):33–9. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2005/12001/SHOCK_AND_HEMORRHAGE__AN_OVERVIEW_OF_ANIMAL_MODELS.6.aspx
121. Krausz MM, Bashenko Y, Hirsh M. Crystalloid and colloid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury. *Shock* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jul 10];16(5):383–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11699078/>
122. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med* [Internet]. 2000 [cited 2022 Jul 10];28(3):749–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10752825/>
123. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Erer A, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* [Internet]. 1999 [cited 2022 Jul 10];46(2):216–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10029024/>
124. Xiao N, Wang XC, Diao YF, Liu R, Tian KL. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 10];21(3):276–80. Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2004/03000/Effect_of_Initial_Fluid_Resuscitation_on.11.aspx
125. Suckow M, Stevens K, Wilson R. *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents*. The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. 2012;
126. The all-purpose guinea pig. *Lab Animal* 2014 43:3 [Internet]. 2014 Feb 19 [cited 2022 Jul 11];43(3):79–79. Available from: <https://www.nature.com/articles/lab.486>
127. Castro-Sesquen YE, Gilman RH, Yauri V, Angulo N, Verastegui M, Velásquez DE, et al. *Cavia porcellus* as a Model for Experimental Infection by *Trypanosoma cruzi*. *Am J Pathol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2022 Jul 11];179(1):281. Available from: [/pmc/articles/PMC3123796/](#)
128. Paula CDR, Friedman H, Sampaio RNR. Use of *Cavia porcellus* (guinea pigs) as an experimental model for *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* [Internet]. 2005 Dec [cited 2022 Jul 11];11(4):605–9. Available from: <http://www.scielo.br/j/jvatitd/a/pZ5kMGvsfrW8KDTQLFWpWYs/?lang=en>

129. De Sousa H, Zapatela J. Guía práctica: bioterio de cobayos [Internet]. OPS. 1986 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51246?locale-attribute=pt>
130. Georg von Békésy – Facts - NobelPrize.org [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1961/bekesy/facts/>
131. Wagner JE, Patrick J. Manning. The Biology of the Guinea Pig. New York: ACADEMI C PRESS , INC; 1976.
132. Hubrecht R, Kirkwood J. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: Eighth Edition. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals: Eighth Edition: Eighth Edition [Internet]. 2010 Feb 8 [cited 2022 Nov 20]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781444318777>
133. Harkness, E.J., Wagner EJ. The Biology and Medicine of Rabbits and Rodents. Williams& Wilkins, USA. 1995 [cited 2022 Nov 20]; Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Harkness+and+Wagner%27s+Biology+and+Medicine+of+Rabbits+and+Rodents%2C+5th+Edition-p-9780813815312>
134. Clemons DJ, Seeman JL. The Laboratory Animal Pocket Reference Series. second edi. Mark A. Suckow DVM, editor. New York: Taylor & Francis Group; 2011.
135. S.E.A. animalario omg. Anestesia de roedores y Lagomorfos. 2012;1–7. Available from: <https://nucleus.usal.es/es/sea>
136. Paim HS, Zapatel J, Salud OP de la. Guía práctica: bioterio de cobayos. Serie de Manuales Didácticos;14 [Internet]. 1986 [cited 2022 Nov 21]; Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51246>
137. Acland R. Acland's Practice Manual for Microvascular Surgery - PMC [Internet]. 2008 [cited 2023 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2740510/>
138. CIEA | Investigación en Cayetano | Vicerrectorado de Investigación | Universidad Peruana Cayetano Heredia [Internet]. [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://investigacion.cayetano.edu.pe/etica/ciea>
139. Chen W, Yuan S, Shen J, Chen Y, Xiao Y. A Composite Hydrogel Based on Pectin/Cellulose via Chemical Cross-Linking for Hemorrhage. Front Bioeng Biotechnol [Internet]. 2020 Feb 2 [cited 2022 Mar 26];8. Available from: [/pmc/articles/PMC7884616/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7884616/)
140. Wang C, Niu H, Ma X, Hong H, Yuan Y, Liu C. Bioinspired, Injectable, Quaternized Hydroxyethyl Cellulose Composite Hydrogel Coordinated by Mesocellular Silica Foam for Rapid, Noncompressible Hemostasis and Wound Healing. ACS Appl Mater Interfaces [Internet]. 2019 Sep 25 [cited

- 2023 Jan 2];11(38):34595–608. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464418/>
141. Correa-Olaya EI, Chumpitaz Cerrate VM, Del Pilar Chu Morales MT. Efecto del gel del extracto liofilizado de *Croton lechleri* sobre el tejido pulpar en pulpotomías realizadas en *Oryctolagus cuniculus*. *Odontología Sanmarquina* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Jan 2];24(3):215–23. Available from: https://www.researchgate.net/publication/353248440_Efecto_del_gel_del_extracto_liofilizado_de_Croton_lechleri_sobre_el_tejido_pulpar_en_pulpotomias_realizadas_en_Oryctolagus_cuniculus
 142. Gallardo Vásquez GJ, Barboza Mejía L. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* Sangre de Drago. *Rev cientif cienc med* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jan 2];10–6. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332015000100003
 143. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: Experience in current combat operations. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* [Internet]. 2006 Mar [cited 2023 Jan 18];60(3):655–8. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2006/03000/A_Special_Report_on_the_Chitosan_based_Hemostatic.30.aspx
 144. Chiara O, Cimbanassi S, Bellanova G, Chiarugi M, Mingoli A, Olivero G, et al. A systematic review on the use of topical hemostats in trauma and emergency surgery. *BMC Surg* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2023 Jan 18];18(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6116382/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31464418/)
 145. Spotnitz WD, Burks S. Hemostats, sealants, and adhesives: components of the surgical toolbox. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2008 Jul [cited 2023 Jan 18];48(7):1502–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422855/>
 146. Landers GD, Townsend C, Gaspary M, Kachur R, Thorne B, Stuart S, et al. Efficacy of Hemostatic Gauzes in a Swine Model of Prolonged Field Care with Limb Movement. *Mil Med* [Internet]. 2021 Jan 25 [cited 2023 Jan 2];186(Supplement_1):384–90. Available from: https://academic.oup.com/milmed/article/186/Supplement_1/384/6119467
 147. Ather S, Harding KG. Wound management and dressings. *Advanced Textiles for Wound Care: A Volume in Woodhead Publishing Series in Textiles*. 2009 Jan 1;3–19.

NOTA BIOGRÁFICA

RODRÍGUEZ NANO, ETHELL JORDAN

Nació el 13 de octubre de 1993 en la ciudad de Lima, en el departamento de Lima. Sus estudios primarios lo realizaron en colegio “Las pampas”. Posteriormente cursó su secundaria en el colegio seminario “San Luis Gonzaga”. Inició sus estudios de medicina humana en la Universidad Nacional Hermilio Valdizán en el 2015. Realizó su internado médico en el Hospital Regional Hermilio Valdizán – Huánuco desde el 01 de abril hasta el 30 de noviembre y lo continuo en el Centro de Salud La Unión, desde el 01 de diciembre y culminando el 31 de enero del 2024. Recibió el grado de Bachiller Académico en Medicina Humana el 11 de marzo del 2024.

SABOYA RUIZ, DIANA SOFIA

Nació el 20 de junio de 1996 en la ciudad de Huánuco, en el departamento de Huánuco. Sus estudios primarios lo realizó en el colegio “Santo Domingo Savio”. Posteriormente cursó su secundaria en el colegio “San Francisco de Sales” hasta el tercer grado de secundaria. Los dos últimos grados de estudios secundarios los realizó en el colegio “Isaac Newton”. Inició sus estudios de medicina humana en la Universidad Nacional Hermilio Valdizán en el 2015. Realizó su internado médico en el Hospital Regional Hermilio Valdizán – Huánuco desde el 01 de abril hasta el 30 de noviembre y lo continuo en el Centro de Salud La Unión, desde el 01 de diciembre y culminando el 31 de enero del 2024. Recibió el grado de Bachiller Académico en Medicina Humana el 11 de marzo del 2024.

XI: Anexos

Anexo N°1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES	CATEGORÍA	TÉCNICA	INSTRUMENTO	FUENTE	METODOLOGÍA	POBLACION Y MUESTRA
<p>¿La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> posee actividad hemostásica, en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p> <p>Problemas específicos:</p> <p>1. ¿Cuál es la dosis sub terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido</p>	<p>Objetivo General:</p> <p>Demostrar el efecto hemostático de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> mediante un estudio experimental de trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p>	<p>Hipótesis alternativa</p> <p>La combinación de pectina y <i>Croton lechleri</i> posee capacidad hemostática en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>Hipótesis nula</p> <p>La combinación de pectina y <i>Croton lechleri</i> no posee capacidad</p>	<p>Tiempo de capacidad hemostática de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i></p> <p>Nivel de fuerza de adherencia del hemostático</p>	<p>Tiempo de detención del sangrado</p> <p>Escala del 1 al 5 del nivel de adherencia del hemostático al tejido.</p>	<p>Minutos y segundos</p> <p>-No hubo adherencia (1) -Adherencia leve (2) -Adherencia adecuada (3) -Adherencia que levanta parcialmente el tejido (4) -Adherencia que levanta completamente el tejido (5)</p>	<p>Observación</p> <p>Observación</p>	<p>¿Cuál fue el tiempo de detención de la hemorragia, usando determinado hemostático?</p> <p>¿Cómo fue la fuerza de adherencia del hemostático se formó en el grupo control y grupo experimental?</p> <p>-No hubo adherencia (1) -Adherencia leve (2) -Adherencia adecuada (3) -Adherencia que levanta parcialmente el tejido (4) -Adherencia que levanta completamente el tejido (5)</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Ficha de recolección de datos.</p>	<p>Nivel de investigación</p> <p>La investigación será clasificada dentro del nivel aplicativo debido a que tiene como principal objetivo la evaluación del efecto hemostático de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en <i>Cavia porcellus</i>.</p> <p>Tipo de investigación</p> <p>Además, según la manipulación de la variable será un diseño experimental in vivo porque se manipulará y modificará la variable independiente para evaluar resultados sobre la variable dependiente. Es decir, se manipulará la variable independiente de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> para evaluar el resultado de su poder hemostático sobre la variable dependiente de hemostasia, la cual será inducida por trauma vascular.</p> <p>Según la relación entre las variables, será analítico de intervención porque de acuerdo a una</p>	<p>La población diana serán los animales del centro de crianza del “Centro de producción e investigación Kotosh” de la Universidad Nacional Hermilio Valdizan. La población accesible será la población de animales menores del “Centro de producción e investigación Kotosh” de la Universidad Nacional Hermilio Valdizan. La población elegible serán los cobayos del “Centro de producción e investigación Kotosh” de la Universidad Nacional Hermilio</p>

