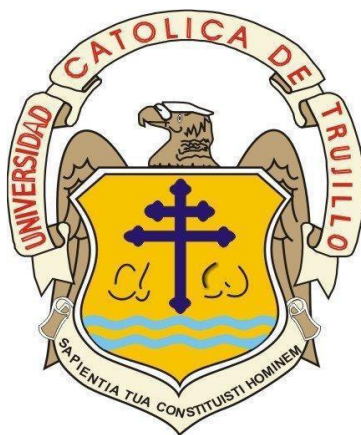


UNIVERSIDAD CATÓLICA DE TRUJILLO
BENEDICTO XVI
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE ODONTOLOGÍA



EFFECTO HEMOSTÁTICO DEL GEL DE CÁSCARA DE *Vitis vinifera*
(UVA) SOBRE HERIDAS PALATINAS DE CONEJOS
NEOZELANDESES
TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE CIRUJANO
DENTISTA

AUTOR

Br. Capuñay Julca Stefani Rosalia

ASESOR (A)

Mg. Ibañez Sevilla Carmen Teresa

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Prevención de enfermedades bucales y promoción de la salud.

TRUJILLO – PERÚ

2023

AUTORIDADES

Mons. Dr. Héctor Miguel Cabrejos Vidarte, OFM
Gran Canciller y Fundador

Mons. Dr. Héctor Miguel Cabrejos Vidarte, OFM
Rector

Dra. Silvia Ana Valverde Zavaleta
Vicerrectora Académica

Dra. Mariana Geraldine Silva Balarezo
Decana de la Facultad de Ciencias de la Salud

R.P. Mg. Hipólito Purizaca Sernaqué
Sub Gerente General

Ing. Marco Dávila Cabrejos
Gerente de Administración y Finanzas

Dr. Carlos Alfredo Cerna Muñoz, Ph.D.
Director del Instituto de Investigación

Mg. José Andrés Cruzado Albarrán
Secretario General

CONFORMIDAD DEL ASESOR

Yo, **Ibañez Sevilla Carmen** con DNI N° 18212665, asesora de la Tesis de Pregrado titulada: **“Efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* (Uva) sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, Trujillo – 2019”**, presentado por el Bachiller en Estomatología **Capuñay Julca, Stefani Rosalia**, con DNI N° 72381206, indico lo siguiente:

En conformidad con las normas estipuladas en el Reglamento de la Escuela de Pregrado de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI, en mi calidad de asesora, me permito indicar que la tesis presentada reúne con todos los requisitos técnicos, metodológicos y científicos de investigación establecidos por la Escuela de Pregrado.

Por lo tanto, el presente trabajo de investigación se encuentra en condiciones para su presentación y defensa ante un jurado.

Trujillo, 11 de enero del 2023

Mg. Ibañez Sevilla Carmen
DNI: 18212665

DEDICATORIA

A Dios, por todas sus Bendiciones, por darme la vida y permitir que cumpla con una de mis metas trazadas la cual es importante para mi formación personal y profesional.

A mis hermanos, porque día a día con su presencia, cariño y palabras de aliento, me impulsaron hacia adelante, además que de saber que mis logros también son los suyos.

A mi madre, a pesar de nuestra distancia física, siento que estás conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntas, sé que este momento hubiera sido tan especial para ti como lo es para mí.

A mi Padre por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su amor, cariño y apoyo incondicional.

A cada una de las personas que estuvieron conmigo apoyándome moralmente en esta etapa y aportando también en mi formación profesional.

AGRADECIMIENTO

A mis docentes de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, sede Trujillo, por todos los conocimientos brindados durante toda la carrera.

A la Universidad Católica de Trujillo, por darme la oportunidad de continuar con mi proyecto de investigación.

Al Dr. César Abraham Vásquez Plasencia, mi asesor por brindarme su capacidad y conocimiento científico, además de su tiempo para guiarme durante todo el desarrollo de la tesis.

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, Capuñay Julca, Stefani Rosalia, con DNI N° 72381206, egresado del Programa de Estudios de Pregrado de la Universidad Católica de Trujillo Benedicto XVI, doy constancia que hemos seguido de manera rigurosa todos los procesos académicos y administrativos establecidos por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la elaboración y sustentación del informe de tesis titulado: “Efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* (Uva) sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, Trujillo – 2019”, el cual consta de un total de 33 páginas, en las que se incluye 2 tablas, más un total de 20 páginas en anexos.

“Dejo prueba de la originalidad y autenticidad de este trabajo de investigación y declaro bajo juramento en razón a los requerimientos éticos, que el contenido de dicho documento, corresponde a mi autoría respecto a redacción, organización, metodología y diagramación. Asimismo, garantizo que los fundamentos teóricos están respaldados por el referencial bibliográfico, asumiendo un mínimo porcentaje de omisión involuntaria respecto al tratamiento de cita de autores, lo cual es de mi entera responsabilidad.”

También declaro que el porcentaje de similitud o coincidencia es del 20%, el cual es aceptado por la Universidad Católica de Trujillo.

Capuñay Julca, Stefani Rosalia

DNI N°: 72381206

ÍNDICE

PORTADA	i
PÁGINAS PRELIMINARES	ii
Página de autoridades universitarias	ii
Página de conformidad del asesor	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimiento	v
Declaratoria de autenticidad	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
Índice de gráficos	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA	10
2.1. Objeto de estudio	10
2.2. Instrumentos, técnicas de recolección de datos	11
2.3. Análisis de la información	15
2.4. Aspectos éticos en investigación	16
III. RESULTADOS	19
IV. DISCUSION	23
V. CONCLUSIONES	27
VI. RECOMENDACIONES	28
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXOS	34
Anexo 1: Cuadro de operacionalización de variables	34
Anexo 2: Ficha de recolección de datos	36
Anexo 3: Constancia de calibración	37
Anexo 4: Calibración intraclase	38
Anexo 5: Constancia del Herbarium tuxtillense	39
Anexo 6: Otros	

Índice de tablas

Tabla 1: Efecto hemostático del gel de cáscara de <i>Vitis vinifera</i> sobre heridas palatinas en conejos neozelandeses.....	19
Tabla 2: Comparación del efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de <i>Vitis vinifera</i> al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.....	20
Tabla 3: Comparación del efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de <i>Vitis vinifera</i> al 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.....	21
Tabla 4: Comparación del efecto hemostático del gel de <i>Vitis vinifera</i> al 10% y 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.....	22

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo, determinar el efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, Trujillo – 2019. La finalidad del estudio fue aplicada, según si profundidad fue experimental y según su enfoque fue cuantitativa. Fue realizado en un total de 32 conejos neozelandeses *Oryctolagus cuniculus*, a los cuales se les realizaron lesiones en la mucosa palatina con el propósito de generar hemorragia. A dichas lesiones se aplicaron geles de *Vitis vinifera* en concentraciones del 10 y 20%, además se utilizaron control positivo (sulfato férrico al 20%) y control negativo (vaselina). El efecto hemostático se midió en segundos para lo cual se utilizó un cronómetro digital. La prueba estadística utilizada fue Duncan. Los resultados indicaron que, el efecto hemostático del gel de *V. vinifera* al 10% se dio a los 70,8 segundos, *V. vinifera* al 20% se dio a los 48,1 segundos, en el control positivo la hemostasia se dio a los 36,3 segundos y en el control negativo de dio a los 118,1 segundos. Al aplicar la prueba estadística se obtuvo $p = 0,000$ indicando diferencias resaltantes entre los grupos de estudio. En conclusión, el sulfato férrico presentó mayor efecto hemostático que los geles de *Vitis vinifera*.

Palabras claves: hemostasia, Sulfato férrico, *Vitis vinifera*.

ABSTRACT

The objective of this investigation was to determine the hemostatic effect of *Vitis vinifera* shell gel on palatal wounds of New Zealand rabbits, Trujillo - 2019. The purpose of the study was applied, depending on whether it was experimental in depth and its approach was quantitative. It was carried out in a total of 32 New Zealand *Oryctolagus cuniculus* rabbits, which underwent lesions in the palatal mucosa with the purpose of generating hemorrhage. *Vitis vinifera* gels were applied to these lesions in concentrations of 10 and 20%, plus positive control (20% ferric sulfate) and negative control (Vaseline) were used. The hemostatic effect was measured in seconds using a digital stopwatch. The statistical test used was Duncan. The results indicated that the hemostatic effect of the 10% *V. vinifera* gel occurred at 70.8 seconds, 20% *V. vinifera* occurred at 48.1 seconds, in the positive control hemostasis occurred at 36.3 seconds and in the negative control it was given at 118.1 seconds. When applying the statistical test, $p = 0.000$ was obtained, indicating significant differences between the study groups. In conclusion, ferric sulfate had a greater hemostatic effect than *Vitis vinifera* gels.

Keywords: Hemostasis, ferric sulfate, *Vitis vinifera*.

I. INTRODUCCIÓN

Las extracciones dentales, son procedimientos quirúrgicos de la cavidad bucal que son invasivos y es uno de los tratamientos más realizados en la práctica odontológica, y la hemorragia posterior a ello, es una complicación reconocida y muy frecuente. Generalmente, luego de una extracción dental ocurre un sangrado y ello puede ser controlado de manera fácil en la mayoría de casos, sin embargo, en otros casos este sangrado puede continuar generando malestar en los pacientes.¹

Es así que, en el estudio de Scarano A, et al. en el 2014, en Italia, informó que una de las razones por la cual se da el sangrado prolongado en los pacientes luego de una exodoncia es el uso de fármacos anticoagulantes o agentes antiplaquetarios para prevenir la trombosis venosa o arterial, sin embargo, el 90% de hemorragias post exodoncias puede darse por varias razones, como el excesivo traumatismo quirúrgico, sobre todo en tejidos blandos de la boca, también puede darse debido al cumplimiento deficiente de las instrucciones post operatorias indicadas al paciente, interferencias con el alveolo de extracción como por ejemplo chupar la herida y manipular el alveolo con la lengua, ya que los activadores del plasminógeno que se encuentran presentes en la saliva y mucosa oral pueden causar fibrinólisis.²

Cabe mencionar que la hemostasia es un artificio de defensa que promueve la integridad de los vasos sanguíneos y evita la pérdida de sangre, y, al momento de que estos vasos se dañan, se exponen las proteínas sanguíneas y se genera la activación de tres fases, la fase vascular que tiene un reflejo vasoconstrictor al reducir el flujo de sangre de los vasos dañados, la fase plaquetaria en la cual se forma el taponamiento plaquetario debido a que las plaquetas se adhieren a las fibras de colágeno expuestas del vaso dañado, y por último, la fase plasmática en la cual se produce la fibrina que refuerza el tapón plaquetario.³

Asimismo, se debe tomar en consideración las medidas para generar hemostasia después de una cirugía menor, teniendo en cuenta que si el origen de la hemorragia es en el tejido blando se debe investigar si hay infección local, para lo cual se debe limpiar el área y eliminar cualquier tejido infectado o necrosado, pero si es por desgarró se debe intentar realizar una sutura, sin embargo, si el origen de la hemorragia es en el hueso se debe aplicar la presión digital durante unos minutos con una gasa estéril humedecida con solución salina para evitar que se adhiera a la herida. También pueden utilizarse agentes hemostáticos como el ácido tranexámico, sulfato férrico y nitrato de plata.⁴

Como se mencionó anteriormente, hay varios materiales y métodos disponibles para controlar el sangrado excesivo, como la solución anestésica con epinefrina 1:50.000, sulfato férrico, celulosa oxidada, esponjas de gelatina y antifibrinolíticos que se utilizan comúnmente como agentes hemostáticos. Aunque los agentes hemostáticos son ampliamente utilizados en el campo odontológico, se han reportado diferentes desventajas, ya que, algunos de estos agentes, como la cera ósea y el sulfato férrico, pueden producir una respuesta inflamatoria si se dejan in situ, o el uso de vasoconstrictores para el control de hemorragias en cirugía endodóntica puede producir una respuesta vascular sistémica.²

Por otro lado, se sabe que en la antigüedad, los peruanos usaban plantas nativas no solo para alimento, sino para curar diferentes enfermedades, es así que se dieron a conocer una gran variedad de plantas medicinales con grandes efectos curativos, y, hoy en día, las plantas medicinales son la principal fuente de droga para la población a nivel mundial, es así que, la Organización Mundial de la Salud (OMS), indicó que cerca del 80% de la población recurren a los remedios tradicionales como cura para cualquier malestar.⁵

Por lo cual, en este estudio se dio a conocer los efectos hemostáticos de *Vitis vinifera* (uva), que es un fruto de baya globosa, pequeña, jugosa, que presenta semillas marrones claro, presente en racimos, esta planta sobresale por tener una gran cantidad de compuestos polifenólicos, presentando efecto antimicrobianos y antioxidantes.⁶

Es así que un estudio reportado por Bijak M, et al.⁷ en Polonia, en el 2019, indicó que el extracto de las semillas de la uva en una concentración de 15 µg / ml, incubada por 15 minutos junto con la sangre, obtuvo un tiempo de tromboplastina parcial activada prolongada de 33,6 según y el tiempo de protrombina 18 segundos, concluyendo de que el extracto de *Vitis vinifera* puede considerarse como preventivo en eventos tromboticos cardiovasculares causados por diferentes mecanismos.

Asimismo, el estudio de Gedar O, et al.⁸ realizado en Turquía en el 2021, informó que el extracto de *Vitis vinifera* es uno de los componentes de un agente hemostático conocido como Algan (AHA), que es conformado por diferentes hierbas que han demostrado su efecto hemostático, así como *V. vinifera*. Es así que AHA tiene un efecto hemostático tópico al formar una gruesa red polimérica que atrapa pasivamente la sangre y los componentes sanguíneos y da lugar a una barrera mecánica en la zona de sangrado. Su eficacia y seguridad hemostática se han demostrado en varios modelos experimentales de sangrado.

Por lo presentado anteriormente, se planteó el siguiente problema ¿Cuál es el efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, Trujillo - 2019?

El presente estudio se justificó porque desde el punto de vista teórico, la información obtenida de los resultados de esta investigación sirve para apoyar teorías sobre la efectividad de *Vitis vinifera* como hemostático en heridas causadas por exodoncias dentales. Desde el punto de vista práctico, estos resultados nos ayudan a responder al problema propuesto ya que se demuestra el efecto hemostático de la cáscara de *Vitis vinifera*. Desde el punto de vista social, con los resultados de este estudio se benefician todos los pacientes que acuden a la consulta y a todos los odontólogos ya que se demostró que *Vitis vinifera* es una opción para ser aplicado como hemostático luego de exodoncias dentales y al ser un producto natural, no presenta efectos adversos. Desde el punto de vista metodológico, se sugiere realizar más estudios sobre la efectividad de *Vitis vinifera* en mayores concentraciones y sus efectos adversos.

Como objetivo general: Determinar el efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* (uva) sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses. Y como objetivos específicos: Comparar el efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de *Vitis vinifera* al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses. Comparar el efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de *Vitis vinifera* al 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses. Comparar el efecto hemostático del gel de *Vitis vinifera* al 10% y 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.

Asimismo, se tuvo como hipótesis: El gel de cáscara de *Vitis vinifera* presenta efecto hemostático sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.

Gedar O, et al.⁸ (Turquía, 2021) En su estudio, tuvo como objetivo determinar los efectos de AHA en el tiempo de sangrado en hemorragia de la cola de rata. Esta investigación fue experimental, y se realizó en un total de 48 ratas de raza Sprague Dawley, a las cuales se le seccionaron una parte de su cola para causar la hemorragia y aplicar los siguientes grupos, heparina más solución salina (control positivo), heparina más esponja empapada en AHA (contiene *V. vinifera*), heparina más forma líquida de AHA, solución salina (control negativo), esponja empapada en AHA y forma líquida de AHA. Los resultados indicaron que en los grupos controles el tiempo de sangrado fue mayor a los 40 segundos. Sin embargo, luego de aplicar esponja con AHA en el área de la herida, el tiempo de sangrado se redujo

significativamente a menos de 20 segundos. La forma líquida de AHA dejó de sangrar en 5 segundos. En conclusión, AHA es un agente hemostático tópico altamente eficaz en hemorragias.

Bijak M, et al.⁷ (Polonia, 2019) En su estudio titulado, el objetivo fue, determinar el efecto anticoagulante del extracto de la semilla de *Vitis vinifera*. El estudio se llevó a cabo en una muestra de 30 voluntarios de sangre de ambos sexos, sanos. Se obtuvo 4.9 ml de sangre de cada donante. Se preparó un extracto de las semillas de la uva en una concentración de 15 µg / ml la cual fue incubada por 15 minutos junto con la sangre. Se midió el tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). Los resultados indicaron que, mostró un APTT prolongado de 33.6 segundos y la PT se obtuvo en 18 segundos. En conclusión, el extracto de *Vitis vinifera* mostró un tiempo prolongado para APTT y PT, pudiendo considerarse como preventivo en eventos trombóticos cardiovasculares causados por diferentes mecanismos.

Akbulut N, et al.⁹ (Turquía, 2018) En su estudio tuvo como objetivo, determinar el efecto hemostático de Ankaferd Blood Stopper (ABS) en la extracción dental de ratas. El presente estudio fue experimental, el cual se realizó en un total de 48 ratas albino Wistar. Se extrajo una molar superior en todas las ratas y luego se aplicó ABS, es una mezcla de cinco extractos de plantas medicinales que se utiliza como agente hemostático en la cual está incluida *Vitis vinifera*. Los resultados indicaron que, en el grupo control que no se aplicó nada, el tiempo de hemostasia fue de 14,87 segundos, en el grupo ABS la hemostasia fue en 2,87 segundos, en el grupo de warfarina con ABS la hemostasia fue en 18,6 segundos y en el grupo de heparina con ABS la hemostasia fue en 9 segundos. En conclusión, ABS presentó mejor efecto hemostático que los demás grupos incluso aplicándose con warfarina y heparina.

Midi A, et al.¹⁰ (Turquía, 2018) En su investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto hemostático de Algan (AHA) en lesiones vasculares de ratas. La investigación fue experimental, llevado a cabo en un total de 32 ratas a los cuales se estableció una hemorragia venosa renal experimental. Algan es un compuesto de varios extractos de plantas, incluido *Vitis vinifera*. Los resultados indicaron que, luego de provocar la hemorragia, el grupo control fracasó en la hemostasia de la hemorragia, sin embargo, el 62,5% del grupo AHA en polvo paró el sangrado en un tiempo de 1 minuto, asimismo el 50% del grupo AHA en gel también tuvo hemostasia en 1 minuto. Pero AHA en líquido detuvo el sangrado en 2 minutos con el 87,5%. En conclusión, AHA ha demostrado presentar efectos hemostáticos sobre hemorragias vasculares.

Bijak M, et al.¹¹ (Polonia, 2013) En su estudio el objetivo fue determinar el efecto antitrombina del extracto de semilla de uva negra. Para el estudio se obtuvieron muestras sanguíneas de personas sin alteraciones sanguíneas. Se elaboró el extracto de las semillas de uva negra en una concentración de 0.5 mg / mL, 5 mg/mL y 50 mg/mL, los cuales fueron expuestos a las muestras sanguíneas para obtener el efecto antitrombina. Los resultados indicaron que, para la concentración de 0.5 mg/mL la capacidad de trombina bajó a un 84.26%, de 5 mg/mL bajó a 49% y de 50 mg/mL bajó a 26.40%. En conclusión, la semilla de uva en diferentes concentraciones disminuyó significativamente la capacidad de trombina.

Cosimo R, et al.¹² (Italia, 2013) En su estudio titulado, tuvo como objetivo determinar el efecto antitrombótico de doce variedades de uva. Para el estudio se elaboraron extractos de la cáscara de la uva de 12 especies italianas, entre las uvas negras, rojas y blancas en concentraciones de 6 µg/ml, 12 µg/ml y 24 µg/ml. Se obtuvieron muestras de sangre, de 10 a 20 ml de hombres y mujeres sanos. Se determinó la actividad antitrombótica por medio de la inhibición del Factor Tisular (TF). Los resultados indicaron que, todas las variedades de uva inhibieron síntesis de TF de una manera dependiente de la concentración, pero con una eficiencia diferente. Las uvas rojas fueron las más activas, con más de 90% de inhibición de la actividad de TF a la concentración más alta (24 µg/ml). Las uvas blancas mostraron un comportamiento ligeramente heterogéneo, y la inhibición máxima de TF que varía de 70% a 90%. Uvas negras a la concentración 24 µg/ml inhibió la actividad de TF en aproximadamente un 60%. Para concluir, todos los extractos de la cáscara de uva presentaron efecto antitrombótico.

Donato R, et al.¹³ (Italia, 2012) En su estudio titulado, tuvo como objetivo determinar el efecto antitrombótico de dos uvas italianas. Para el estudio se utilizaron dos tipos de uva, la negra Palieri y la blanca Italia, a las cuales se extrajeron las cáscaras para elaborar los extractos en concentraciones de 3 µg/ml, 6 µg/ml y 24 µg/ml. Se obtuvieron muestras de sangre, de 10 a 20 ml de hombres y mujeres sanos. Se determinó la actividad antitrombótica por medio de la inhibición del Factor Tisular (TF). Los resultados indicaron que ambos extractos de la cáscara de uva Italia y Palieri, inhibieron la expresión de TF de una manera dependiente de la concentración con una inhibición mayor o igual a 90% de la actividad de TF en la concentración de 6 µg/ml. En conclusión, los extractos de los dos tipos de uva presentaron actividad antitrombótica.

Bijak M, et al.¹⁴ (Polonia, 2011) En su estudio, tuvo como objetivo determinar el efecto anticoagulante del extracto de semillas de uva". El estudio se llevó a cabo en muestras sanguíneas de 16 personas sanas entre 20 y 32 años de edad, sin trastornos cardiovasculares. Se elaboró el extracto de las semillas de uva negra en una concentración de 0.5 mg / mL, 5 mg/mL y 50 mg/mL, los cuales fueron expuestos a las muestras sanguíneas. Se determinó el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de trombina (TT), coagulométricamente mediante un analizador de coagulación óptico. Las cantidades resultantes indicaron que, para la concentración de 0.5 mg/mL APTT obtuvo un promedio de 34.8 segundos, PT obtuvo 16.8 seg y TT obtuvo 28.1 seg; de 5 mg/mL APTT obtuvo 38.8 segundos, PT obtuvo 18.1 seg y TT obtuvo 31.8 seg; la concentración de 50 mg/mL, APTT obtuvo 42.6 seg, PT obtuvo 21.8 seg y TT obtuvo 36.9 seg. En conclusión, el extracto de semilla de uva en concentraciones distintas prolongas el tiempo de coagulación.