<p>en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p> <p>2. ¿Cuál es la dosis terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p> <p>3. ¿Cuál es la dosis supra terapéutica de la combinación de</p>	<p>Objetivos Específicos:</p> <p>1. Determinar la dosis sub terapéutica la combinación de pectina y Látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>2. Determinar la dosis terapéutica la combinación de pectina y Látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular</p>	<p>d hemostásica en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>Hipótesis específicas</p> <p>Hi1: Existe una dosis sub terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco,</p>	<p>Pérdida sanguínea post tratamiento</p> <p>Daño histológico</p>	<p>Porcentaje de pérdida de sangre</p> <p>Estudio anatomopatológico</p>	<p>Porcentajes</p> <p>Si no</p>	<p>Observación</p> <p>Observación</p>	<p>¿Cuál es el porcentaje de pérdida de sangre después de 20 minutos de aplicado el control o tratamiento?</p> <p>¿Según el examen anatomopatológico, hubo daño histológico después del uso de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i>?</p> <p>Si No</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p> <p>Ficha de recolección de datos</p>	<p>manipulación de la variable, se obtendrá un efecto.</p> <p>Según la orientación del estudio, será prospectivo puesto que se orienta hacia el futuro en busca el descubrimiento.</p> <p>Según el número de mediciones será transversal porque se realizará la medición de la variable dependiente en un determinado momento del estudio.</p> <p>Por último, según el número de grupos, es una investigación de cuatro grupos, tres grupos de tratamiento y un grupo control.</p> <p>Diseño de la Investigación</p> <p>Será un diseño completamente aleatorizado (DCA) porque se trabajará con tres grupos de tratamiento (tres dosis diferentes de tratamiento con la combinación de <i>Croton lechleri</i> y pectina) y un grupo control. Cada uno de los grupos tendrá 6 repeticiones. (José Calzada Benza. Metodología estadística para la investigación).</p>	<p>Valdizan, que cumplan con los criterios de selección de selección que son los mencionados a continuación.</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cobayo del género y especie <i>Cavia porcellus</i>. -Cobayo de la raza Perú. -Cobayo que haya pasado por un control de sanidad -Peso y talla de 400g-600g y 25-35 cm respectivamente. -Cobayos machos -Edad: 2-4 meses. - Tamaño mínimo del vaso: 1 mm <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cobayos con algún signo de enfermedad. <p>Criterios de eliminación</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cobayos que durante el
--	---	--	---	---	---------------------------------	---------------------------------------	---	---	--	--

<p>pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p> <p>4. ¿Cuál es la hemostasia que genera la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en hemostasia por trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p> <p>5. ¿Cuál es el nivel de fuerza de</p>	<p>inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>3. Determinar la dosis supra terapéutica la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>4. Evaluar la hemostasia que genera la combinación de</p>	<p>el año 2022.</p> <p>Hi1: No existe una dosis sub terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>Hi2: Existe una dosis terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma</p>	<p>Dosis de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i></p>	<p>Puntaje de la escala terapéutica, de acuerdo a la cantidad en miligramos de pectina y miligramos de <i>Croton lechleri</i></p>	<p>- Subterapéutica</p> <p>-Terapéutica</p> <p>- Supreterapéutica</p>	<p>Observación</p>	<p>¿Cómo fue la dosis de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> ? -Sub terapéutica -Terapéutica -supra terapéutica</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">G</th> <th colspan="6">REPETICIONES</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	G	REPETICIONES						1	2	3	4	5	6	C							T							T1							T2							<p>estudio presente algún signo de enfermedad.</p> <p>-Cobayos que mueran durante el estudio sin relación a la intervención quirúrgica.</p> <p>Muestra Se tomará el número de población como el mismo para la muestra debido a la limitación del número de animales, para no evadir la ética en animales de experimentación.</p> <p>El tamaño de muestra será calculado en base al diseño de investigación (diseño completamente aleatorizado), donde se realizará 6</p>
			G	REPETICIONES																																															
1	2	3		4	5	6																																													
C																																																			
T																																																			
T1																																																			
T2																																																			
<p>4. ¿Cuál es la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p>	<p>tamaño de la herida quirúrgica</p>	<p>Milímetros cuadrados medidos</p>	<p>Milímetros cuadrados</p>	<p>Observación</p>	<p>¿Cuál es el tamaño de la herida quirúrgica después de la incisión?</p>	<p>Registro del criadero animal</p>	<p>Donde: G: grupos C: grupo control T1: grupo de tratamiento 1 T2: grupo de tratamiento 2 T3: grupo de tratamiento 3</p> <p>Número de repeticiones: 6</p>																																												
<p>4. ¿Cuál es el nivel de fuerza de</p>	<p>4. Evaluar la hemostasia que genera la combinación de</p>	<p>4. Evaluar la hemostasia que genera la combinación de</p>	<p>Edad</p>	<p>Meses y días</p>	<p>Edad en meses y días</p>	<p>Observación</p>	<p>¿Según la tabla de registro del criadero animal, cuánto es la edad del cobayo?</p>	<p>Registro del criadero animal</p>	<p>Número de repeticiones: 6</p>																																										

<p>adherencia del hemostásico formado por la combinación de pectina y látex de <i>Croton Lechleri</i> en el trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p> <p>6. ¿Qué tipo de lesiones histológicas se evidencian después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022?</p>	<p>5. la lesión por trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>) en Huánuco, el año 2022.</p> <p>6. Hallar el nivel de fuerza de adherencia del hemostásico formado por la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en el trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>) en Huánuco, el año 2022.</p>	<p>vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022. La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i></p> <p>H02: No existe una dosis terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p>	<p>Peso (Masa) del cobayo</p> <p>Tamaño del cobayo</p> <p>Volumen sanguíneo</p> <p>calibre del vaso sanguíneo</p> <p>Hemorragia masiva</p>	<p>Cantidad de masa en gramos</p> <p>Medida en centímetros</p> <p>Medida en mililitros</p> <p>Medida en milímetros</p> <p>Mililitros de sangre perdidos por kilogramo de peso por minuto</p>	<p>Peso en gramos</p> <p>Tamaño en centímetros</p> <p>Mililitros</p> <p>milímetros</p> <p>SI</p> <p>NO</p>	<p>Observación</p> <p>Observación</p> <p>Observación</p> <p>Observación</p> <p>Observación</p>	<p>¿Cuál es el peso del cobayo?</p> <hr/> <p>¿Cuál es el tamaño del cobayo?</p> <hr/> <p>¿Cuál es el volumen sanguíneo?</p> <hr/> <p>¿Cuál fue el tamaño del vaso sometido a trauma vascular?</p> <hr/> <p>¿El cobayo desarrollará hemorragia masiva?</p> <p>si</p> <p>no</p>	<p>Registro del criadero animal</p> <p>Ficha de recolección de datos</p>		<p>repeticiones por cada uno de los cuatro grupos (un grupo control y tres grupos de tratamiento), teniendo como resultado 24 cobayos. Para el piloto, se necesitará el 10% de la muestra elegida, es decir 3 cuyes como número entero. Entonces, la muestra considerada para el piloto y la experimentación será 27 cobayos raza Perú, de peso 400g y de 2 meses de edad. Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia. Para la asignación a los grupos de experimentación</p>
---	---	--	---	--	--	--	---	---	--	---

	<p>en Huánuco, el año 2022.</p> <p>7. Evidenciar la posible lesión histológica después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p>	<p>Hi3: Existe una dosis supra terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>H03: No existe una dosis supra terapéutica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i></p>										<p>ón y al grupo control, a cada animal se le asignará aleatoriamente al grupo de estudio que pertenecerá, utilizando el método de aleatorización simple, usando el EPIDAT 3.1. Además, se realizará un enmascaramiento simple, ya que solo los investigadores que participarán durante el estudio, sabrán qué animal pertenece a qué grupo.</p> <p>Unidad de análisis Cobayo en quien se inducirá la hemorragia masiva a través de un trauma vascular y posteriormente se evaluará la capacidad</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>Hi4: La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> influye en la detención de la hemorragia masiva en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>H04: La combinac</p>								<p>hemostásica de la combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i>, tras su aplicación.</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>ión de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> no influye en la detención de la hemorragia masiva en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>) , en Huánuco, el año 2022.</p> <p>Hi5: La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> posee una fuerza de adherencia en trauma vascular inducido en</p>							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>H05: La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> no posee una fuerza de adherencia en trauma vascular inducido en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>Hi6: La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> produce lesión</p>								
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>histológica en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022.</p> <p>H06: La combinación de pectina y látex de <i>Croton lechleri</i> no produce lesión histológica en cobayos (<i>Cavia porcellus</i>), en Huánuco, el año 2022</p>							
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexo N°2: INSTRUMENTO

Instrumento para evaluación de capacidad hemostásica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* mediante trauma vascular inducido en *Cavia pocerllus*.

Datos generales del cobayo

Número de cobayo:

Género y especie:

Raza:

Sexo:

Volumen sanguíneo (69,6ml/kg):

MEDICIÓN DE LAS VARIABLES INTERVINIENTES

En relación al animal de experimentación:

1.¿ Según la tabla de registro del criadero animal, cuánto es la edad del cobayo?

Grupo	Número de cobayo	Edad según registro
Grupo control		
Grupo de tratamiento (Dosis 1)		
Grupo de tratamiento (Dosis 2)		
Grupo de tratamiento (Dosis 3)		

2.¿ Según la tabla de registro del criadero animal, cuál es el peso del cobayo?

Grupo	Número de cobayo	Peso según registro
Grupo control		
Grupo de tratamiento (Dosis 1)		
Grupo de tratamiento (Dosis 2)		
Grupo de tratamiento (Dosis 3)		

3.¿ Según la tabla de registro del criadero animal, cuál es el tamaño del cobayo?

Grupo	Número de cobayo	Tamaño según registro
Grupo control		
Grupo de tratamiento (Dosis 1)		
Grupo de tratamiento (Dosis 2)		
Grupo de tratamiento (Dosis 3)		

4.¿Cuál es el porcentaje de pérdida sanguínea del cobayo?

- **Cálculo de porcentaje de pérdida sanguínea post tratamiento**

Peso de 8 gasas:

Peso de 1 gasa:

Peso de 1 papel:

Peso total de la balanza: N° de gasas con sangre x peso de gasa + peso de papel + SANGRE

Porcentaje de volumen de pérdida sanguínea: $X = (\text{volumen en mililitros de pérdida sanguínea} \times 100) / \text{volumen de cobayo}$.

En relación al vaso sanguíneo intervenido:

5.¿Cuál fue el tamaño del vaso sometido a trauma vascular?

Grupo	Número de cobayo	Tamaño medido del vaso
Grupo control		
Grupo de tratamiento (Dosis 1)		
Grupo de tratamiento (Dosis 2)		
Grupo de tratamiento (Dosis 3)		

En relación a la hemorragia masiva producida:

6.¿El cobayo desarrollará hemorragia masiva?

GRUPOS	REPETICIONES																											
	1			2			3			4			5			6												
	N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM											
Grupo control (gasas sin presión)		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo									
		esperado	no	si			esperado	no			si	esperado			no	si			esperado	no	si	esperado	no	si				
		obtenido					obtenido					obtenido							obtenido			obtenido			obtenido			
Grupo de tratamiento 1 (dosis 1)	N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM											
		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo													
		esperado	no		si	esperado		no	si		esperado	no		si	esperado		no	si	esperado	no	si	esperado	no	si				
Grupo de tratamiento 2 (dosis 2)	N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM		N° cobayo	HM											
		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo													
		esperado	no		si	esperado		no	si		esperado	no		si	esperado		no	si	esperado	no	si	esperado	no	si				

*

Grupo de tratamiento 3 (dosis 3)	N° cobayo	HM			N° cobayo	HM			N° cobayo	HM			N° cobayo	HM			N° cobayo	HM		
		Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo			Mililitros perdidos en 1 minuto	Produjo	
			esperado	no			si	esperado			no	si			esperado	no			si	esperado
		obtenido				obtenido					obtenido					obtenido				

Leyenda

HM: hemorragia masiva

X: cantidad calculada de pérdida de sangre en mililitros.

$\leq X \text{ml/min}$	No
$> X \text{ml/min}$	si

Nota: para confirmar una hemorragia masiva se calculará la pérdida de sangre esperada en 1 minuto con la siguiente fórmula: $X = (\text{peso(g)} \times 1.5 \text{ ml}) / 1000\text{g}$, basada en la hemorragia masiva en un cobayo (1.5ml/kg/min). Se considerará menos de 1 minuto, si es que el volumen obtenido sobrepasa el volumen esperado (calculado).

MEDICION DE LAS VARIABLES INDEPENDIENTES

En relación a la combinación de pectina y Látex de *Croton lechleri* y sus efectos:

7.¿Cómo fue la dosis de la combinación de pectina y Látex de *Croton lechleri* usada durante el experimento?

GRUPOS	REPETICIONES											
	1		2		3		4		5		6	
Grupo control (gasas sin presión)	N° cobayo	control	N° cobayo	Control	N° cobayo	control	N° cobayo	control	N° cobayo	control	N° cobayo	control
		Dosis control (0 gramos)		Dosis control (0 gramos)		Dosis control (0 gramos)		Dosis control (0 gramos)		Dosis control (0 gramos)		Dosis control (0 gramos)

Leyenda:

Dosis control: 0 gramos de la combinación en el grupo control, la hemorragia solo se maneja por gasas sin presión.

GRUPOS	REPETICIONES											
	1		2		3		4		5		6	
	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación
Grupo de tratamiento 1 (dosis 1)		Dosis 1 Sub terapéutica Terapéutica Supra terapéutica		Dosis 1 Sub terapéutica Terapéutica Supra terapéutica		Dosis 1 Sub terapéutica Terapéutica Supra terapéutica		Dosis 1 Sub terapéutica Terapéutica Supra terapéutica		Dosis 1 Sub terapéutica Terapéutica Supra terapéutica		Dosis 1 Sub terapéutica Terapéutica Supra terapéutica
Grupo de tratamiento 2 (dosis 2)	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación	N° cobayo	Combinación
		Dosis 2 Sub terapéutica Terapéutica		Dosis 2 Sub terapéutica Terapéutica		Dosis 2 Sub terapéutica Terapéutica		Dosis 2 Sub terapéutica Terapéutica		Dosis 2 Sub terapéutica Terapéutica		Dosis 2 Sub terapéutica Terapéutica

			Supra terapéutica															
Grupo de tratamiento (dosis 3)	N° cobayo	Combinación																
	Dosis 3	Sub terapéutica		Dosis 3	Sub terapéutica		Dosis 3	Sub terapéutica		Dosis 3	Sub terapéutica		Dosis 3	Sub terapéutica		Dosis 3	Sub terapéutica	
		<i>Terapéutica</i>			<i>Terapéutica</i>			<i>Terapéutica</i>			<i>Terapéutica</i>			<i>Terapéutica</i>			<i>Terapéutica</i>	
		Supra terapéutica			Supra terapéutica			Supra terapéutica			Supra terapéutica			Supra terapéutica			Supra terapéutica	

Leyenda

Dosis sub terapéutica: dosis con capacidad menor que la adecuada, de control de sangrado

Dosis terapéutica: dosis con capacidad adecuada de control de sangrado

Dosis supreterapéutica: dosis con capacidad mayor que la adecuada, de control de sangrado

En relación a la hemostasia:

8 ¿El agente posee capacidad hemostásica suficiente para detener una hemorragia masiva inducida por trauma vascular, según su tiempo de demora?

GRUPO S	REPETICIONES																	
	1			2			3			4			5			6		
	N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia	
Grupo control (gasas sin presión)		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba
			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos
			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos
Grupo de tratamiento 1 (dosis 1)	N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia	
		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba
			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos
			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos
Grupo de tratamiento 2 (dosis)	N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia	
		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba
			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos			No efectiva ≥2 minutos
			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos			Efectiva <2 minutos

Grupo de tratamiento 3 (dosis 3)	N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia		N° cobayo	Detención de hemorragia	
		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba		Min	Capacidad hemostásica y punto de prueba
				No efectiva ≥ 2 minutos			No efectiva ≥ 2 minutos								
			Efectiva < 2 minutos			Efectiva < 2 minutos									Efectiva < 2 minutos

Leyenda

Punto de prueba: Hace referencia al tiempo en que un eficaz agente hemostático debería de detener una hemorragia de grandes vasos (hemorragia masiva). Este tiempo es de 2 minutos después de su aplicación, la cual nos permite administrarlo a través de un charco de sangre formado.

Min: minutos y segundos

≥ 2 minutos	No efectivo
< 2 minutos	Efectivo

9.¿Cuál fue la fuerza de adherencia del hemostásico después de la aplicación de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri*?

Grupo	Número de animal	Puntuación (1-5)	Fuerza de adherencia
Grupo control (gasas sin presión)			El hemostásico no se adhiere al tejido
			el hemostásico se puede retirar fácilmente del tejido
			el hemostásica tiene la capacidad de estirar el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar parcialmente el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar completamente el tejido
Grupo de tratamiento 1 (dosis1)			El hemostásico no se adhiere al tejido
			el hemostásico se puede retirar fácilmente del tejido
			el hemostásica tiene la capacidad de estirar el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar parcialmente el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar completamente el tejido
Grupo de tratamiento 2 (dosis 2)			El hemostásico no se adhiere al tejido
			el hemostásico se puede retirar fácilmente del tejido
			el hemostásica tiene la capacidad de estirar el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar parcialmente el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar completamente el tejido
Grupo de tratamiento 3 (dosis 3)			El hemostásico no se adhiere al tejido
			el hemostásico se puede retirar fácilmente del tejido
			el hemostásica tiene la capacidad de estirar el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar parcialmente el tejido
			el hemostásico tiene la capacidad de levantar completamente el tejido

Leyenda

Escala de Fuerza de adherencia		Reseña
1	No hubo adherencia	El hemostásico no se adhiere al tejido
2	Adherencia leve	el hemostásico se puede retirar fácilmente del tejido
3	Adherencia adecuada	el hemostásico tiene la capacidad de estirar el tejido
4	Adherencia levanta parcialmente el tejido	el hemostásico tiene la capacidad de levantar parcialmente la cabeza y cuello
5	Adherencia levanta completamente el tejido	el hemostásico tiene la capacidad de levantar completamente la cabeza y cuello

En relación al daño histopatológico:

10. ¿Según el examen anatomopatológico, hubo daño histológico después del uso de la combinación pectina y látex de *Croton lechleri*?

Grupo	Número de animal	Descripción de daño histológico por estudio anatomopatológico	Marcar
Grupo control			Si
			No
Grupo de tratamiento 1 (dosis1)			Si
			No
Grupo de tratamiento 2 (dosis 2)			si
			no
Grupo de tratamiento 3 (dosis 3)			si
			no

Leyenda

Si	Presencia de cualquier tipo de daño histológico
No	Ausencia de cualquier tipo de daño histológico

11. Cuál es el tamaño de la herida quirúrgica después de la incisión?

Grupo	Número de animal	Tamaño en mm ²
Grupo tratamiento		
Grupo de tratamiento 1 (dosis1)		
Grupo de tratamiento 2 (dosis 2)		
Grupo de tratamiento 3 (dosis 3)		

Anexo N°3: Resolución de subvención económica de la DIU



UNHEVAL

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILO VALDIZÁN

LICENCIADA CON RESOLUCIÓN DEL CONSEJO DIRECTIVO N° 099-2019-SUNEDU-CD

"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

RESOLUCIÓN N° 0253-2022-UNHEVAL-VRI

Huánuco, 22 de agosto de 2022.

VISTO: El Oficio N° 000037-2022-UNHEVAL-DI de fecha 18/08/2022;

CONSIDERANDO:

Que, la Ley Universitaria 30220 en su Capítulo VI "INVESTIGACIÓN", Artículo 48°, establece que: *La investigación constituye una función esencial y obligatoria de la universidad, que la fomenta y realiza, respondiendo a través de la producción de conocimiento y desarrollo de tecnologías a las necesidades de la sociedad, con especial énfasis en la realidad nacional. Los docentes, estudiantes y graduados participan en la actividad investigadora en su propia institución o en redes de investigación nacional o internacional, creadas por las instituciones universitarias públicas o privadas;*

Que, mediante Resolución N° 0177-2022-UNHEVAL-VRI de fecha 24/04/2022, se aprueba el Reglamento de Semilleros de Investigación 2022, asimismo, mediante Resolución N° 0204-2022-UNHEVAL-VRI de fecha 07/06/2022, se aprueba la Directiva de Semilleros de Investigación 2022;

Que, mediante Resolución N° 0236-2022-UNHEVAL-VRI de fecha 04/08/2022, se conforma el Jurado Evaluador Externo para los Proyectos de Semilleros de Investigación 2022;

Que, mediante Oficio N° 000037-2022-UNHEVAL-DI de fecha 18/08/2022, la Directora de Investigación, remite la segunda lista de los Proyectos de Semilleros de Investigación 2022, que han sido evaluados y aprobados por el Jurado Evaluador Externo. En tal sentido solicita la emisión de la Resolución de aprobación, de manera individual;

Estando a las atribuciones conferidas al Vicerrector de Investigación por la Ley Universitaria N° 30220, por el Estatuto de la UNHEVAL y el Reglamento de la UNHEVAL, por la Resolución N° 067-2021-UNHEVAL-CEU, del 09.AGO.2021, del Comité Electoral Universitario, que proclamó y acreditó, a partir del 02.SET.2021 hasta el 01.SET.2026, como Rector y Vicerrectores de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán; y por el Oficio N° 5224-221-SUNEDU-02-15-02, emitido por la Unidad de Grados y Títulos de la SUNEDU, a través del cual informa respecto a la solicitud de registro de datos de las autoridades titulares de la UNHEVAL; y asimismo con Resolución Rectoral N° 0864-2022-UNHEVAL de fecha 12/08/2022 se encarga las funciones del Vicerrector de Investigación a la Dra. Nancy Guillermina Veramendi Villavicencios, Vicerrectora Académica, por los días 22 al 26 de agosto de 2022;

SE RESUELVE:

1° APROBAR el **PROYECTO DE SEMILLEROS DE INVESTIGACIÓN 2022**, conforme a las siguientes especificaciones elaborado por la Dirección de Investigación, por lo expuesto en los considerandos precedentes:

CÓD. DEL PROY.	FACULTAD	ESCUELA PROFESIONAL	TÍTULO DEL PROYECTO	LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	SUB LÍNEA DE INV.	INTEGRANTES	CONDICIÓN	PPTO.	PUNTUACIÓN
MH01	Medicina	Medicina Humana	Efecto hemostático de la combinación de Pectina y Látex de Croton Lecheri mediante estudio experimental de trauma vascular inducido, en Cobayos (<i>Cavia porcellus</i>) en Huánuco, 2022	Ciencias de la Salud	Ciencias del cuidado de la salud y servicios	Huayta Arapa Nilda Gonzales Quispe, Lesly Esmeralda Rodríguez Nano, Ethell Jordan Saboya Ruiz, Diana Sofía	Docente Asesor Estudiante coordinador Estudiante semilla Estudiante semilla	S/ 2,457.00	63

2° REMITIR al Consejo Universitario para su ratificación.