Germiyanoglu C, et al.¹⁵ (Turquía, 2010) En su estudio titulado, el propósito fue evaluar el efecto hemostático de Ankaferd Blood Stopper (ABS)(*Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* y *Urtica dioica*) en modelos de ratas. El estudio se aplicó en 12 ratas Wistar, provocándoles un trauma renal, ocasionando sangrado. Los animales fueron divididos en dos grupos: grupo 1 se controló el sangrado con técnica de sutura convencional y el grupo 2 se aplicó ABS en la zona lesionada. En los dos grupos se midió el tiempo de sangrado. Los resultados indicaron que en el grupo 2 el tiempo promedio del control de la hemorragia fue de 3.2 minutos, siendo menor en relación al grupo 1. En conclusión, ABS proporcionó una mayor hemostasia en el trauma renal de las ratas, demostrando la agregación de los eritrocitos y la formación de la red de fibrinógeno.

Kurtaran H, et al.¹⁶ (Turquía, 2010) En su estudio titulado, su objetivo fue evaluar el efecto hemostático del de Ankaferd Blood Stopper (ABS) (*Thymus vulgaris*, *Glycyrrhiza glabra*, *Vitis vinifera*, *Alpinia officinarum* y *Urtica dioica*) en epistaxis de conejos. El estudio se llevó a cabo en 6 conejos neozelandeses de 2.6 Kg aproximadamente, a los cuales se les realizó heridas de 3 mm en la mucosa para proporcionar sangrado en el lado derecho e izquierdo del tabique nasal. Para detener el sangrado, las heridas se trataron con ABS tópico en un lado y con solución salina isotónica tópica como control en el otro lado del tabique nasal. Los extractos de las plantas de ABS fueron los siguientes, *A. officinarum*, 7mg/100 ml; *G. glabra* 9mg/100 ml; *T. vulgaris* 5mg/100 ml; *U. dioica* 6mg/100 ml; y *Vitis vinifera* 8mg/100 ml. Las heridas se observaron durante la duración de la hemorragia para comparar

el efecto hemostático durante 30 minutos. Los resultados indicaron que, el tiempo de sangrado administrado con ABS fue de 17 segundos, mientras que el grupo control fue 36 segundos. En conclusión, ABS es más eficaz reduciendo el tiempo de hemostasia en heridas de mucosa en conejos neozelandeses.

Ercetin S, et al.¹⁷ (India, 2010) En su estudio titulado, su objetivo fue evaluar la eficacia hemostática del uso tópico de ABS (dentro del producto se encuentra *Vitis vinifera*) en cirugías dentales. La investigación se realizó en 25 pacientes de ambos sexos a quienes se les realizó la extracción dental. Se aplicó ABS tópicamente luego de las intervenciones de 1 a 5 ml, para el control de la hemorragia. Los resultados indicaron que, en 20 pacientes no se observó más hemorragia luego de la primera aplicación y el sangrado se detuvo en 1.8 segundos. Además, el 45% de los casos se observó que el tejido de curación fue mejor de lo esperado. En conclusión, ABS ha demostrado ser eficaz en hemostasia local en cirugías periodontales y extracciones dentales, gracias a sus componentes de plantas naturales.

La herida, es definida como la pérdida de la continuidad de la mucosa, producto de algún agente físico o químico. Es considerado como un problema de salud, y son consideradas como lesiones que afectan la piel generando la pérdida de su integridad, como la epidermis y dermis.¹⁸

Las heridas, es la consecuencia del daño de la superficie de la epidermis, la cual puede ser causada en muchas ocasiones por un objeto punzo cortante. Estas lesiones ocasionadas en el tejido, son reparadas por medio del recambio del tejido lesionado. Es así que, si la pérdida del tejido es de poca importancia, solo basta con aproximar los bordes de la lesión, pero, si la pérdida de tejido es muy extensa, el proceso de recuperación es prolongada y tomas más tiempo en cerrar. Por lo tanto, dichas heridas o lesiones son clasificadas de diferentes maneras como por su localización, extensión, profundidad, gravedad, pronóstico y agente causal.¹⁹

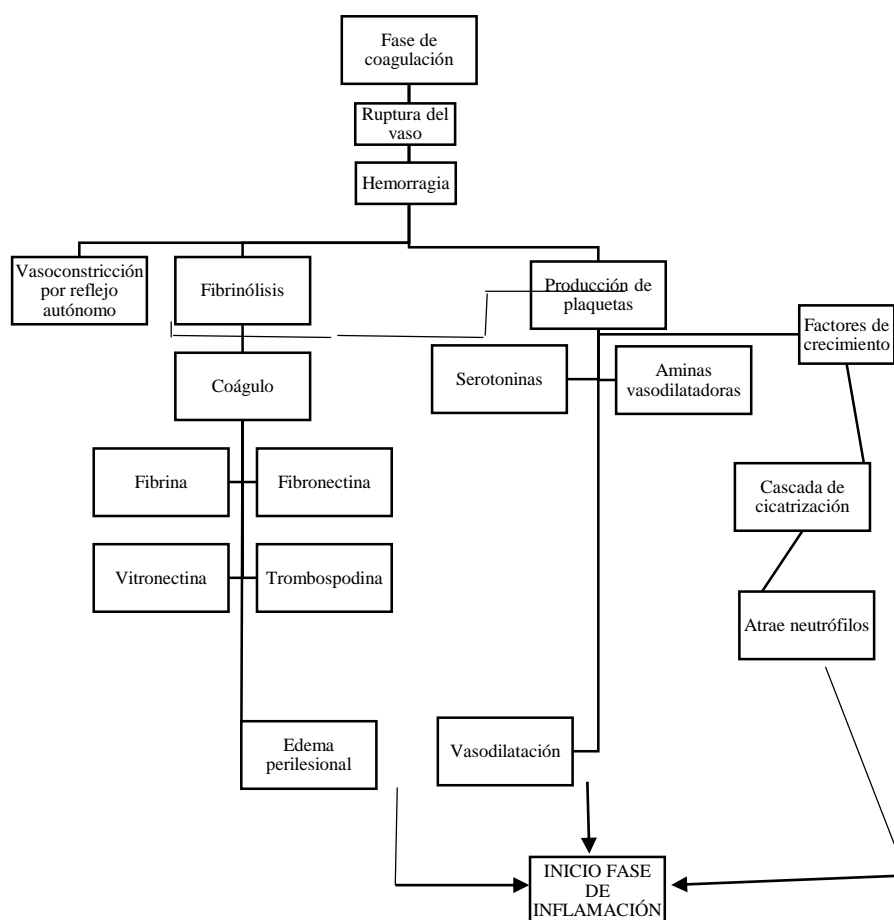
Otra manera de clasificarlas es la siguiente:

- Lesiones abiertas, cuando apenas muestra una apertura del tejido de piel.
- Contusas, cuando dichas lesiones no tienen continuidad de la piel.
- Incisas, cuando las lesiones son producto de algún objeto punzo cortante.
- Penetrantes, cuando las lesiones son ocasionadas en una cavidad corporal.
- Punzantes, cuando las lesiones son causadas por un instrumento punzante.¹⁹

Por otro lado, la hemostasia, es un procedimiento que ayuda a mantener la integridad del sistema circulatorio cerrado luego de una lesión. Además, se divide en:

Fase de coagulación: Se inicia de manera inmediata luego de formarse la lesión, alterando la integridad del tejido, lo cual puede durar hasta 15 minutos. Su propósito es evitar que el fluido sanguíneo se pierda cesando la hemorragia y formando el coágulo, y de esa manera se protege el sistema vascular y la función de los órganos vitales. La formación del coágulo, tiene funciones específicas como la activación de las células, la mediación y el andamiaje para las células que general la fase de inflamación y regeneración de los tejidos.²⁰

Fase de coagulación.²⁰



Fase vascular: esta fase tiene lugar, una vez que se haya dado solución a la continuidad de la pared de un vaso sanguíneo, ya que en décimas de segundo se inicia una respuesta de vasoconstricción. Esta se cumple con dos finalidades:

Disminuir la pérdida sanguínea con el cierre del vaso que fue lesionado.

Iniciar la segunda fase, facilitando la adhesión de las plaquetas.¹²¹

Hemostasia primaria: forma un tapón de plaquetas que inicia luego de una lesión, en el cual interacciona la plaqueta con el endotelio. Las plaquetas sanguíneas, no se unen al vaso sanguíneo, a menos, a menos que exista una lesión y se expone el colágeno del subendotelio dando acceso a la activación de las plaquetas. ²¹

Hemostasia secundaria: es caracterizada por la activación del sistema de coagulación con el propósito de formar la fibrina, ésta se divide en tres fases:

Iniciación: cuando el factor III es sintetizado por distintos tipos de células y expresado en la membrana de ellas.

Amplificación: ésta resulta de la activación de las plaquetas al exponerse a los fosfolípidos de la membrana, creando una membrana procoagulante con la liberación del contenido de sus gránulos.

Propagación: En la fase de iniciación se activan con éxito los factores X y IX, así como los cofactores V y VII, luego el factor IXa junto con el VIIIa, se unen a la membrana de las plaquetas, formando un complejo de tenasa, y este activa al factor X, resultando en una rápida formación de Xa y se compone del factor IXa, VIIIa, X y calcio. “El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombinasa, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma la protrombina a trombina, con lo que se da una explosión de trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo.” ²²

Fibrinólisis: es un mecanismo, por el cual, se produce la lisis de la fibrina de un trombo, una vez cumplido la hemostasis, es un proceso análogo a la coagulación. Consiste en convertir una proenzima y plasminógeno, en plasmina, la cual tiene la capacidad de degradar la fibrina, y, con ello eliminar el coágulo previamente elaborado. La transformación del plasminógeno en plasmina es producida mediante la acción proteolítica del activador tisular del plasminógeno y activador del plasminógeno tipo urocinasa. ²³

Plantas medicinales

La gran diversidad de plantas naturales, favorecen la salud con fines medicinales desde épocas pre hispánicas, transmitiéndose de generación en generación de manera que estas prácticas aún persisten hasta la actualidad. En los últimos años, se han comprobado que muchas de estas plantas cuentan con principios activos que se usan para la fabricación de fármacos los cuales son comercializados en nuestra comunidad. ²⁴

La uva (*Vitis vinifera*), es una planta nativa de Europa del Sur y Asia occidental, en la actualidad es cultivada a nivel mundial. Sus semillas y sus hojas, son ampliamente utilizadas en la medicina herbaria y sus frutos son usados como suplemento dietético.²⁵

La uva, es un fruto, con mayor cultivo a nivel mundial. Cerca del 80% de uva es utilizada para la producción de vino, también para el consumo como fruta fresca, zumos, mermeladas, colorantes naturales y pasas.²⁵

Componentes activos Flavonoides: La uva contiene flavonoides en un 4 a 5% incluyendo kaempferol-3-O-glucósidos, quercetina-3-O-glucósidos, quercetina y miricetina.²⁶

Polifenoles: Las uvas son ricas en polifenoles y el 60 a 70% de los polifenoles de la uva están en las semillas de uva. Los polifenoles de semilla de uva son flavan-3-ol derivados. Las semillas de uva contienen procianidinas o proantocianidinas, principalmente hexámeros.²⁶