3° DAR A CONOCER a los órganos correspondientes.

Regístrese, comuníquese y archívese.

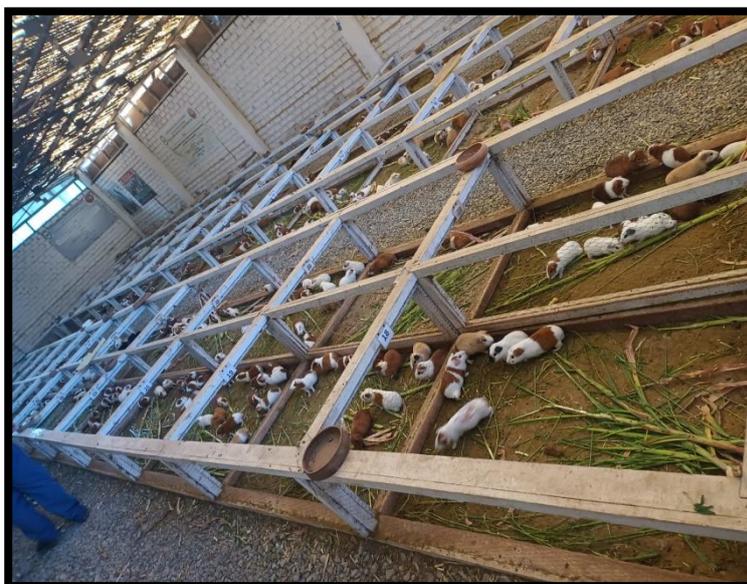


Dra. NANCY G. VERAMENDI VILLAVICENCIOS
VICERRECTORA DE INVESTIGACION (E)

Distribución: CU/Rector/VRAcad/DI/FM/interesados/archivo

MBT/Inc

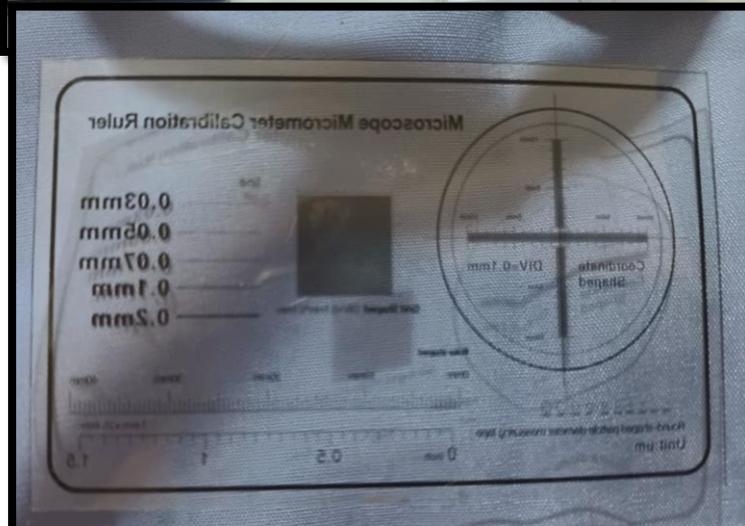
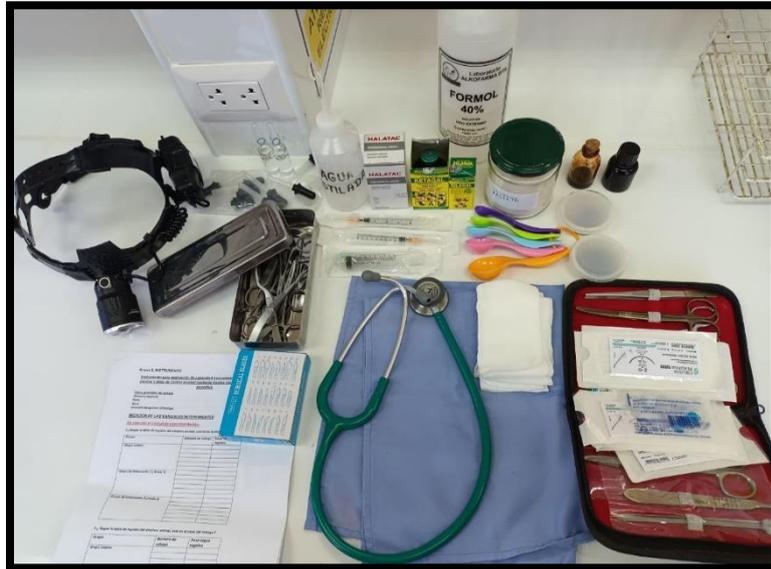
Anexo N°4: Fotos de obtención de especímenes



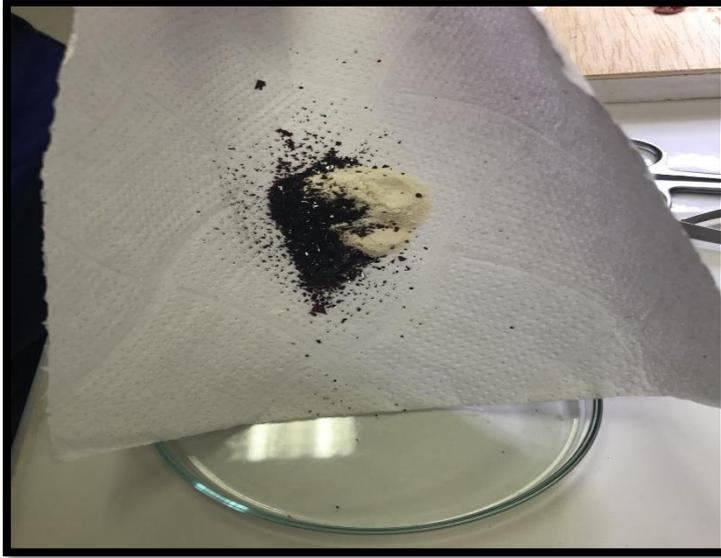
Anexo N°5: Fotos de observación directa y microscópica

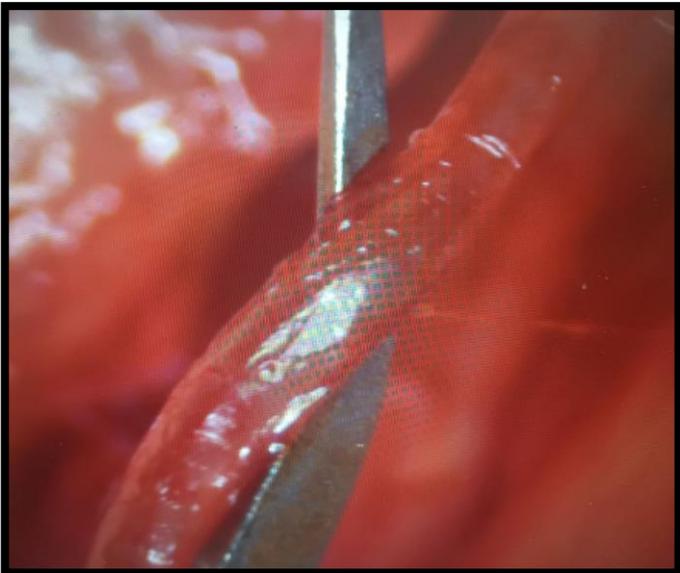
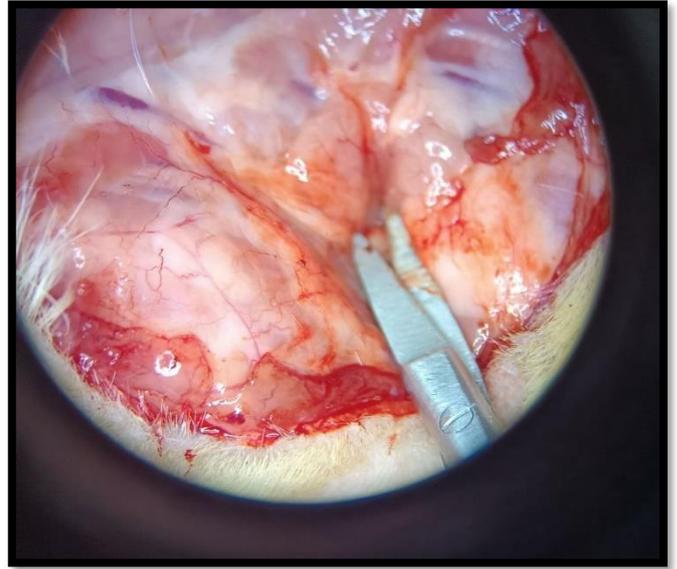
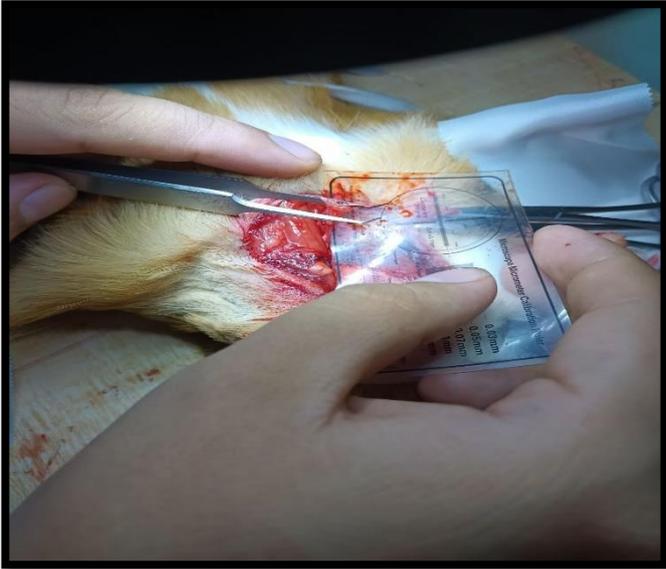


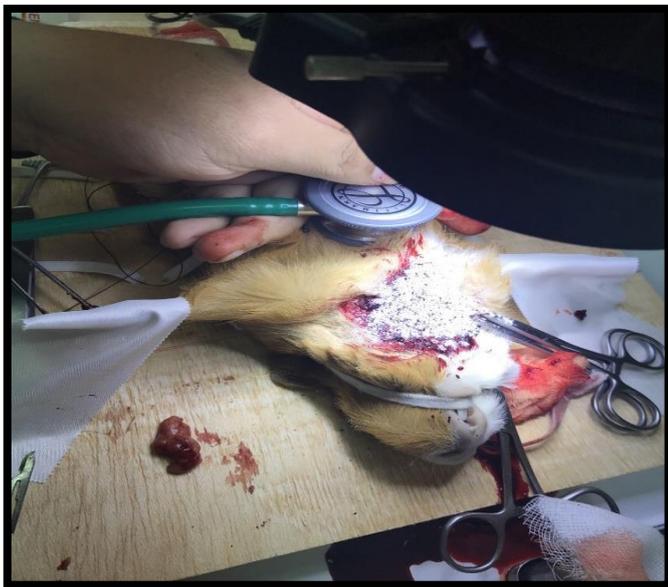
Anexo N°6: Fotos de intervención microquirúrgica a un grupo de tratamiento





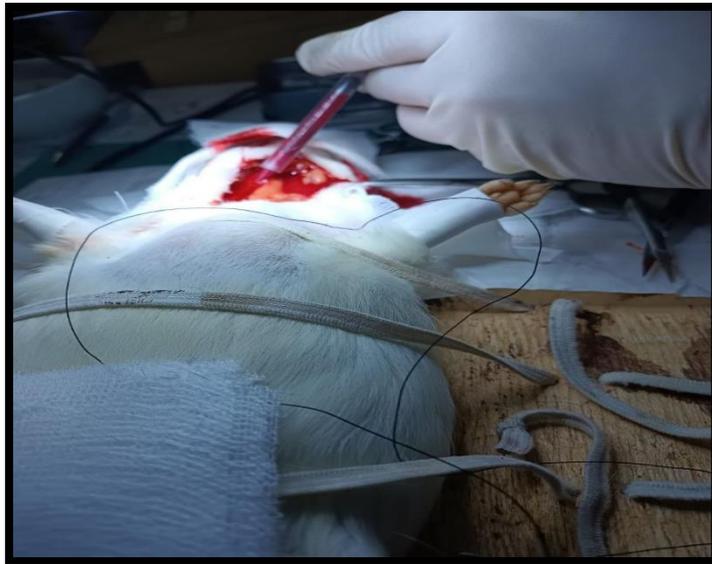
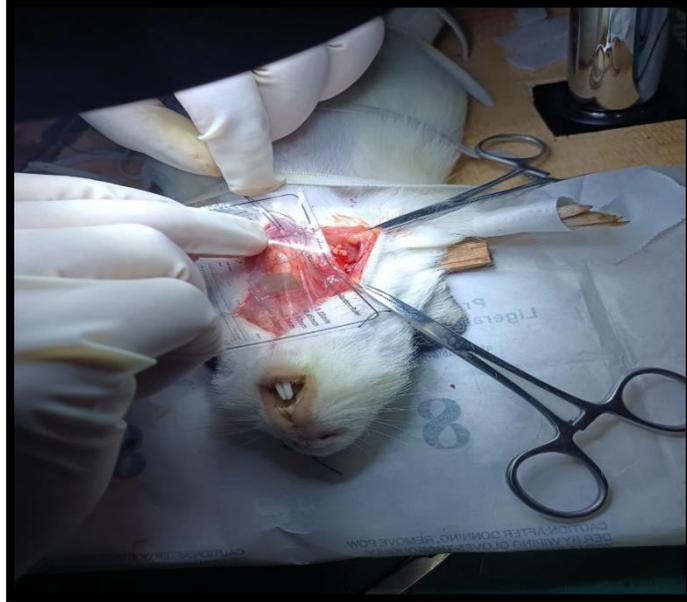






Anexo N°7: Fotos de intervención microquirúrgica a un grupo control







Anexo N°8: Informe de patología

SE RECIBEN 18 LAMINAS HISTOLOGICAS DE ORIGEN DESCONOCIDO QUE MUESTRAN:

- TEJIDO EPITELIAL CON DERMIS SUPERFICIAL Y PROFUNDA
- GLANDULA SALIVAL
- EPITELIO RESPIRATORIO CON PRESENCIA DE TEJIDO CARTILAGINOSO BRONQUIAL
- TEJIDO LINFATICO (AMIGDALA)
- TIROIDES
- MUSCULO ESQUELETICO

EN LOS CORTES HISTOLOGICOS SE MUESTRAN PRESENCIA DE MATERIAL DE ASPECTO HIALINO EXTRAÑO CON PRESENCIA ADYACENTE DE HEMORRAGIA Y CONGESTION LOCALIZADAS ADYACENTE A PIEL, MUSCULO ESQUELETICO. FOTO 1-2

EL TEJIDO LINFATICO MUESTRA LEVE HIPERPLASIA FOLICULAR LINFATICA. FOTO 3

NO SE OBSERVA INFLAMACION AGUDA NI CRONICA DE INPORTANCIA. LA HEMORRAGIA, LA CUAL ES LEVE, SE UBICA ADYACENTE A TEJIDO

MUSCULAR Y DERMIS SUPERFICIAL. FOTO 4.

CONCLUSION:

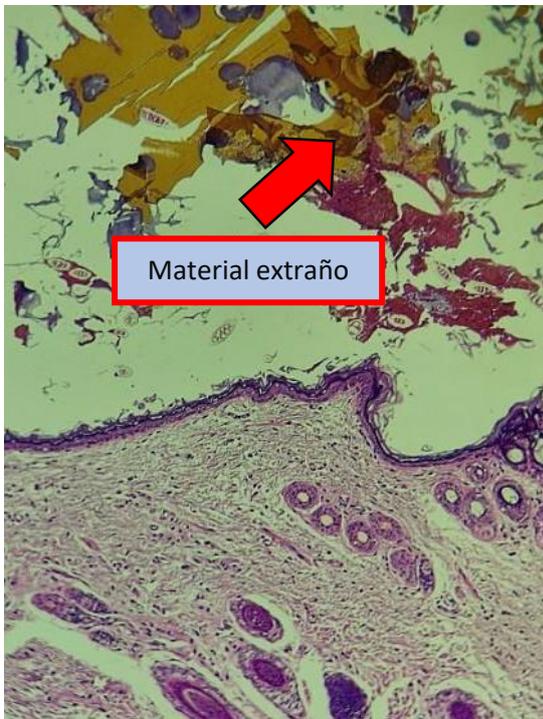
EL MATERIAL HIALINO OBSERVADO MUESTRA CASI NINGUNA REACCION

A CUERPO EXTRAÑO ASI COMO INFLAMACION, SIN EMBARGO, SE OBSERVA INDIRECTAMENTE UNA HIPERPLASIA FOLICULAR EN RESPUESTA A EL MATERIAL EXTRAÑO O ALGUN AGENTE NO OBSERVABLE.



Dr. Benavides Samame Liner Manuel.
Anatómo Patólogo
CMP 32980 RNE 16181

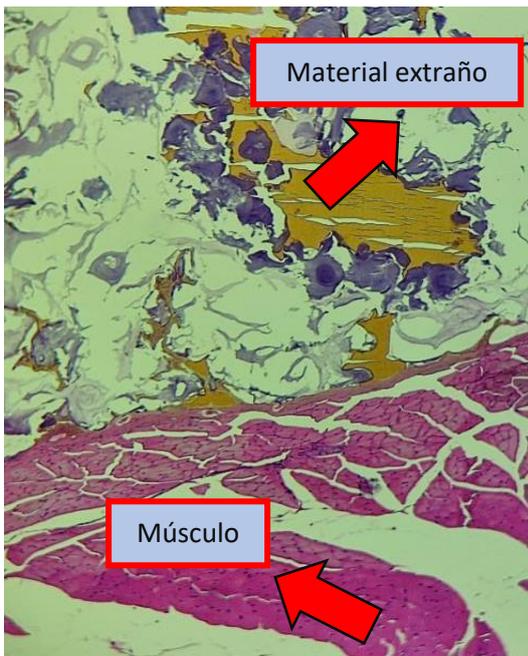
FOTO 1 (aumento x10)



MATERIAL EXTRAÑO EN COLOR AMARILLO Y GRIS


Dr. Benavides Samame Liner Manuel.
Anátomo Patólogo
CMP 32980 RNE 16181

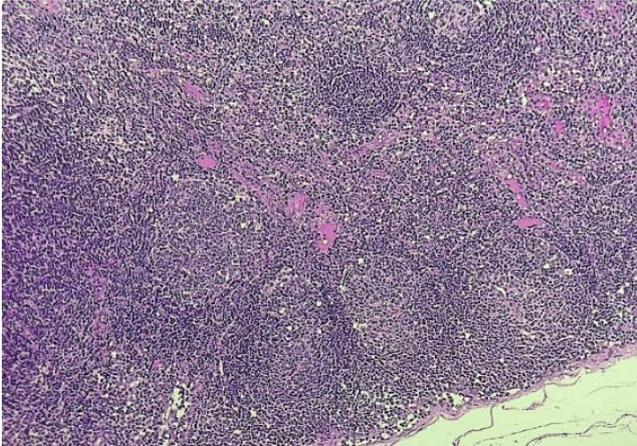
FOTO 2 (aumento x10)



MATERIAL EXTRAÑO EN COLOR AMARILLO Y GRIS ADYACENTE A MUSCULO


Dr. Benavides Samame Liner Manuel.
Anátomo Patólogo
CMP 32980 RNE 16181

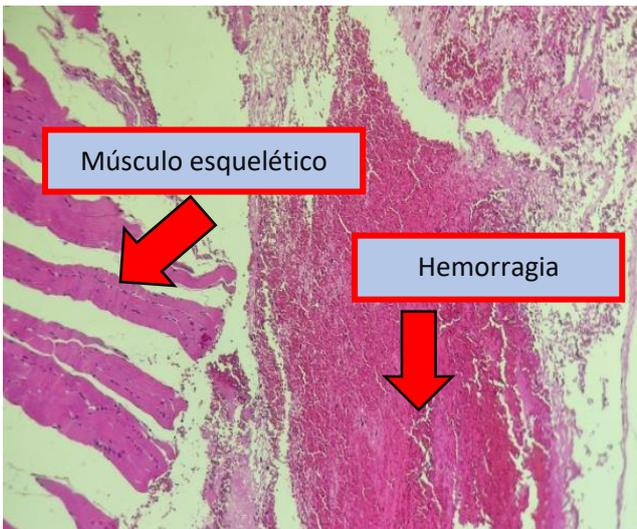
FOTO 3 (aumento x10)



LEVE HIPERPLASIA FOLICULAR LINFOIDE



FOTO 4 (aumento x10)



HEMORRAGIA ADYACENTE A TEJIDO MUSCULAR SIN REACCION INFLAMATORIA



Anexo 9: DOCUMENTO DE ETICA EN ANIMALES

APLICACIÓN BÁSICA PROYECTOS RELACIONADOS CON ANIMALES

Antes de responder las preguntas de esta aplicación, le agradeceríamos se sirva leer la Guía para la Presentación de Proyectos de Investigación.