Taninos: La concentración y la composición estructural de las proantocianidinas de semillas y pieles difieren mucho entre las variedades de *Vitis vinifera*, indicándose en muchos estudios que la concentración de las proantocianidinas de la semilla es mucho más alta que la piel de la uva. Las proantocianidinas de la piel de uva difieren a la de las semillas por su menor porcentaje de galloylation.²⁷

Efectos antioxidantes: El extracto de semilla de uva tiene antioxidante y la actividad de búsqueda de radicales libres. Las procianidinas, captan radicales libres e inhiben la actividad de la xantina oxidasa, la enzima que desencadena el oxiradical.²⁶

Efectos cardioprotectores: el consumo de uva proporciona protección al corazón, mejorando la post isquemia, recuperación ventricular y reduce la frecuencia de infarto.²⁶

Efectos hepatoprotectores: en algunos estudios se ha demostrado que, el extracto de la semilla de la uva reduce el daño del ADN hepático inducido por paracetamol, contrarrestando la apoptosis y muerte de las células hepáticas.²⁶

Efectos antimicrobianos: la actividad antimicrobiana según los estudios se dan gracias a los varios de los componentes de la uva como, el ácido gálico, hidroxicina-ácido námico, flavonoides, trans-resveratrol y taninos.²⁷

Efectos hemostáticos: reduce la agregación plaquetaria, el factor tisular, el factor VII, VIII y VIII-vW de la coagulación, aumenta el factor tisular del plasminógeno y aumenta la actividad del PAI-1.²⁸

Presenta un efecto vasoconstrictor sobre los vasos sanguíneos superficiales, limitando la pérdida de fluidos e impidiendo las agresiones externas.²⁹

Además, inhibe algunas serin-proteasas como la tripsina, quimiotripsina, urocinasa, elastasa, trombina y plasmina, todos ellos compitiendo con los lugares donde se une con la lisina en el plasminógeno y la plasmina, y de esa manera previene su unión con el fibrinógeno y la fibrina, y como consecuencia de ello, previene la fibrinólisis.³⁰

II. METODOLOGÍA

2.1. Objeto de estudio

2.1.1. Tipo de estudio

- **Según su finalidad del estudio:** fue una investigación aplicada.
- **Por su profundidad:** Es experimental debido a que se midió el efecto de la variable independiente sobre la variable dependiente.³¹
- **Según el enfoque:** Es cuantitativa, el propio investigador en base a datos numéricos recolectó datos para probar las hipótesis de investigación, y mediante el análisis estadístico se dieron validez a lo planteado.³¹

2.1.2. Población y muestra

Población: Estuvo conformada por especímenes de *Oryctolagus cuniculus*, dentro del rango de peso de 2 a 2.5 Kg, de 3 a 4 meses de edad.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Conejos neozelandeses que presentaron un buena salud en general, desparasitados.
- Conejos neozelandeses machos, raza neozelandesa.
- Conejos neozelandeses que estaban dentro del rango de peso.
- Conejos neozelandeses de 3 a 4 meses la edad requerida.

Criterios de exclusión

- Conejos neozelandeses no vacunados.

Muestra:

Para determinar el tamaño de la muestra se aplicó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(Z_{\infty/2} + Z_{\beta})^2 2S^2}{(X_1 - X_2)^2}$$

Donde:

$Z_{\infty/2} = 1.96$ para una confianza del 95%

$Z_{\beta} = 0.84$ para una potencia del 80%

$S = 0.7 (X_1 - X_2)$ valor asumido por no haber estudios similares

Reemplazando

$$n = \frac{(1.96+0.84)^2 \cdot 2 \cdot (0.7)^2 (X_1 - X_2)^2}{(X_1 - X_2)^2} = 2.8^2 \cdot 2 \cdot 0.7^2 = 8 \text{ conejos}$$

Luego la muestra estuvo conformada por 8 conejos machos por cada grupo. Este estudio se realizó en 4 grupos de estudio, por lo tanto, la muestra estuvo conformada por 32 conejos neozelandeses:

- **Grupo “A”:** 8 especímenes (vaselina)
- **Grupo “B”:** 8 especímenes (Gel de *Vitis vinifera* al 10%)
- **Grupo “C”:** 8 especímenes (Gel de *Vitis vinifera* al 20%)
- **Grupo “D”:** 8 especímenes (Sulfato férrico 20%)

Variables: (Anexo 1: Cuadro de operacionalización)

Gel de cáscara de uva

Definición conceptual: Es un sistema coloidal donde la fase continua es solididad y la dispersa es líquida. Los geles presentan una densidad similar a los líquidos. ¹¹

Definición operacional: Preparado en forma de gel de la cáscara de la uva.

Indicador: concentración al 10% y 20%

Efecto hemostático

Definición conceptual: Sustancia capaz de detener una hemorragia, estimulando la contracción de las paredes vasculares, ocluyendo el vaso afectado o favoreciendo la coagulación sanguínea. ¹⁰

Definición operacional: Evaluación de la cáscara de uva en diferentes concentraciones, en heridas palatinas de conejos, el cual fue evaluado mediante el tiempo de sangría.

Indicadores: Tiempo que demora en detenerse el sangrado

2.2. Instrumentos, técnicas, equipos de laboratorio de recojo de datos

2.1.1. Técnica: Observación experimental.

2.1.2. Instrumento de recolección de datos

Como instrumento utilizado para calibrar el tiempo de hemostasia fue un cronómetro digital calibrado y diseñado para medir el tiempo en segundos con un ISO 3159.

Asimismo, se utilizó una ficha de recolección de datos elaborado por la investigadora (Anexo 2)

Además, cabe indicar que la investigadora fue calibrada en el uso del instrumento de recolección para medir el tiempo de hemostasia por medio de un cronómetro, la cual fue con la ayuda de un microbiólogo de la Policía Nacional del Perú (Anexo 3), en la cual realizaron 12 mediciones (3 mediciones por grupo) hechas por un especialista y por la investigadora, de los cuales se evaluó el grado de concordancia entre ambos, mediante la prueba estadística coeficiente de correlación intraclase (CCI) y se obtuvo un valor de 0.991 el cual fue mayor a 0.80 (aceptable), indicando que las mediciones del especialista y el investigador presentaron una concordancia casi perfecta entre ambos (Anexo 4).

2.1.3.Procedimientos:

De la recolección e identificación taxonómica de *Vitis vinifera*

Se recolectaron 20 kg de *Vitis vinifera* (uva), las cuales fueron recolectadas, del distrito de Cascas, provincia de Gran Chimú, región La Libertad.

Luego una rama con hojas y frutos de la especie fue llevada al *Herbarium Truxillense* de la Universidad Nacional de Trujillo para su identificación y verificación taxonómica las cuales se colocaron en anexos. (Anexo 5)

De la elaboración del gel de *Vitis vinifera*.

Selección: Una vez recolectada la especie, fue transportada al laboratorio de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo donde la responsable donde la responsable del área se encargó de asesorar en la elaboración del gel, teniendo en cuenta sus buenas condiciones y se desecharon aquellos que estaban malogrados o tenían ataques de hongos. ³² (Anexo 6)

Lavado y desinfección

El lavado de los frutos se realizó con abundante agua, procediendo después a una desinfección con hipoclorito de sodio a una concentración de 80 ppm. ³² (Anexo 9)

Secado y molienda

Se pelaron los frutos, y se colocaron sobre papel Kraft y se llevaron a secar en una estufa de convección forzada (40 °C). Una vez secadas las cáscaras se efectuó la molienda con ayuda de un molino.³² (Anexo 10)

Tamizaje: Una vez molidas las cáscaras de la uva, se pasaron a través de un tamiz de malla N° 20. ³² (Anexo 11)

Almacenamiento: El polvo de las cáscaras de la uva, fueron guardadas en un frasco de vidrio de color ámbar de boca ancha. ³² (Anexo 12)

Preparación de los extractos hidroetanólicos de las cáscaras de *Vitis vinifera*

Se pesaron 100 g de polvo de cáscara. Luego se colocaron en un frasco de vidrio de color ámbar y se añadió etanol: agua (7:3) cantidad suficiente hasta cubrir cada muestra por sobre 2 cm de altura. Se mezcló bien, teniendo en cuenta que la mezcla debe ocupar como máximo las $\frac{3}{4}$ partes del recipiente. Se taparon los frascos y se maceraron por 7 días, agitándose 15 minutos, dos veces al día. Transcurrido el tiempo de maceración, se filtró el macerado, usando una bomba de vacío, con papel de filtro Whatman N° 1. Al líquido filtrado se le denominó extracto hidroetanólico.

A continuación, el extracto hidroetanólico se concentró en un rotavapor hasta obtener el extracto blando. Estos se llevaron a secar a la estufa a 40 C. Al producto resultante se le denominó extracto seco. Finalmente, los extractos se guardaron en frascos de vidrio ámbar y estuvieron en refrigeración (4-8°C) hasta su posterior utilización. ^{32,33} (Anexo 13)

Preparación del gel de la cáscara de *Vitis vinifera*

El gel fue elaborado a partir de las siguientes formulaciones:

Tabla 1. Fórmula del gel a base del extracto hidroetanólico de cáscara de *Vitis vinifera* al 10%

sustancia	Cantidad
Carboximetilcelulosa	1,5 %
Propilenglicol	1 %
Metilparabeno	0,05%
Extracto etanólico seco de cáscara de <i>Vitis vinifera</i>	10 %
Agua destilada c.s.p	100 g

Tabla 2. Fórmula del gel a base del extracto hidroetanólico de cáscara de *Vitis vinifera* al 20%

Sustancia	Cantidad
Carboximetilcelulosa	1,5 %
Propilenglicol	1 %
Metilparabeno	0,05%
Extracto etanólico seco de cascara de <i>Vitis vinifera</i>	20 % 100 g
Agua destilada c.s.p	

Procedimiento

Los ingredientes fueron pesados de manera individual, luego se homogenizaron en una mezcla hasta lograr una consistencia en forma de gel. Luego dichos geles fueron guardados dependiendo de la concentración adquirida en recipientes plastificados de color ámbar, en un refrigerador y a una temperatura de 4° C hasta su posterior uso.³³ (Anexo 13)

Del manejo de los animales

En esta investigación se requirió de 32 conejos machos, de cepas *Oryctolagus cuniculus* con un peso que está dentro del rango de 2 a 2.5 Kg, de 3 a 4 meses de edad. (Anexo 14)

Conformación de grupos:

Se seleccionaron 32 conejos machos neozelandeses aleatoriamente, a los cuales se los separó en 4 grupos de 8 conejos cada grupo:

- **Grupo “A” control:** 8 especímenes (vaselina)
- **Grupo “B”:** 8 especímenes (**Gel de *Vitis vinifera* al 10%**)
- **Grupo “C”:** 8 especímenes (**Gel de *Vitis vinifera* al 20%**)
- **Grupo “D”:** 8 especímenes (**Sulfato férrico 20%**)

De la sedación y herida del paladar

Se llevó a cabo en Hospital Veterinario Mundo Animal, a cargo de un médico veterinario, (Anexo 7), el mismo que asesoró para realizar las lesiones inducidas en mucosa palatina de dichos conejos, se realizó mediante anestesia general, para

lo cual, sedaron a los conejos, preparando un campo pre quirúrgico y se procedió a realizar el control de la frecuencia cardiaca y la frecuencia respiratoria en los conejos que participaron del estudio. Posterior a ello se colocó la especie encima de un campo quirúrgico, para verificar los signos vitales como se mencionó anteriormente. (Anexo 14)