1. Categoría de Revisión:

Revisión Parcial <input type="checkbox"/>	Revisión Completa <input checked="" type="checkbox"/>	Exonerado <input type="checkbox"/>
---	--	------------------------------------

2. Persona a la cual se deberá enviar la correspondencia

Persona a Contactar:	Rodríguez Nano, Ethel Jordan
Nombre y Título/Grado:	Estudiante de medicina humana.
Institución:	UNHEVAL- Medicina Humana
Área Operativa o Unidad de contacto:	
Dirección	Jr. Leoncio Prado 779
Teléfono:	964238149
Fax:	
e-mail:	jordannanonano@gmail.com

3. Animales a utilizar:

Si no existen modelos alternativos, justifique el uso de animales en su estudio

Complete la información acerca de los animales a utilizar:			
Especie:	Nombre científico		Nombre común:
	<i>Cavia porcellus</i>		Cobayo/cuy
Género:	Hembra <input type="checkbox"/>	Macho <input checked="" type="checkbox"/>	Edad: 2-4 meses
Número a utilizar:	27		
Justifique el número de animales a utilizar:			
Es en base al diseño de investigación: diseño completamente aleatorizado (DCA) . El diseño es según José Calzada Benza, en su libro: Metodología estadística para la investigación, 5ta edición. Se basa en grupos de tratamiento y mínimo un grupo control, en los que se prueba repetidas veces un tratamiento con diferentes dosis. Las dosis pueden ser elegidas por los investigadores, pero deben tener valores con intervalos iguales entre ellos. Se eligió un grupo control y dos grupos de tratamiento, siendo éstas las dosis: 0g (grupo control), 1,5g (tratamiento 1), 2g (tratamiento 2) y 2,5 (tratamiento 3). En cada uno de los grupos se realizará 6 repeticiones porque es el número mínimo de repeticiones para evaluar la eficacia de un tratamiento. Entonces, 6 repeticiones en 4 grupos equivalen a usar 24 cuyes y el 10% de estos			

será el piloto, es decir 3. Por ende, el número final de cobayos utilizados en la investigación serán 27.	
¿Utilizará alguna especie animal protegida o en vías de extinción?	Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
Si utilizará animales protegidos debe adjuntar una copia de la autorización del SERNANP/SERFOR para obtener la aprobación del CIEA; Indique si tiene autorización del SERNANP/SERFOR	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

4. Procedimientos:

Describa brevemente los procedimientos a los que serán expuestos los animales durante su estudio.

Si algún procedimiento implica generar dolor, estrés o lesiones en los animales, explique las medidas que se emplearán para aliviarlos.
Cada cobayo será anestesiado antes de cualquier manipulación quirúrgica. Se usará un anestésico y analgésico (ketamina/xilacina) durante toda la cirugía y un barbitúrico para su eutanasia final.
<u>Captura de animales</u> (frecuencia de monitoreo y tipo de trampas, manejo de animales capturados.)
Los animales se obtendrán directamente de un criadero especializado, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Serán recogidos por cada día de cirugía que se realice, por ende, estarán en su lugar de obtención.
<u>Sedación de animales</u> (medicamentos y dosis a usar, cuidados y procedimientos del animal durante la sedación, personal especializado para el manejo del animal.)
El medicamento anestésico y analgésico a usar será Ketamina/Xilacina 40mg/5kg, vía intraperitoneal (volumen máximo es 10ml/kg). Producirá un efecto analgésico y sedante de 20 a 60 minutos. Se usará suero para la hidratación de la mucosa ocular durante la cirugía. La cirugía será realizada por un especialista en práctica con animales de laboratorio de la misma universidad, acompañado de los dos tesisistas.
<u>Obtención de material biológico</u> (método a utilizar, muestra a tomar, manejo de la muestra.)
La muestra anatomopatológica se tomará de la zona que haya entrado en contacto directo con la combinación de látex y <i>Croton lechleri</i> . La muestra se tomará al final de la experimentación, de un cobayo del grupo de tratamiento 1, tratamiento 2 y de otro del grupo de tratamiento 2. Ambos serán evaluados por un especialista anatomatólogo.
<u>Seguridad</u> (Indique procedimientos de seguridad para los animales y personal de investigación en caso de enfermedad.) - <u>Bioseguridad</u> (procedimientos para evitar impactos negativos en el ambiente, en casos de trabajos de campo)
El manipulador de los animales de experimentación y los dos investigadores realizarán la cirugía en los laboratorios de la facultad de medicina Humana de la UNHEVAL y usarán equipos de protección personal (EPP). En cuanto a la cirugía se utilizarán Instrumentos

asépticos y estériles. Los animales también habrán pasado por una evaluación de calidad, evitando las enfermedades.
<u>Manejo de desechos</u> (indicar si las muestras están contaminadas con tóxicos o microorganismos, o no.)
El material biológico a eliminar serán los cobayos, y el método usar será el enterramiento, realizado en las instalaciones de la universidad. Los desechos que se produzcan durante la cirugía serán distribuidos en bolsas rojas y negras, dependiendo del tipo de desecho (peligrosos o comunes); posteriormente el personal de limpieza se deshará de él, como de manera habitual en el laboratorio.
<u>¿Los animales usados en su estudio serán sometidos a EUTANASIA?</u> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si su respuesta es afirmativa, indique el número de animales, explique y justifique el método a utilizar.
Los animales a utilizar serán sometidos a eutanasia después de la cirugía, siendo el uso de barbitúricos el método a elegir porque es una muerte sin dolor ni sufrimiento y por último serán eliminados por enterramiento. El número de animales sometidos a eutanasia serán 27 cobayos. El método del barbitúrico es respaldado porque permite la analgesia y anestesia del animal antes de su ejecución.

5. Alojamiento de los Animales:

Describa el lugar donde se alojarán los animales, indicando el control de variables ambientales tales como luz, temperatura, humedad, etc.

Lugar de adquisición de animales. Bioterio a utilizar
Centro de Crianza del Centro de producción Kotosh.
Lugar de alojamiento. Indicar condiciones ambientales (luz, temperatura, humedad)
El mismo centro de crianza especializado, puesto que se adquirirá el animal, cada vez que se realice la cirugía. Por ende, los animales permanecerán en su lugar de obtención con sus cuidados y ambiente rutinario.
Alimentación
El mismo recibido en el centro especializado, por lo anteriormente expuesto.

6. Informe al Público

¿Será la información de este estudio, accesible públicamente al final del mismo?
Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

Si su respuesta es afirmativa, por favor detalle la forma cómo será publicada. Si su respuesta es negativa, explique los motivos. Señale si existe alguna restricción.

El proyecto de investigación pasará por fase de tesis y por último la fase de elaboración de artículo de investigación, el cuál será publicado en una revista científica para el conocimiento del grupo en general.

7. Otros Puntos de Relevancia Ética:

Detalle cualquier punto de relevancia ética que no haya sido discutido previamente.

Ninguno.

8. Confidencialidad de la Información Obtenida:

Describa las medidas que serán tomadas para proteger la confidencialidad de la información.

La información obtenida en base a la experimentación, será resguardada por los investigadores, personal involucrado en la cirugía de los cobayos y estadistas. Los resultados posteriormente obtenidos, serán publicados a través de una publicación en una revista científica, tras pasar las fases correspondientes.

9. Relevancia de los resultados obtenidos:

La hemorragia de emergencia es una causa importante de muerte prehospitalaria en zonas remotas con difícil acceso a un centro de salud bien implementado.

Los resultados serían predecesores para el nacimiento de un nuevo agente hemostásico que podría ser probado en humanos, después de pasar las fases de evaluación específicas, para la detención de hemorragias, sobre todo a nivel de la atención primarias y zonas rurales de poco acceso a materiales de salud.

Firma del Investigador Principal	Fecha
	24 de octubre

Anexo 10: INFORME DE JUICIO DE EXPERTOS

INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

DATOS GENERALES

Apellidos y Nombres del experto:

Institución donde labora:

Instrumento motivo de evaluación: instrumento para evaluación de capacidad hemostásica de la combinación de pectina y látex de *Croton lechleri* mediante trauma vascular inducido en *Cavia porcellus*.

Autor del instrumento: Rodríguez Nano, Ethell Jordan y Saboya Ruiz, Diana Sofía

Aspecto de validación: claridad, objetividad, actualización, organización, suficiencia, intencionalidad, consistencia, coherencia, metodología, pertinencia.

INDICADOR	CRITERIO	DEFICIENTE				BAJA				REGULAR				BUENA				MUY BUENA			
		0 - 20				21 - 40				41 - 60				61 - 80				81 - 100			
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
CLARIDAD	ESTA FORMULADO CON LENGUAJE ADECUADO																				
OBJETIVIDAD	ESTA EXPRESADO EN CONDUCTAS OBSERVABLES																				
ACTUALIDAD	ESTA DE ACORDE A LOS APORTES RECIENTES EN LA DISCIPLINA DE ESTUDIO																				
ORGANIZACIÓN	HAY UNA ORGANIZACIÓN LOGICA																				
SUFICIENCIA	COMPRENDE LAS DIMENSIONES DE LA INVESTIGACION EN CANTIDAD Y CALIDAD																				
INTENCIONALIDAD	ES ADECUADO PARA VALORAR LA VARIABLE SELECCIONADA																				
CONSISTENCIA	ESTA BASADO EN ASPECTO TEORICOS Y CIENTIFICOS																				
COHERENCIA	HAY RELACION ENTRE LOS INDICADORES, DIMENSIONES E INDICES																				
METODOLOGIA	EL INSTRUMENTO SE RELACIONA CON EL METODO PLANTEADO EN EL PROYECTO																				
APLICABILIDAD	EL INSTRUMENTO ES FACIL DE APLICACIÓN																				

INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Apellidos y Nombres del experto: Alcides Cotacallapa Vilca

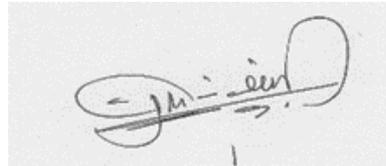
Institución donde labora: Universidad Nacional Hermilio Valdizán

Opinión de Aplicabilidad: ***El instrumento es aplicable, para el Proyecto de investigación formulado.***

Promedio de Valoración: 98

Fecha: 4 de julio del 2022

Firma del Experto:



INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Apellidos y Nombres del experto: Ana Lucía Merino Taboada

Institución donde labora: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen

Opinión de Aplicabilidad: El presente instrumento de investigación científica si cumple con una valoración adecuada de validez y confiabilidad para la medición de las distintas variables implicadas en el presente estudio. Por lo que se considera que es aplicable para este y futuros trabajos de investigación.

Promedio de Valoración: 99.5

Fecha: 05 Julio 2022

Firma del Experto:



INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Apellidos y Nombres del experto: Frank Cámara Llanos

Institución donde labora: Universidad de Huánuco
(investigación/Zoología/Sistemas ecológicos)

Opinión de Aplicabilidad: el instrumento mejoró en cuanto a calidad y organización. Además, cumple con los requisitos para ser aplicado y está en relación al objetivo de la investigación.