Se administró a cada conejo una mezcla de Ketamina 35 mg/kg + Dexmedetomidina 0.02 mg/kg + midazolam 1.5 mg/kg, con una jeringa tuberculina para la sedación del espécimen, luego se escribió con un plumón indeleble grueso en el dorso de las orejas el número de la jaula y grupo al que pertenecieron para diferenciarlos. (Anexo 15)

Luego, se procedió a realizar la antisepsia de la zona quirúrgica, usando clorhexidina al 2%. La incisión fue realizada utilizando un bisturí circular con un motor para implantes dentales, el cual fue colocado en el paladar de los conejos, asimismo, la incisión fue realizada en un diámetro de 5 mm y con una profundidad de 2 mm y se procedió a realizar las medidas del tiempo de sangría en los diferentes grupos de estudio. (Anexo 16 y 17)

Al finalizar el procedimiento, todos los animales fueron monitorizadas durante 2 horas seguidas mediante auscultación, la temperatura con termómetro digital, el pulso, saturación de oxígeno y curva pletismográfica mediante un Pulsioxímetro de marca EDAN, Modelo: VE-H100B. Luego del post operatorio, los animales fueron llevados a sus respectivas jaulas elaboradas de un material de metal, con unas medidas de 50x50, y el mismo día los conejos se alimentaron con, su alimento disuelto en agua y al segundo día regresaron a su dieta normal. (Anexo 18)

De la determinación del efecto hemostático

Luego del comienzo de la hemorragia, se aplicaron los geles según el grupo de estudio destinado y se tomó el tiempo de sangría en segundos de cada conejo mediante un cronómetro digital hasta la hemostasis y los resultados fueron colocados en la ficha de recolección de datos. (Anexo 17)

De la conservación de los animales

Durante la ejecución del proyecto de investigación, los animales fueron hospedados en el hospital veterinario MUNDO ANIMAL ubicada en la Av.

Panamericana norte Mz. A. Lt. 05 en donde fueron tratados tal como lo rige la ley.

Alimento: dietas y requerimientos

Para la buena conservación de los conejos neozelandeses se tuvo en cuenta:

El óptimo estado de salud general, que depende en mayor parte de que el personal adopte algunas normas y maneras de trabajo para conservar las barreras sanitarias con continuidad en el tiempo. Un buen programa de cuidado y manejo ofrece el ambiente y alimentación que permite a los conejos crecer y mantener en un buen estado de salud en general.

Los conejos neozelandeses, tuvieron una buena alimentación, en cantidad y calidad, para conservar la salud.

El consumo de los alimentos fue libre y dosificado de acuerdo con los requerimientos, así cuando los animales se albergaron en grupos, tuvieron suficientes puntos de alimentación para minimizar la competencia por el alimento y asegurar que todos los conejos tengan acceso al alimento.

El alimento se proporcionó diariamente; se aumentó los días que se consideró necesario por razones de fuerza mayor. Cada ingreso de alimento fue registrado, de tal manera que el alimento de ingreso más antiguo se usó primero, se almacenó en contenedores totalmente cerrados.

El alimento no fue expuesto a temperaturas por encima de 25° C, humedades relativas mayores a 60%, condiciones insalubres, luz, oxígeno, insectos y roedores, porque ello aumenta el deterioro y la contaminación.

Los contenedores de alimento no se movilizaron a diferentes salas y lavaron y sanearon regularmente.

Provisión de agua

El agua se renovó cada dos días, retirando todo el residual del frasco de bebida.

Los depósitos de agua se lavaron y desinfectaron una vez por semana, los picos lavados con cepillo periódicamente para evitar el taponamiento.

2.3. Análisis de la información

Para analizar la información se construyeron, tablas de frecuencia de una entrada con sus valores absolutos, promedio de desviación estándar.

Para determinar si existe diferencia del efecto hemostático entre el gel de cáscara de *Vitis vinífera* al 10% y 20%, Sulfato Férrico al 20% y vaselina incolora, primero se empleó el supuesto de Normalidad de la distribución de valores, donde se concluyó que presenta normalidad utilizando la prueba de Shapiro-Wilk (Anexo 8), por lo tanto, se empleó el análisis de varianza (ANOVA), y para la comparación de dos en dos se utilizó Post Hot: Turkey, con un nivel de significancia de $p < 0.01$.

2.4. Aspectos éticos en investigación

Para la realización de esta investigación, se respetaron las recomendaciones que se encontraron en la Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio del Instituto Nacional De Salud (INS). El cual indicó que para la adquisición de animales de laboratorio se debe cumplir los requisitos zoo-sanitarios del Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) del Perú, adquiriendo un documento que acredite la calidad sanitaria de los animales, certificando que no hay enfermedades que puedan interferir con los resultados experimentales.

Según la **ética de la experimentación animal**, el investigador que experimenta con animales de laboratorio debe tener respeto por la vida, el dolor o el sufrimiento a que éstos pueden ser sometidos en los trabajos de experimentación bajo su responsabilidad. Debe considerar que además de obtener resultados experimentales, debe de disminuir cualquier tipo de dolor o angustia que dichos animales puedan experimentar.

Asimismo, se respetó el principio de las tres R de la experimentación humanizada para con los animales:

- **Reducir**, al máximo el número de animales, por lo tanto, se redujeron a 32 de ellos en esta investigación.
- **Reemplazar**, siempre que sea posible el animal de experimentación por otro modelo experimental, cuando no resulte imprescindible el uso de animales.
- **Refinar**, los métodos y técnicas utilizados de modo que produzcan al animal el menor sufrimiento posible.³⁴

Además, se respetaron los Principios Éticos estipulados por el Código de Ética Para la Investigación de la ULADECH, que comprenden: protección a las personas, beneficencia y no maleficencia, justicia, e integridad científica. Además, se respetó la responsabilidad ética y deontológica de buenas prácticas del investigador, procediendo con rigor científico asegurando la validez, la fiabilidad y credibilidad de los métodos, fuentes y datos usados en la presente investigación, asimismo, los animales utilizados en esta investigación fueron donados a la Veterinaria Mundo Animal.³⁵

III. RESULTADOS

Tabla 1: Efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* sobre heridas palatinas en conejos neozelandeses. Trujillo – 2019

Grupo de tratamiento	N	Promedio Segundos	Desv. Estándar	P*
Gel Vitis Vinífera 10%	8	70.8	7.521	0.0000
Gel Vitis Vinífera 20%	8	48.1	7.661	
Sulfato Férrico 20%	8	36.3	4.559	
Control negativo	8	118.1	7.039	

* prueba estadística ANOVA

Nivel de significancia estadística ($p < 0.01$)

Interpretación: El sulfato férrico presentó menor tiempo de hemostasia con 36.3 segundos, el gel de *Vitis vinifera* al 20% presentó un promedio de 48.1 segundos, el gel de *Vitis vinifera* al 10% presentó un promedio de 70.8 segundos y el grupo control negativo obtuvo un promedio de 118.1 segundos. Según la prueba estadística ANOVA, se observa que hay diferencia altamente significativa ($p < 0.001$) del efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* al 10%, 20% y Sulfato Férrico 20%, sobre heridas palatinas en conejos neozelandeses.

Tabla 2: Comparación del efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de *Vitis vinifera* al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.

Grupo de tratamiento	n	Promedio Segundos	Desv. Estándar	P*
Sulfato Férrico 20%	8	36.3	4.559	0.000
Gel Vitis Vinífera 10%	8	70.8	7.521	

* prueba estadística de Comparación de Medias (TUKEY)

Nivel de significancia estadística ($p < 0.001$)

Interpretación: Se demostró una diferencia altamente significativa ($p < 0.01$) del efecto hemostático del Sulfato Férrico al 20% y el gel de cáscara de *Vitis vinifera* al 10%, sobre heridas palatinas en conejos neozelandeses; siendo mejor el efecto del Sulfato Férrico al 20%.

Tabla 3: Comparación del efecto hemostático del sulfato férrico al 20% y el gel de *Vitis vinifera* al 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.

Grupo de tratamiento	n	Promedio Segundos	Desv. Estándar	P*
Sulfato Férrico 20%	8	36.3	4.559	0.0083
Gel Vitis Vinífera 20%	8	48.1	7.661	

* prueba estadística de Comparación de Medias (TUKEY)

Nivel de significancia estadística (p<0.01)

Interpretación: Se indicaron diferencias altamente significativas (p<0.01) del efecto hemostático del Sulfato Férrico al 20% y el gel de cáscara de *Vitis vinifera* al 20%, sobre heridas palatinas en conejos neozelandeses; siendo mejor el efecto del Sulfato Férrico al 20%.

Tabla 4: Comparación del efecto hemostático del gel de *Vitis vinifera* al 10% y 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses

Grupo de tratamiento	n	Promedio Segundos	Desv. Estándar	P*
Gel Vitis Vinífera 10%	8	70.8	7.521	0.000
Gel Vitis Vinífera 20%	8	48.1	7.661	

*prueba estadística de Comparación de Medias (TUKEY)

Nivel de significancia estadística ($p < 0.01$)

Interpretación: Se demuestran diferencias altamente significativas ($p < 0.01$) del efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* al 10% y 20%, sobre heridas palatinas en conejos neozelandeses; siendo mejor el efecto del Gel de cáscara de *Vitis vinifera* al 20%.

IV. DISCUSION

Al determinar el efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, se demostró que todos los grupos de estudio presentaron menor tiempo de hemostasia que el grupo control, demostrando que sí hubo diferencias significativas entre los grupos estudiados. Estos resultados se pudieron dar debido a que el sulfato férrico al 20% es un medicamento químico utilizado como agente hemostático y ya ha demostrado sus propiedades, por lo cual fue utilizado como grupo control en este estudio. Por otro lado, algunos estudios indican que la semilla de *Vitis vinifera* presenta componentes con propiedades hemostáticas que favorecen a un menor tiempo de coagulación de heridas, tal como lo indica el estudio de Bijak M, et al.¹⁴, quién demostró que el extracto de semillas de uva en concentraciones de 0.5 mg/mL, 5 mg/mL y 50 mg/mL, prolonga el tiempo de coagulación y reduce el tiempo de hemostasia, el cual pudo darse debido a la unión de los polifenoles de la uva a otras proteínas plasmáticas, ya que, la biodisponibilidad de los polifenoles es un elemento importante en la evaluación de sus propiedades biológicas in vivo, la cual pudo favorecer la coagulación sanguínea.¹⁴ Sin embargo, ello difiere de los estudios de Bijak M, et al.⁷, quienes indicaron que al utilizar el extracto de las semillas de *Vitis vinifera* en una concentración de 15 µg/ml aplicado en las muestras sanguíneas de personas, no presentó algún efecto hemostático, sin embargo, presentaron actividad anticoagulante, así como el estudio de Bijak M, et al.¹¹, quien demostró que el extracto de semilla de uva disminuyó significativamente la capacidad de trombina. Estos resultados se pudieron dar debido a la acción del extracto de semilla de uva sobre el plasma humano que además de prolongar del tiempo de coagulación del plasma sanguíneo, reduce la polimerización plasmática inducida por trombina, e inhibe fuertemente la actividad amidolítica y proteolítica de la principal enzima de coagulación humana, la trombina.⁴ Asimismo, inhibe la coagulación del plasma humano debido a que su mecanismo está conectado con la inhibición de la actividad de la trombina, además disminuye la capacidad de formar trombina para inducir la capacidad plaquetaria.¹¹

Al comparar el efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de *Vitis vinifera* al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, se demostró que el sulfato férrico presentó menor tiempo de hemostasia que el gel de *V. vinifera* al 10%, el cual pudo darse debido a que el Sulfato férrico al 20% es un producto químico ampliamente usado como agente

hemostático, cuyo mecanismo de acción implica una reacción química a nivel de la sangre junto con los iones de sulfato y hierro hasta dar forma a la aglutinación de las proteínas sanguíneas para dar lugar a la formación del coágulo en las aperturas capilares generando la hemostasia resultante.³⁶

Al comparar el efecto hemostático del sulfato férrico y el gel de *Vitis vinifera* al 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, se demostró que el sulfato férrico presentó menor tiempo de hemostasia que el gel de *V. vinifera* al 20%, el cual pudo darse debido a que el sulfato férrico ejerce su efecto hemostático a través de una reacción química con las proteínas de la sangre; esta propiedad hace del sulfato férrico un agente hemostático muy eficaz, sin necesidad de ayuda del sistema hemostático para ejercer su efecto, incluso en los pacientes con hemostasia anormal, controla adecuadamente el sangrado. Esta propiedad, con respecto a la cantidad significativa de proteínas en la sangre, hace que el sulfato férrico sea un agente hemostático muy fuerte.³⁷

Al comparar el efecto hemostático del gel de *Vitis vinifera* al 10% y 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses, se demostró que ambos geles de *V. vinifera* presentaron efecto hemostático, pero la concentración al 20% presentó un menor tiempo de hemostasia; estos resultados se pudieron dar porque la cáscara de la uva presenta componentes con un efecto vasoconstrictor sobre los vasos sanguíneos superficiales, limitando la pérdida de fluidos e impidiendo las agresiones externas.²⁸ Sin embargo, estos resultados difieren parcialmente de los estudios de Kurtaran H, et al.¹⁶, el cual se llevó a cabo en heridas de mucosa de conejos neozelandeses y al aplicar ABS donde incluye *Vitis vinifera* presentó mejores resultados de tiempo que nuestro estudio, estos resultados se evidenciaron debido a que el estudio de Kurtaran utilizó ABS, el cual es un medicamento que además de contener *Vitis vinifera* contiene otras plantas naturales que tienen el mismo efecto, por lo cual se pudieron dar estos resultados. Asimismo, los estudios de Cosimo R, et al.¹² y Donato R, et al.¹³, elaboraron extractos de las cáscaras de uva de diferentes especies en concentraciones de 3, 6, 12 y 24 µg/ml, los cuales demostraron actividad antitrombótica en la sangre extraída de humanos, estos resultados se pudieron evidenciar debido a que, alguno de los flavonoides encontrados en las cáscaras de las uvas como la quercetina y cianidina en altas concentraciones inhiben el Factor Tisular de la sangre, la cual es responsable de dichos resultados.¹² Asimismo, algunas investigaciones indican que, los flavonoides encontrados en el fruto de la uva es el responsable del efecto vasoconstrictor, como las antocianinas y pro-

antocianinas, los cuales actúan disminuyendo la reactividad plaquetaria.³⁸ Como se mencionó anteriormente, *Vitis vinifera*, ha demostrado presentar efectos hemostáticos positivos, sin embargo, las investigaciones encontradas en nuestro estudio sólo reportan el efecto de *V. vinifera* dentro de un producto llamado Ankaferd Blood Stopper (ABS), el cual tiene la capacidad de formar coágulo en pocos segundos, estimulando las células endoteliales y otros componentes individuales de la sangre para promover la proliferación celular. Su mecanismo hemostático fisiológico se da al interactuar con proteínas sanguíneas, particularmente con fibrinógeno gamma y protrombina, formando una red de proteínas única.³⁹ Esta información presenta afinidad a los estudios encontrado de Germiyanoglu C, et al.¹⁵, los que demostraron que el ABS presentó buenos efectos hemostáticos al ser aplicados en sangrados provocados en animales. Además, los estudios de Ercetin S, et al.¹⁷, demostraron que al aplicar de manera tópica el compuesto de ABS, paró el sangrado en 1.8 segundos de tiempo y Akbulut N, et al.⁹ donde el sangrado post extracción dental de ratas albino Wistar se detuvo a los 2,87 segundos. Estos resultados se pudieron dar debido a que, dentro de los componentes de ABS como se mencionó anteriormente, además de contener *Vitis vinifera*, también contiene otras variedades de plantas naturales los cuales también presentan efectos hemostáticos que al ser mezclados presentaron sinergismo en sus principios activos, es por ello que, la hemostasia se pudo dar en corto tiempo. Asimismo, también se reportaron los grandes efectos hemostáticos de un compuesto llamado Algan (AHA), la cual contiene extractos de *Vitis vinifera* y fueron corroborados por los estudios de Gedar O, et al.⁸ la cual demostró que el compuesto de AHA en forma líquida detuvo el sangrado de las colas de ratas Sprague Dawley en 5 segundos, y en el estudio de Midi A, et al.¹⁰ al aplicar AHA en polvo y gel detuvieron el sangrado en lesiones vasculares de ratas en un minuto. Estos resultados pudieron darse debido a que AHA ejerce un efecto hemostático tópico al formar una gruesa red polimérica que atrapa pasivamente la sangre y los componentes sanguíneos, y da lugar a una barrera mecánica en la zona de sangrado.⁸

V. CONCLUSIONES

- En esta investigación se demostró que el gel de *Vitis vinifera* al 10% y 20% presenta efecto hemostático, pero no menor que el sulfato férrico al 20%
- Se puede concluir que la mejor sustancia con efecto hemostático fue el sulfato férrico 20% a comparación del gel de *Vitis vinifera* al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.
- Se puede concluir que la mejor sustancia con efecto hemostático fue el sulfato férrico 20% a comparación del gel de *Vitis vinifera* al 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses
- Se puede concluir que la mejor sustancia con efecto hemostático fue *Vitis vinifera* al 20% a comparación del gel de *Vitis vinifera* al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses

VI. RECOMENDACIONES

- Realizar más estudios evaluando el gel de cáscara de *Vitis vinifera* en mayor concentración con el propósito de verificar si presenta mejor efecto hemostático que el Sulfato férrico.
- Realizar un estudio similar comparando el efecto hemostático de la cáscara y semilla de *Vitis vinifera* de diferentes especies (uva negra, uva verde)
- Realizar un estudio evaluando la toxicidad del gel de cáscara de *Vitis vinifera* al 10% y 20%.
- Realizar más estudios evaluando el efecto antibacteriano de *Vitis vinifera*.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, Lingappa A, Muthu MS, Kiran Kumar Krishanappa S, Hassan H. Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochr. Datab. Syst. Rev.* [Internet]. 2018 [Citado el 5 de octubre del 2022]; 3(3): CD011930. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494262/#CD011930-bbs2-0068>
2. Scarano A, Sinjari B, Murmura G, Mijiritsky E, Iaculli F, Mortellaro C, Tetè S. Hemostasis control in dental extractions in patients receiving oral anticoagulant therapy: an approach with calcium sulfate. *J. Craniofac. Surg.* [Internet]. 2014 [Citado el 5 de octubre 2022]; 25(3): 843-6. Disponible en: <https://scihub.se/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820711/>
3. Cano M, Ortiz G, Gonzáles S. Cuidado odontológico de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación. *Ces. Odontol.* [Internet]. 2017 [Citado el 5 de octubre 2022]; 30 (1): 30-40. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/ceso/v30n1/v30n1a04.pdf>
4. Ria B, Wates E, Ria S. A review of haemostasis following minor oral surgery procedures. *J. Dent. Heal. Or. Dis. Therap.* [Internet]. 2017 [Citado el 5 de octubre 2022]; 7 (1): 246-249. Disponible en: <https://medcraveonline.com/JDHODT/a-review-of-haemostasis-following-minor-oral-surgery-procedures.html>
5. Días A, Pérez L, Rodríguez A, Chein S, Sánchez J, Estrada J, et al. Efecto coagulante de dos variedades de hojas de coca en muestras de sangre de ratas albinas. *Odontol. Sanmarquina.* [Internet]. 2007 [Citado el 23 de abril 2020]; 10 (1): 7-9. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2891/2467>
6. Caicedo M. Efecto antimicrobiano de extracto de semilla de uva (*Vitis vinifera*) sobre cepas de *Streptococcus mutans*: estudio In vitro [Tesis para optar por el título profesional de odontólogo]. Ecuador: Universidad Central del Ecuador. Facultad de odontología; 2017. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/12746/1/T-UCE-0015-767.pdf>
7. Bijak M, Sut A, Saluk J, Golanski J. Dual Anticoagulant/Antiplatelet Activity of Polyphenolic Grape Seeds Extract. *Rev. Nutr.* [Online] 2019 [Cited april 23; 2020]; 11(1): 93-97. Available in: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/1/93/htm>
8. Gedar O, Güzel S, Ekici H, Kumandaş A, Aydıngöz S, Yılmaz E, et al. Effects of Algan Hemostatic Agent on bleeding time in a rat tail hemorrhage model. *Ulus.*

- Travma. Acil. Cerrahi. Derg. [Internet]. 2021 [Citado el 5 de octubre 2022]; 26(6): 853-858. Disponible en: https://jag.journalagent.com/travma/pdfs/UTD_26_6_853_858.pdf
9. Akbulut N, Akar I, Eren H, Aslan C, Tumer M. The Hemostatic Effect of Ankaferd Blood Stopper in Rat Bleeding Models with Antithrombotic Drug Therapy: An Experimental In Vivo Study. Meandros. Med. Dent. J. [Internet]. 2018 [Citado el 5 de octubre 2022]; 19(1): 276-282. Disponible en: https://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_21291/MMDJ-19-276-En.pdf
 10. Midi A, Kumandas A, Ekici H, Arda S, Karahan S, Simsek A, Yesilada E. Investigation of the Effectiveness of Algan Hemostatic Agent in Renal Venous Bleeding Model in Rats. EJMI. [Internet]. 2018 [Citado el 05 de octubre 2022]; 2(3): 129-132. Disponible en: <https://www.ejmi.org/pdf/Investigation%20of%20the%20Effectiveness%20of%20Algan%20Hemostatic%20Agent%20in%20Renal%20Venous%20Bleeding%20Model%20in%20Rats-32032.pdf>
 11. Bijak M, Saluk J, Blazej M, Nowak P. Antithrombin Effect of Polyphenol-Rich Extracts from Black Chokeberry and Grape Seeds. Phytother. Res. [Internet] 2013 [Cited may 26; 2020]; 27(1):71-6. Available in: <https://sci-hub.tw/10.1002/ptr.4682>
 12. Cosimo R, Pascuale F, Donato N. Antithrombotic activity of 12 table grape varieties. Relationship with polyphenolic profile. Rev. Foo. Chemist. [Online] 2013 [Cited may 31; 2020]; 140 (1): 647-653. Available in: <https://sci-hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814612017062>
 13. Donato R, Pascuale F, Cosimo N, Colucci M. Skin Extracts from 2 Italian Table Grapes (Italia and Palieri) Inhibit Tissue Factor Expression by Human Blood Mononuclear Cells. Jour. Foo. Sci. [Online] 2012 [Cited may 31; 2020]; 77(8): 154-159. Available in: <https://sci-hub.tw/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1750-3841.2012.02818.x?fbclid=IwAR0PNhMC9tImh1Hznsm7S48zKq9invIoUgyJ71Q5YJ3u5LqAvVhnX4grZiI>
 14. Bijak M, Bobrowski M, Borowiecka M, Podsędek A, Golański J, Nowak P. Anticoagulant effect of polyphenols-rich extracts from black chokeberry and grape sedes. Rev. Fitoterapia. [Online] 2011 [Cited may 26; 2020]; 82(6): 811-817. Available in: <https://sci-hub.tw/https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1750-3841.2011.02818.x?fbclid=IwAR0PNhMC9tImh1Hznsm7S48zKq9invIoUgyJ71Q5YJ3u5LqAvVhnX4grZiI>