Promedio de Valoración: 99,5

Fecha: 5 de julio del 2022

Firma del Experto:



Mg. Frank E. Cámara Llanos
MÉDICO VETERINARIO
CMV. 7188

INFORME SOBRE JUICIO DE EXPERTO DEL INSTRUMENTO DE MEDICIÓN

Apellidos y Nombres del experto: HELARD ADHEMIR ROMAN CANO

Institución donde labora:
HOSPITAL II ESSALUD - HUÁNUCO

Opinión de Aplicabilidad: FAVORABLE

Promedio de Valoración: MUY BUENA 95% Fecha: 04 DE JULIO DEL 2022

Firma del Experto:



HÉLARD ROMAN CANO
CMP 31376 – RNE 18270

HÉLARD ROMAN CANO
CMP 31376 – RNE 18270

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
 "Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL

En la ciudad universitaria de Cayhuayna, siendo las 14 horas del día jueves 14 de marzo del 2024, nos reunimos en el auditorio de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina de la UNHEVAL, los miembros integrantes del Jurado Evaluador:

M.C. Marco Antonio LUJAN PACHA	PRESIDENTE
M.C. Germán GUIASOLA LOBON	SECRETARIO
M.C. Jimmy Santino CURO NIQUEN	VOCAL

Acreditados mediante Resolución N°0277-2022-UNHEVAL-FM-D, de fecha 16.DIC.2022, de la tesis titulada: "EFECTO HEMOSTASICO DE LA COMBINACIÓN DE PECTINA Y LÁTEX DE Croton lecheri MEDIANTE ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TRAUMA VASCULAR INDUCIDO, EN COBAYOS (*Cavia porcellus*) EN HUANUCO-2022", presentado por el titulado Ethell Jordan RODRÍGUEZ NANO y la titulanda Diana Sofia SABOYA RUIZ, con el asesoramiento de la docente Nilda HUAYTA ARAPA, se procedió a dar inicio el acto de sustentación para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

Concluido el acto de sustentación, cada miembro del Jurado Evaluador procedió a la evaluación de los titulandos, teniendo presente los siguientes criterios:

1. Presentación
2. Exposición y dominio del tema
3. Absolución de preguntas

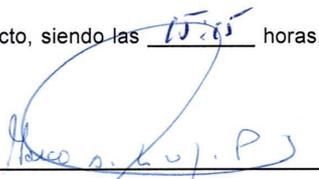
Nombres y Apellidos de la Titulando	Jurado Evaluador			Promedio Final
	Presidente	Secretario	Vocal	
Ethell Jordan RODRÍGUEZ NANO	19	19	19	19
Diana Sofia SABOYA RUIZ	19	19	19	19

Obteniendo en consecuencia el titulado Ethell Jordan RODRÍGUEZ NANO, la nota de Diecinueve (19), equivalente a EXCELENTE, por lo que se declara APROBADO.

Y la titulanda Diana Sofia SABOYA RUIZ, la nota de Diecinueve (19), equivalente a EXCELENTE por lo que se declara APROBADO.

Calificación que se realiza de acuerdo con el Art. 78° del Reglamento General de Grados y Títulos Modificado de la UNHEVAL.

Se da por finalizado el presente acto, siendo las 15:05 horas, del día 14 de marzo del 2024, firmando en señal de conformidad.


 PRESIDENTE
 DNI N° 21786200


 SECRETARIO
 DNI N° 42489147


 VOCAL
 DNI N° 07900205

Leyenda:
 19 a 20: Excelente
 17 a 18: Muy Bueno
 14 a 16: Bueno
 0 a 13: Desaprobado

Av. Universitaria 601-607- Ciudad Universitaria - Cayhuayna - Píllco Marca - Pabellón VIII-
 Teléfono N° 062- 591081 correo: dmedicina@unheval.edu.pe



“UNIVERSIDAD NACIONAL “HERMILIO VALDIZÁN”

Licenciada con Resolución del Consejo Directivo N° 099-2019-SUNEDU/CD

**FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN**

**CONSTANCIA DE SIMILITUD N° 020 SOFTWARE ANTIPLAGIO
TURNITIN-FM-UNHEVAL.**

El director de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina, emite la presente CONSTANCIA DE SIMILITUD, aplicando el Software TURNITIN, el cual reporta un 11%. de similitud, correspondiente a la interesada: **Rodriguez Nano, Ethell Jordan y Saboya Ruiz, Diana Sofia**, de la tesis titulada: “, **EFFECTO HEMOSTASICO DE LA COMBINACIÓN DE PECTINA Y LÁTEX DE Croton lechleri MEDIANTE ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TRAUMA VASCULAR INDUCIDO, EN COBAYOS (cavia porcellus) EN HUANUCO-2022**”, cuyo asesor es la Mg. Huayta Arapa Nilda; por consiguiente

SE DECLARA APTO

Se expide la presente, para los trámites pertinentes

Cayhuayna, 7 de marzo del 2024



Dr. Joel TUCTO BERRÍOS

Director de la Unidad de Investigación
Facultad de Medicina - UNHEVAL

NOMBRE DEL TRABAJO

EFECTO HEMOSTASICO DE LA COMBINACIÓN DE PECTINA Y LÁTEX DE Croton Iechleri MEDIANTE ESTUDIO EXPERIME

AUTOR

ETHELL JORDAN RODRIGUEZ NANO, DIANA SOFIA SABOYA RUIZ

RECUENTO DE PALABRAS

38993 Words

RECUENTO DE CARACTERES

208039 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

148 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

3.4MB

FECHA DE ENTREGA

Mar 7, 2024 11:52 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Mar 7, 2024 11:54 AM GMT-5

● 11% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 10% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 8% Base de datos de trabajos entregados
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 15 palabras)




 Dr. Joel TUCTO BERRÍOS
 Director de la Unidad de Investigación
 Facultad de Medicina - UNHEVAL

● 11% de similitud general

Principales fuentes encontradas en las siguientes bases de datos:

- 10% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 8% Base de datos de trabajos entregados
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

FUENTES PRINCIPALES

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1	repositorio.unheval.edu.pe Internet	<1%
2	upch.edu.pe Internet	<1%
3	Queen Mary and Westfield College on 2024-02-11 Submitted works	<1%
4	Universidad Catolica De Cuenca on 2020-01-09 Submitted works	<1%
5	repositorio.une.edu.pe Internet	<1%
6	Queen Mary and Westfield College on 2018-03-18 Submitted works	<1%
7	Giuseppe Minervini, Rocco Franco, Maria Maddalena Marrapodi, Marco... Crossref	<1%
8	link.springer.com Internet	<1%

Descripción general de fuentes

9	repositorio.uwiener.edu.pe Internet	<1%
10	University of Newcastle upon Tyne on 2023-12-09 Submitted works	<1%
11	University of Reading on 2022-04-18 Submitted works	<1%
12	repositorio.ucv.edu.pe Internet	<1%
13	Hartpury College on 2022-12-13 Submitted works	<1%
14	University of Dundee on 2021-03-25 Submitted works	<1%
15	thieme-connect.com Internet	<1%
16	University of Dundee on 2023-11-09 Submitted works	<1%
17	ouci.dntb.gov.ua Internet	<1%
18	Queen Mary and Westfield College on 2023-02-06 Submitted works	<1%
19	elsevier.es Internet	<1%
20	frontiersin.org Internet	<1%

21	repositorio.ufmg.br Internet	<1%
22	repositori.tecnocampus.cat Internet	<1%
23	bvs.ins.gob.pe Internet	<1%
24	uptodate.com Internet	<1%
25	xa.yimg.com Internet	<1%
26	1library.co Internet	<1%
27	Ain Shams University on 2020-07-26 Submitted works	<1%
28	King's College on 2017-12-13 Submitted works	<1%
29	University of Oxford on 2023-01-30 Submitted works	<1%
30	es.slideshare.net Internet	<1%
31	hdl.handle.net Internet	<1%
32	principiosfisiologia.wordpress.com Internet	<1%

33	teses.usp.br Internet	<1%
34	Texas A&M University, College Station on 2022-03-07 Submitted works	<1%
35	Universidad de Alcalá on 2023-04-27 Submitted works	<1%
36	Queen's University of Belfast on 2021-03-15 Submitted works	<1%
37	Universidad de San Martín de Porres on 2022-04-08 Submitted works	<1%
38	investigacion.unirioja.es Internet	<1%
39	ncbi.nlm.nih.gov Internet	<1%
40	docksci.com Internet	<1%
41	ismu.lt Internet	<1%
42	Universidad de San Martín de Porres on 2022-04-09 Submitted works	<1%
43	researchsquare.com Internet	<1%
44	Loughborough University on 2021-05-20 Submitted works	<1%

45	Universidad Católica de Santa María on 2021-05-19	Submitted works	<1%
46	rpm.pe	Internet	<1%
47	supplementbibel.de	Internet	<1%
48	Universidad de Alcalá on 2022-05-23	Submitted works	<1%
49	cris.tau.ac.il	Internet	<1%
50	revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe	Internet	<1%
51	Kingston University on 2022-05-03	Submitted works	<1%
52	Ain Shams University on 2020-07-26	Submitted works	<1%
53	Queen Mary and Westfield College on 2016-04-03	Submitted works	<1%
54	clinicaltrials.gov	Internet	<1%
55	uthealth.influent.utsystem.edu	Internet	<1%
56	researchgate.net	Internet	<1%

57	Escuela Universitaria de Osuna on 2022-05-07	Submitted works	<1%
58	Universitat Internacional de Catalunya on 2023-05-02	Submitted works	<1%
59	revistamedica.com	Internet	<1%
60	Universidad San Jorge on 2021-01-17	Submitted works	<1%
61	eprints.mums.ac.ir	Internet	<1%
62	repositorio.unesp.br	Internet	<1%
63	statpearls.com	Internet	<1%
64	Kingston University on 2016-05-05	Submitted works	<1%
65	University Of Tasmania on 2022-01-14	Submitted works	<1%
66	ideals.illinois.edu	Internet	<1%
67	dspace.cuni.cz	Internet	<1%
68	issuu.com	Internet	<1%

69	scielo.isciii.es	Internet	<1%
70	physio-pedia.com	Internet	<1%
71	M. Nicodème, S. Dureau, M. Chéron, I. Kriegel, M. Trenchand, P. Bauër, ...	Crossref	<1%
72	Monash University on 2014-05-15	Submitted works	<1%
73	repositorio.ipen.br	Internet	<1%
74	ebmedicine.net	Internet	<1%
75	szd.si	Internet	<1%
76	Mathew, T.. "A p-value for testing the equivalence of the variances of a...	Crossref	<1%
77	Napier University on 2019-04-14	Submitted works	<1%
78	repositorio.unsch.edu.pe	Internet	<1%
79	scielo.edu.uy	Internet	<1%
80	National & Kapodistrian University of Athens on 2022-06-08	Submitted works	<1%

81	The University of Texas at Arlington on 2023-12-03 Submitted works	<1%
82	Universidad San Jorge on 2021-01-17 Submitted works	<1%
83	coek.info Internet	<1%
84	Imperial College of Science, Technology and Medicine on 2023-09-03 Submitted works	<1%
85	openarchive.ki.se Internet	<1%
86	repositori.udl.cat Internet	<1%
87	Monash University on 2020-04-29 Submitted works	<1%
88	Queen Mary and Westfield College on 2022-01-23 Submitted works	<1%
89	West Virginia University on 2020-03-10 Submitted works	<1%
90	cinthiamota.wordpress.com Internet	<1%
91	tel.archives-ouvertes.fr Internet	<1%
92	dspace.ucacue.edu.ec Internet	<1%

93	eprints.ucm.es Internet	<1%
94	fr.wikipedia.org Internet	<1%
95	repository.ucc.edu.co Internet	<1%
96	Pacific Union College on 2011-03-03 Submitted works	<1%
97	Universidad Católica de Santa María on 2019-05-07 Submitted works	<1%
98	University Of Tasmania on 2018-04-04 Submitted works	<1%
99	dokumen.pub Internet	<1%
100	repositorio.undac.edu.pe Internet	<1%
101	scielo.org.co Internet	<1%
102	stuartxchange.org Internet	<1%
103	yumpu.com Internet	<1%
104	Ho Yin Yuen, Ho Pan Bei, Xin Zhao. "Underwater and wet adhesion stra... Crossref	<1%

105	Infile on 2023-03-15 Submitted works	<1%
106	New Community Jewish High School on 2016-04-13 Submitted works	<1%
107	Universidad Internacional Isabel I de Castilla on 2022-05-16 Submitted works	<1%
108	Universidad del Desarrollo on 2024-02-07 Submitted works	<1%
109	Victoria University on 2018-06-18 Submitted works	<1%
110	escipub.com Internet	<1%
111	ikee.lib.auth.gr Internet	<1%
112	ir.lib.uth.gr Internet	<1%
113	pergamos.lib.uoa.gr Internet	<1%
114	polynoe.lib.uniwa.gr Internet	<1%
115	repositorio.upsjb.edu.pe Internet	<1%
116	revistas.pucp.edu.pe Internet	<1%

117	riucv.ucv.es Internet	<1%
118	theses.hal.science Internet	<1%
119	İNCE, Nazan Gezer and PAZVANT, Gülsün. "Ratlarda (Wistar albino) m... Publication	<1%

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DIGITAL Y DECLARACIÓN JURADA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR UN GRADO ACADÉMICO O TÍTULO PROFESIONAL

1. Autorización de Publicación: (Marque con una "X")

Pregrado	<input checked="" type="checkbox"/>	Segunda Especialidad	<input type="checkbox"/>	Posgrado:	Maestría	<input type="checkbox"/>	Doctorado	<input type="checkbox"/>
Pregrado (tal y como está registrado en SUNEDU)								
Facultad	MEDICINA							
Escuela Profesional	MEDICINA HUMANA							
Carrera Profesional	MEDICINA HUMANA							
Grado que otorga	-----							
Título que otorga	MÉDICO CIRUJANO							
Segunda especialidad (tal y como está registrado en SUNEDU)								
Facultad	-----							
Nombre del programa	-----							
Título que Otorga	-----							
Posgrado (tal y como está registrado en SUNEDU)								
Nombre del Programa de estudio	-----							
Grado que otorga	-----							

2. Datos del Autor(es): (Ingrese todos los datos requeridos completos)

Apellidos y Nombres:	SABOYA RUIZ, DIANA							
Tipo de Documento:	<input checked="" type="checkbox"/> DNI	<input checked="" type="checkbox"/> Pasaporte	<input type="checkbox"/> C.E.	Nro. de Celular:	959625396			
Nro. de Documento:	71919370			Correo Electrónico:	Diana.sr.2096@gmail.com			
Apellidos y Nombres:	GONZALES BLAS, ROSARIO JHILDA							
Tipo de Documento:	<input checked="" type="checkbox"/> DNI	<input checked="" type="checkbox"/> Pasaporte	<input type="checkbox"/> C.E.	Nro. de Celular:	964238149			
Nro. de Documento:	74128356			Correo Electrónico:	jordannanonano@gmail.com			
Apellidos y Nombres:	-----							
Tipo de Documento:	<input type="checkbox"/> DNI	<input type="checkbox"/> Pasaporte	<input type="checkbox"/> C.E.	Nro. de Celular:	-----			
Nro. de Documento:	-----			Correo Electrónico:	-----			

3. Datos del Asesor: (Ingrese todos los datos requeridos completos según DNI, no es necesario indicar el Grado Académico del Asesor)

¿El Trabajo de Investigación cuenta con un Asesor?: (marque con una "X" en el recuadro del costado, según corresponda)							<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/> NO
Apellidos y Nombres:	HUAYTA ARAPA, NILDA			ORCID ID:	https://orcid.org/0000-0003-0738-8194				
Tipo de Documento:	<input checked="" type="checkbox"/> DNI	<input checked="" type="checkbox"/> Pasaporte	<input type="checkbox"/> C.E.	Nro. de documento:	01510330				

4. Datos del Jurado calificador: (Ingrese solamente los Apellidos y Nombres completos según DNI, no es necesario indicar el Grado Académico del Jurado)

Presidente:	LUJAN PACHAS, MARCO ANTONIO
Secretario:	GUISASOLA LOBON, GERMAN
Vocal:	CURO NIQUÉN, JIMMY SANTINO HUMBERTO
Vocal:	-----
Vocal:	-----
Accesitario	-----

5. Declaración Jurada: (Ingrese todos los *datos* requeridos *completos*)

a) Soy Autor (a) (es) del Trabajo de Investigación Titulado: (Ingrese el título tal y como está registrado en el Acta de Sustentación)
"EFECTO HEMOSTASICO DE LA COMBINACIÓN DE PECTINA Y LÁTEX DE Croton lechleri MEDIANTE ESTUDIO EXPERIMENTAL DE TRAUMA VASCULAR INDUCIDO , EN COBAYOS (Cavia porcellus) EN HUANUCO-2022"
b) El Trabajo de Investigación fue sustentado para optar el Grado Académico ó Título Profesional de: (tal y como está registrado en SUNEDU)
TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO
c) El Trabajo de investigación no contiene plagio (ninguna frase completa o párrafo del documento corresponde a otro autor sin haber sido citado previamente), ni total ni parcial, para lo cual se han respetado las normas internacionales de citas y referencias.
d) El trabajo de investigación presentado no atenta contra derechos de terceros.
e) El trabajo de investigación no ha sido publicado, ni presentado anteriormente para obtener algún Grado Académico o Título profesional.
f) Los datos presentados en los resultados (tablas, gráficos, textos) no han sido falsificados, ni presentados sin citar la fuente.
g) Los archivos digitales que entrego contienen la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado.
h) Por lo expuesto, mediante la presente asumo frente a la Universidad Nacional Hermilio Valdizan (en adelante LA UNIVERSIDAD), cualquier responsabilidad que pudiera derivarse por la autoría, originalidad y veracidad del contenido del Trabajo de Investigación, así como por los derechos de la obra y/o invención presentada. En consecuencia, me hago responsable frente a LA UNIVERSIDAD y frente a terceros de cualquier daño que pudiera ocasionar a LA UNIVERSIDAD o a terceros, por el incumplimiento de lo declarado o que pudiera encontrar causas en la tesis presentada, asumiendo todas las cargas pecuniarias que pudieran derivarse de ello. Asimismo, por la presente me comprometo a asumir además todas las cargas pecuniarias que pudieran derivarse para LA UNIVERSIDAD en favor de terceros con motivo de acciones, reclamaciones o conflictos derivados del incumplimiento de lo declarado o las que encontraren causa en el contenido del trabajo de investigación. De identificarse fraude, piratería, plagio, falsificación o que el trabajo haya sido publicado anteriormente; asumo las consecuencias y sanciones que de mi acción se deriven, sometiéndome a la normatividad vigente de la Universidad Nacional Hermilio Valdizan.

6. Datos del Documento Digital a Publicar: (Ingrese todos los *datos* requeridos *completos*)

Ingrese solo el año en el que sustentó su Trabajo de Investigación: (Verifique la Información en el Acta de Sustentación)			2024	
Modalidad de obtención del Grado Académico o Título Profesional: (Marque con X según Ley Universitaria con la que inició sus estudios)	Tesis	X	Tesis Formato Artículo	Tesis Formato Patente de Invención
	Trabajo de Investigación		Trabajo de Suficiencia Profesional	Tesis Formato Libro, revisado por Pares Externos
	Trabajo Académico		Otros (especifique modalidad)	
Palabras Clave: (solo se requieren 3 palabras)	Hemostasia	Apósitos biológicos	Vendas hidrocoloidales	
Tipo de Acceso: (Marque con X según corresponda)	Acceso Abierto	X	Condición Cerrada (*)	
	Con Periodo de Embargo (*)		Fecha de Fin de Embargo:	
¿El Trabajo de Investigación, fue realizado en el marco de una Agencia Patrocinadora? (ya sea por financiamientos de proyectos, esquema financiero, beca, subvención u otras; marcar con una "X" en el recuadro del costado según corresponda):	SI	X	NO	X
Información de la Agencia Patrocinadora:	DIRECCION DE INVESTIGACION-UNHEVAL (RESOLUCIÓN N°0253-2022-UNHEVAL-VRI)			
El trabajo de investigación en digital y físico tienen los mismos registros del presente documento como son: Denominación del programa Académico, Denominación del Grado Académico o Título profesional, Nombres y Apellidos del autor, Asesor y Jurado calificador tal y como figura en el Documento de Identidad, Título completo del Trabajo de Investigación y Modalidad de Obtención del Grado Académico o Título Profesional según la Ley Universitaria con la que se inició los estudios.				

7. Autorización de Publicación Digital:

A través de la presente. Autorizo de manera gratuita a la Universidad Nacional Hermilio Valdizán a publicar la versión electrónica de este Trabajo de Investigación en su Biblioteca Virtual, Portal Web, Repositorio Institucional y Base de Datos académica, por plazo indefinido, consintiendo que con dicha autorización cualquier tercero podrá acceder a dichas páginas de manera gratuita pudiendo revisarla, imprimirla o grabarla siempre y cuando se respete la autoría y sea citada correctamente. Se autoriza cambiar el contenido de forma, más no de fondo, para propósitos de estandarización de formatos, como también establecer los metadatos correspondientes.

Firma:		
Apellidos y Nombres:	RODRIGUEZ NANO, ETHELL JORDAN	Huella Digital
DNI:	74128356	
Firma:		
Apellidos y Nombres:	SABOYA RUIZ, DIANA SOFIA	Huella Digital
DNI:	71919370	
Firma:		
Apellidos y Nombres:		Huella Digital
DNI:		
Fecha: 18 de marzo del 2024		

Nota:

- ✓ No modificar los textos preestablecidos, conservar la estructura del documento.
- ✓ Marque con una X en el recuadro que corresponde.
- ✓ Llenar este formato de forma digital, con tipo de letra **calibri**, **tamaño de fuente 09**, manteniendo la alineación del texto que observa en el modelo, sin errores gramaticales (*recuerde las mayúsculas también se tildan si corresponde*).
- ✓ La información que escriba en este formato debe coincidir con la información registrada en los demás archivos y/o formatos que presente, tales como: DNI, Acta de Sustentación, Trabajo de Investigación (PDF) y Declaración Jurada.
- ✓ Cada uno de los datos requeridos en este formato, es de carácter obligatorio según corresponda.