[hub.tw/https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X1100116X?
via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X1100116X?via%3Dihub)

15. Germiyanoglu K, Huri E, Akgul T, Ayyildiz A, Ustun H. In vivo Hemostatic Effect of Ankaferd Blood Stopper in Rat Major Renal Trauma Model: Controlled Trial of Novel Hemostatic Agent. *Intern. J. Hematol. Oncol.* [Online] 2010 [Cited jun 28; 2018]; 4(20): 206-211. Available in: http://thod.org/pdf/PDF_425.pdf
16. Kurtaran H, Ark N, Ugur S, Sert H, Altug A, Kosar A, et al. Effects of a Topical Hemostatic Agent on an Epistaxis Model in Rabbits. *Rev. Curr. Therap. Res.* 2010; 71(2): 105-110.
17. Ercetin S, Haznedaroglu I, Kurt M, Onal I, Aktas A, Kurt O, et al. Safety and Efficacy of Ankaferd Blood Stopper in Dental Surgery. *Intern. J. Hematol. Oncol.* 2010; 1(20): 1-5.
18. Salem C, Pérez J, Henning E, Uherek F, Schultz C, Butte J, et al. Heridas. Conceptos generales. *Cuad. Cir.* [Revista en línea] 2000 [Citado el 28 de junio 2018]; 14: 90-99. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v14n1/art15.pdf>
19. Bosch A. Las heridas y su tratamiento. *Rev. Offarm.* [Online] 2001 [Cited april 26; 2020]; 20(7): 89-92. Available in: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-las-heridas-su-tratamiento-13018317>
20. Guarín C, Quiroga P, Landínez N. Proceso de cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Rev. Fac. Med.* [Rev en línea] 2013 [Citado el 26 de abril del 2020]; 61(4): 441-448. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v61n4/v61n4a14.pdf>
21. Rodríguez I. Hemostasia. 1-20. Disponible en: <https://www.logoss.net/file/681/download?token=54pKTr2F>
22. Flores O, Ramírez K, Meza J, Nava J. Fisiología de la coagulación. *Rev. Méx. Anestesiol.* [Revista en línea] 2014 [Citado el 28 de junio 2018]; 37(2): 382-386. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas142c.pdf>
23. Pillco M. Hemostasia [Internet]. Ecuador: Universidad de Cuenca. Facultad de ciencias médicas. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/244502699/Hemostasia-pdf>
24. García J, Ramírez B, Robles G, Zañudo J, Salcedo A, García JE. Conocimiento y uso de plantas medicinales en la zona metropolitana de Guadalajara. *Desacatos.* [Revista

- en línea] 2012 [Citado el 28 de junio 2018]; 39: 29-44. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/139/13923111003.pdf>
25. Hernandez J, Trujillo Y, Durán D. Contenido fenólico e identificación de levaduras de importancia vínica de la uva Isabela (*Vitis labrusca*) procedente de villa del Rosario (Norte Santander). VITAE. [Revista en línea] 2011 [Citado el 28 de junio 2018]; 18(1): 17-25. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v18n1/v18n1a03.pdf>
26. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the Pharmacological Effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its Bioactive Compounds. *Phytother Res*. [Online] 2009 [Cited jun 28; 2018]; 23(9): 1197-1204. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19140172>
27. Cosme F, Da Silva R, laoreano O. Tannin profiles of *Vitis vinifera* L. cv. red grapes growing in Lisbon and from their monovarietal wines. *Food Chemistry*. [Online] 2009 [Cited jun 28; 2018]; 112: 197-204. Available in: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814608006213>
28. Lamuela R, Lacueva C, Estruch R. Vino y salud. *JANO*. 2006; 1: 39-43.
29. Pérez D. Evaluación de los efectos hemostático y cicatrizante de la *Caesalpinia spinosa* (Tara) en heridas incisas en conejos, Arequipa -2015 [Tesis]. Perú. Universidad Católica de Santa María. Facultad de medicina veterinaria y zootecnia; 2015. Disponible en: <http://tesis.ucsm.edu.pe/repositorio/bitstream/handle/UCSM/3079/68.0757.VZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
30. Gonzales H, Figueras J. Hemostáticos tópicos en cirugía: entre la ciencia y el marketing. *Rev. Cir. Esp*. [Revista en línea] 2009 [Citado el 12 de julio 2018]; 85(1): 23-28. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-hemostaticos-topicos-cirugia-entre-ciencia-S0009739X09716240>
31. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6ª ed. México: Interamericana; 2014.
32. Sandoval M, Lazarte K, Arnao I. Hepatoprotección antioxidante de la cáscara y semilla de *Vitis vinifera* L. (uva). *An Fac med*. [Revista en línea] 2008 [Citado el 28 de junio 2018]; 69(4): 250-9. Disponible en: <http://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/anales/article/view/1125>
33. ANVISA. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira / Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: 2012, pág. 181.

Disponible en:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/259372/FNFB+2_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf/20eb2969-57a9-46e2-8c3b-6d79dccf0741

34. Guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio: Ratón. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Lima, 2008.
35. ULADECH. Código de ética para la investigación [Internet]. Chimbote; 2019. Disponible en:
<https://www.uladech.edu.pe/images/stories/universidad/documentos/2019/codigo-de-etica-para-la-investigacion-v002.pdf>
36. Coaguila H, Mendiola C. Agentes hemostáticos en cirugía periapical. Revisión de la literatura. Rev. Estomatol. Herediana. [Rev. internet] 2015 [Citado el 24 de mayo 2020]; 25(4): 318-326. Disponible en:
<http://www.scielo.org.pe/pdf/reh/v25n4/a10v25n4.pdf>
37. Nouri S, Sharif MR. Use of ferric sulfate to control hepatic bleeding. Trauma Mon. [Internet] 2015 [Citado el 5 de agosto 2022]; 20 (1): e25257. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4362037/>
38. Cipil H, Kosar A, Kaya A, Uz B, Haznedaroglu I, Goker H, et al. In Vivo Hemostatic Effect of the Medicinal Plant Extract Ankaferd Blood Stopper in Rats Pretreated With Warfarin. Clin Appl Thromb Hemost. [Online] 2009 [Citado el 28 de junio 2018]; 15(3): 270-276. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117967>
39. Chopra A, Sivaraman K. Ankaferd blood stopper: A novel hemostatic agent with unique antimicrobial, antineoplastic and regenerative properties. Jour. Res. Pharm. [Online] 2019 [Cited april 26; 2020]; 23(5): 777-784. Available in: http://jrespharm.com/uploads/pdf/pdf_MPJ_728.pdf

Anexo 1: Cuadro de operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Definiciones Operacionales	Indicadores	Tipos de variables	Escala de medición
Gel de cáscara de uva	Es un sistema coloidal donde la fase continua es solididad y la dispersa es líquida. Los geles presentan una densidad similar a los líquidos. ¹¹	Preparado en forma de gel de la cáscara de la uva para determinar su efecto hemostático.	10% 20%	Categoría	Ordinal
Efecto hemostático	sustancia capaz de detener una hemorragia, estimulando la contracción de las paredes vasculares, ocluyendo el vaso afectado o favoreciendo la coagulación sanguínea. ¹⁰	Tiempo que demora en detenerse el sangrado	Segundos	Cuantitativa	Razón

Matriz de consistencia

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Población	Muestra
¿Cuál es el efecto hemostático del gel de cáscara de <i>Vitis vinifera</i> sobre heridas palatinas de conejos neozelandes es?	<p>Objetivo general -Determinar el efecto hemostático del gel de cáscara de <i>Vitis vinifera</i> sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.</p> <p>Objetivo específico - Comparar el efecto hemostático del sulfato férrico 20% y el gel de <i>Vitis vinifera</i> al 10% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses. - Comparar el efecto hemostático del sulfato férrico y el gel de <i>Vitis vinifera</i> al 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses. - Comparar el efecto hemostático del gel de <i>Vitis vinifera</i> al 10% y 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.</p>	El gel de cáscara de <i>Vitis vinifera</i> presenta efecto hemostático sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses	<p>Gel de cáscara de uva</p> <p>Efecto hemostático</p>	El universo estaba conformado por especímenes de <i>Oryctolagus cuniculus</i> , de 2 a 2.5 kg de 3 a 4 meses de edad	La muestra estaba conformada por 32 conejos machos neozelandeses.

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CONEJOS	TIEMPO DE SANGRÍA			GRUPO CONTROL (VASELINA)
	GEL <i>Vitis vinifera</i> 10%	GEL <i>Vitis vinifera</i> 20%	SULFATO FÉRRICO AL 20%	
1	75	40	35	110
2	68	38	40	125
3	70	44	38	115
4	65	50	30	130
5	70	53	40	120
6	63	55	30	110
7	80	60	35	115
8	85	45	42	120

Anexo 3: Constancia de calibración



CONSTANCIA DE CALIBRACIÓN

Yo, **CABRERA LARREATIGUE, FERNANDO**, Biólogo con CBP N°3601. Actualmente laborando como Perito Biólogo, de la Policía Nacional del Perú, en la Oficina de Criminalística de la Libertad.

Mediante la presente dejo constancia de haber calibrado y verificado el instrumento para poder obtener la medida del tiempo de sangría, acción realizada en la veterinaria MUNDO ANIMAL, Ubicado en las Av. Panamericana Norte Mz A. Lt 05 en donde se llevó a cabo dicho proyecto de Investigación de la alumna STEFANI ROSALIA CAPUÑAY JULCA, titulado **"EFECTO HEMOSTÁTICO DEL GEL DE CÁSCARA DE *Vitis Vinífera* (UVA) SOBRE HERIDAS PALATINAS DE CONEJOS NEOZELANDESES."**

Atentamente.


FERNANDO CABRERA LARREATIGUE
PERITO BIÓLOGO
CBP - 3601
CRIMINALÍSTICO PNP

Anexo 4: Calibración intraclase

COEFICIENTE DE CORRELACION INTRACLASE - CALIBRACION

Para la presente prueba se realizó 12 mediciones, hechas por un especialista y por el investigador, de los cuales se evaluará el grado de concordancia entre ambos.

	Coefficiente	Intervalo de confianza al 95%	p*
<i>Intraclase</i>	0.991	0.989 – 0.999	0.000

*Coeficiente de correlación intraclase

Interpretación:

Mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) con un valor = 0.991 el cual es mayor a 0.80 (aceptable), indicamos que las mediciones del especialista y del investigador presentan una concordancia casi perfecta entre ambos.

Valor CCI	Concordancia
Menos de 0.20	Leve
0.21 a 0.40	Regular
0.41 a 0.60	Moderada
0.61 a 0.80	Aceptable
0.81 a 1	Casi perfecta



Cuba Campos David Jonatan
INGENIERO ESTADÍSTICO
COESPE: 1330

FICHA TÉCNICA

Nombre original del instrumento:	Efecto hemostático del gel de cáscara de <i>Vitis vinifera</i> (uva) sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses						
Autor:	Capuñay Julca Stefani Rosalia						
Objetivo del instrumento:	Determinar el efecto hemostático del gel de cáscara de la uva al 10% y 20% sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses						
Usuarios:							
Forma de administración o modo de aplicación:	Para la presente prueba se realizó 12 mediciones, hechas por un especialista y por el investigador, de los cuales se evaluó el grado de concordancia entre ambos						
Calibración del instrumento:	Se realizó mediante el coeficiente de correlación intraclase						
Calibración: (Presentar los resultados estadísticos)	<p>Mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) con un valor = 0.991 el cual es mayor a 0.80 (aceptable), indicamos que las mediciones del especialista y del investigador presentan una concordancia casi perfecta entre ambos.</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Coeficiente</th> <th style="text-align: center;">Intervalo de confianza al 95%</th> <th style="text-align: center;">p*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.991</td> <td style="text-align: center;">0.989 – 0.999</td> <td style="text-align: center;">0.000</td> </tr> </tbody> </table>	Coeficiente	Intervalo de confianza al 95%	p*	0.991	0.989 – 0.999	0.000
Coeficiente	Intervalo de confianza al 95%	p*					
0.991	0.989 – 0.999	0.000					

Anexo 5: Constancia del Herbarium tuxtillense

CONSTANCIA DE DETERMINACIÓN TAXONÓMICA DE LA PLANTA *Vitis vinifera* "UVA"

 **Herbarium Truxillense (HUT)**
Universidad Nacional de Trujillo
Facultad de Ciencias Biológicas
Jr. San Martín 392, Trujillo - Perú

Constancia N° 072 – 2018- HUT

EL DIRECTOR DEL HERBARIUM TRUXILLENSE (HUT) DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

Da Constancia de la determinación taxonómica de un (01) espécimen vegetal:

- Clase: Equisetopsida
- Subclase: Magnoliidae
- Super Orden: Rosanae
- Orden: Vitales
- Familia: Vitaceae
- Género: *Vitis*
- Especie: *V. vinifera* L.
- Nombre común: "uva"

Muestra alcanzada a este despacho por STEFANI ROSALIA CAPUÑAY JULCA, identificado con DNI: 72381206, con domicilio legal en Av. Los Colibríes Mz. LL, Lte 1, III Etapa Urb. San Andrés, Trujillo, Dpto. La Libertad. Estudiante de la Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Odontología de la Universidad Católica Los Ángeles de Chimbote, cuya determinación taxonómica servirá para la realización del Proyecto de tesis titulado: "INFLUENCIA DEL GEL DE CÁSCARA DE *Vitis vinifera* SOBRE HERIDAS PALATINAS DE CONEJOS NEOZELANDESES".

Se expide la presente Constancia a solicitud de la parte interesada para los fines que hubiera lugar.

Trujillo, 12 de Setiembre del 2018


Dr. JOSE MOSTACERO LEON
Director del Herbario HUT



cc. Herbario

Anexo 6: Constancia de la preparación del gel

CONSTANCIA DE COLABORACIÓN

Yo, **MARILÚ ROXANA SOTO VÁSQUEZ**, docente de la Cátedra de Farmacognosia del Departamento Académico de Farmacotecnia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, con código UNT 5727.

Dejo constancia de haber colaborado al alumno **STEFANI CAPUÑAY JULCA**, en las actividades de estabilización de la muestra vegetal y preparación de los geles, en el laboratorio de Farmacognosia de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de La Universidad Nacional de Trujillo. Asimismo, los geles serán utilizadas para el desarrollo de la tesis titulada: **"Influencia del gel de cáscara de *Vitis vinífera* sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses"**

Se expide esta constancia, a solicitud del interesado, para los fines que estime pertinentes.

Trujillo, 03 de diciembre del 2018.




Bra. MARILÚ ROXANA SOTO VÁSQUEZ
Docente Investigadora de la Facultad de Farmacia y Bioquímica
Laboratorio de Farmacognosia
Universidad Nacional de Trujillo

Anexo 7: Constancia de asesoría del veterinario

Constancia de anestesia y protocolo quirúrgico

CONSTANCIA VETERINARIO

PRESENTE:

Quien suscribe al médico veterinario **Mogollón Espejo, Galo Mariano**, con colegiatura número **CMVP: 8289 DNI: 18113571**.

HACE CONSTAR

Que la alumna **CAPUÑAY JULCA, STEFANI ROSALIA** con DNI: **72381206**, de la Universidad los Ángeles de Chimbote sede Trujillo, facultad de odontología, ha trabajado en total con 32 conejos machos de raza nueva Zelanda, empleando los fármacos: Ketamina 35 mg/kg, Dexmedetomidina 0.02 mg/kg, midazolam 1.5 mg/kg, para la técnica de anestesia general vía intramuscular, siendo suministrada de acuerdo al peso del espécimen, los animales fueron tratados bajo la **NORMA NOM-062-Z00-1999**, bajo mi supervisión. Así mismo se realizó una incisión de diámetro 5 mm y profundidad de 2 mm en la mucosa palatina de cada conejo.

Se expide la presente solicitud del interesado para los fines que crea conveniente.


.....
Galo M. Mogollón Espejo
MEDICO VETERINARIO
C.M.V.P. 8289

TRUJILLO, 15DIC2018

Constancia cuidado-post quirúrgico

CONSTANCIA VETERINARIO - CUIDADO POST QUIRURGICO

PRESENTE:

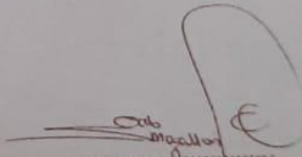
Quien suscribe al médico veterinario **Mogollón Espejo, Galo Mariano**, con colegiatura número **CMVP: 8289 DNI: 18113571**

HACE CONSTAR

Que la alumna **CAPUÑAY JULCA, STEFANI ROSALIA** con DNI: **72381206**, de la Universidad los Ángeles de Chimbote sede Trujillo, facultad de odontología, evaluó la incisión que se realizó en la mucosa palatina de conejos machos de raza nueva Zelanda , hasta su recuperación, alimentación y alta de especímenes. Bajo mi supervisión.

Se expide la presente solicitud del interesado para los fines que crea conveniente.

Mundo Animal
Hospital Veterinario


.....
Galo M. Mogollón Espejo
MEDICO VETERINARIO
C.M.V.P. 8289

TRUJILLO, 15DIC2018

Anexo 8: Prueba de normalidad

PRUEBA DE NORMALIDAD

Tabla 1: Prueba de normalidad, efecto hemostático del gel de cáscara de *Vitis vinifera* sobre heridas palatinas de conejos neozelandeses.

CONEJOS	TIEMPO DE SANGRÍA			
	GEL <i>Vitis vinifera</i> 10%	GEL <i>Vitis vinifera</i> 20%	SULFATO FÉRRICO AL 20%	GRUPO CONTROL (VASELINA)
1	75	40	35	110
2	68	38	40	125
3	70	44	38	115
4	65	50	30	130
5	70	53	40	120
6	63	55	30	110
7	80	60	35	115
8	85	45	42	120
Promedio	72.0	48.1	36.3	118.1
p (sig.)	0.600	0.600	0.314	0.557
Prueba de (Shapiro- Wilk)	Normalidad	Normalidad	Normalidad	Normalidad

Interpretación: Al tener menos de 30 datos por cada grupo, es recomendable usar la prueba de normalidad del Shapiro- Wilk, para evaluar la distribución normal de los datos, de donde se puede observar que existe la prevalencia de los grupos de datos con una significancia mayor a 0.05 ($p > 0.05$), es decir datos presentan una distribución normal.

Anexo 9: Recolección, lavado y desinfección de *Vitis vinifera*



RECOLECCIÓN DE LA VITIS VINÍFERA (UVA) EN EL DISTRITO DE CASCAS, PROVINCIA DE GRAN CHIMÚ Y DE LA REGIÓN LA LIBERTAD

Lavado y desinfección



Se observa el lavado y desinfección de la cascara de uva, con hipoclorito de sodio NaClO a una concentración de 80ppm; dicho procedimiento fue realizado en el laboratorio de farmacognosia.

Anexo 10: Secado y molienda



Para el secado se procederá a extender las cáscaras en papel kraft. luego se llevó a una estufa de convección FORZADA 40C

Anexo 11: Tamizaje



Se pasó a través de un tamiz de malla N° 20

Anexo 12: Almacenamiento



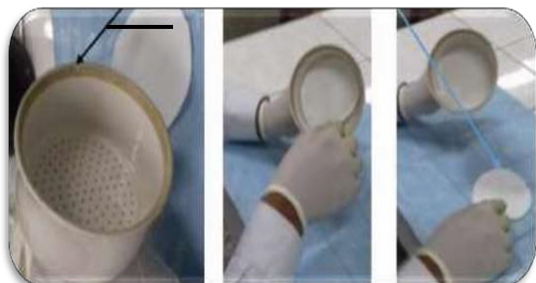
Los molidos se guardarán en un frasco de vidrio de color ámbar de boca ancha

Anexo 13: Preparación de los extractos hidroetanólicos de la casaca de *Vitis vinifera*



MACERADO DE LA ESPECIE VITIS VINIFERA ETANOL
70: AGUA DESTILADA POR TRES HORAS

Filtración:



Concentración del extracto etanólico de cáscara de uva en rotavapor



Obtención del extracto etanólico seco de
cáscara de uva.





MEZCLANDO LOS EXCIPIENTES
PARA LA PREPARACIÓN DEL GEL



GELES DE CÁSCARA DE UVA A LAS CONCENTRACIONES DE 10% Y 20%.



Gel de *Vitis vinifera*

Anexo 14: Crianza y manejo de animales



Anexo 15: Sedación de los conejos

ANESTESIANDO CON AGUJA DE TUBERCULINA, EN LA PARTE POSTERIOR A LA ALTURA DEL MUSLO



CONEJO EN SEDACIÓN.

Anexo 16: Manejo de lesiones



APERTURA DE LA BOCA
DEL CONEJO



REALIZACIÓN DE LOS CORTES
CON BISTURÍ CIRCULAR DE 5MM,
CON EL MICROMOTOR DE
IMPLANTES



CORTE CIRCULAR EN LO BASAL DE 5MM



MESA QUIRÚRGICA



MOTOR DE IMPLANTES



BISTURI CIRCULAR

Anexo 17: Aplicación de geles y medidas de la hemostasia

Corte del grupo positivo con el gel de sulfato férrico al 20%:



Tiempo de sangría 35''



Corte del grupo con la concentración del gel de *Vitis vinifera* al 10%



Tiempo de sangría 78''



APLICACIÓN DEL GEL DE VITIS VINIFERA AL 10 %, EN EL CORTE, CON HISOPO

Corte del grupo con la concentración del gel de *Vitis vinifera* al 20%



APLICACIÓN DEL GEL DE VITIS VINIFERA AL 20 %, EN EL CORTE, CON HISOPO



tiempo de sangría 40''

Anexo 18: Monitorización de signos vitales de los conejos



En todo momento
fueron monitorizados
verificando sus
signos vitales

