Monografía 6to año 2023
Grupo 76

Ciclo de Metodología Científica II 2023

Empaquetamiento hepático con interposición de materiales hemostáticos: valoración del resangrado en un modelo de trauma hepático en ratas

Autores:

Ettinger, Jennifer.[1] Gorosito, Gianni.[1] Inverso, Maximiliano.[1] Krupadielnik, Martina.[1] Nuñez, Matías.[1] Rodríguez, Agustina.[1] Vergara, Mª José.[2] Pontillo, Marcelo.[3] Delgado, Edward.[3] Bado, Joaquín.[4]

Filiación:

[1] Estudiante de Medicina. Ciclo de Metodología Científica II 2023- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

[2] Asistente. Departamento de Métodos Cuantitativos

[3] Doctor en Medicina - Asistente - Departamento Básico de Cirugía- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

[4] Doctor en Medicina - Profesor adjunto - Departamento Básico de Cirugía- Facultad de Medicina- Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

Índice

Resumen..... 3
Introducción..... 5
Marco Teórico..... 5
Objetivo General..... 7
Objetivos Específicos..... 7
Metodología..... 8
Aspectos éticos..... 9
Resultados..... 10
Discusión..... 11
Conclusiones y perspectivas..... 14
Referencias bibliográficas..... 15
Agradecimiento..... 18
Anexo I..... 19

Resumen

El hígado es un órgano frecuentemente dañado en los traumatismos abdominales. El paciente con trauma hepático, hemodinámicamente inestable, requiere un manejo inmediato para aumentar la sobrevida.

En la práctica quirúrgica, el manejo inicial es el empaquetamiento hepático que consiste en la colocación de compresas perihepáticas, con el fin de realizar una hemostasis compresiva. Con esta técnica, una vez estabilizado el paciente (48-72hs) se realiza una re-laparotomía para exploración hepática retirando compresas y se re-evalúa el sangrado. Muchas veces, al retirarlas, se provoca el re-sangrado de la lesión dado que el coágulo se desprende con las mismas.

En esta investigación se planteó como hipótesis si al realizar el empaquetamiento sobre un material hemostático interpuesto, disminuye el resangrado en comparación con el empaquetamiento estándar. Se propuso el uso de una malla de celulosa oxidada y de un parche de colágeno bovino ya que ambos son reabsorbibles y cuentan con propiedades hemostáticas que ayudarían a la detención rápida del sangrado.

Se realizó un estudio analítico, experimental, prospectivo, aleatorizado y simple ciego, en un modelo de trauma hepático en ratas. Se agruparon en tres grupos de estudio y para valorar el resangrado se utilizó una escala cualitativa (VIBe).

Cabe destacar que al tratarse de una investigación en curso, los resultados expuestos son preliminares. Todos los grupos mostraron resultados semejantes con respecto a la supervivencia de las ratas y el líquido libre abdominal observado en cada una de ellas, en función del tipo de empaquetamiento utilizado.

Al momento no se pudo evidenciar diferencias significativas entre los grupos, por lo que no se pudo concluir cuál de los tres empaquetamientos es el más beneficioso.

Palabras clave: Trauma hepático, empaquetamiento hepático, resangrado, materiales hemostáticos.

Abstract

The liver is an organ frequently injured in abdominal trauma.

In hemodynamically unstable patients with liver injuries they require immediate management to increase survival.

In surgical practices, the initial management is liver packing, which consists of placing perihepatic compresses in order to achieve compressive hemostasis. With this technique, once the patient is stabilized (48-72 hours), a re-laparotomy is performed for liver exploration, removing the compresses, and then bleeding is re-evaluated. Many times, pack removal can cause recurrent bleeding of the injury given that the clot is released with it.

In this investigation it was hypothesized whether packing on an interposed hemostatic material reduces recurrent bleeding compared to standard packing.

The use of an oxidized cellulose mesh and a bovine collagen patch was proposed since both are resorbable and have hemostatic properties that would quickly help stop the bleeding.

An analytical, experimental, prospective, randomized and single-blind study was carried out in a model of liver trauma in rats. They were grouped into three study groups, and a qualitative scale (VIB) was used to evaluate the recurrent bleeding.

It should be noted that this is an ongoing investigation and the results presented are preliminary.

All groups showed similar results regarding the survival of the rats and the free blood in the abdominal cavity, depending on the type of packing that was used.

At the moment, no significant differences could be evidenced between the groups, therefore it could not be concluded which of the three packing methods is the most beneficial.

Keywords: *Liver trauma, liver packing, recurrent bleeding, hemostatic materials.*

Introducción

El trauma hepático es frecuente de ver en los traumatismos abdominales. En caso de pacientes hemodinámicamente inestables con hemorragia activa en el hígado, librada a su evolución puede progresar rápidamente al shock hipovolémico y la muerte.

Al día de hoy en block quirúrgico se realiza una laparotomía y empaquetamiento hepático con compresas colocadas de manera perihepática, donde el objetivo es detener la hemorragia para luego ser derivado a una unidad de cuidados intensivos para estabilizar al paciente hemodinámicamente. A las 48-72 horas se re-interviene al paciente en block para retirar las compresas, ya que no son reabsorbibles y aumentan el riesgo de infección y posterior sepsis, evaluando si existe sangrado activo. En caso de ser así, se debe repetir el procedimiento realizado de empaquetamiento y posterior derivación a una unidad de cuidados intensivos, condicionando el pronóstico del paciente.

En esta investigación se propuso utilizar y comparar diferentes materiales hemostáticos interpuestos entre las compresas y el hígado al realizar el empaquetamiento hepático, con el fin de que los mismos eviten o reduzcan el re-sangrado al retirarlo en la re-intervención quirúrgica.

Marco Teórico

El hígado es la víscera maciza más voluminosa del organismo, y puede encontrarse frecuentemente lesionada en los traumatismos cerrados de abdomen [1]. A pesar de que la mortalidad por trauma hepático ha disminuido en las últimas décadas, continúan existiendo desafíos con respecto a su tratamiento [2,3].

En presencia de una lesión hepática de alto grado (IV-VI de AAST) [4], los pacientes suelen estar hemodinámicamente inestables, por lo que la cirugía de control de daños, mediante el empaquetamiento hepático (EH), es el enfoque terapéutico más razonable [2, 3, 5, 6, 7].

Tras la cirugía, los pacientes deberán ser monitorizados en unidad de cuidados intermedios (UCI), para reanimación mediante el tratamiento de coagulopatías por

consumo y acidosis metabólica, para luego ser re-intervenidos, en 24-72 hs, cuando se encuentre hemodinámicamente estable [1, 2, 5]; si bien, no existe consenso sobre la oportunidad de la re-intervención[5, 8].

Teóricamente, son necesarias 24-72 hs para corregir la acidosis, coagulopatías e hipotermia. Un mayor tiempo de EH conlleva mayor riesgo de complicaciones [5, 9]. Algunas de las complicaciones de este método son la sepsis, el colapso vascular y el re-sangrado luego de la extracción de las compresas perihepáticas [5, 9].

Halsted en 1913 introdujo la utilización de láminas de goma entre el hígado y las compresas para proteger al primero, pero el método no alcanzó popularidad [10, 11]. Algunos estudios proponen la utilización de bolsas plásticas entre el hígado y las compresas con el objetivo de disminuir el re-sangrado al retirar el EH [5, 12].

La celulosa oxidada es un hemostático local, comúnmente usado en heridas sangrantes causadas por la ruptura de pequeños vasos, en que la sutura, ligadura o cauterización es impracticable o inefectiva. Su disolución depende de la cantidad de material utilizado, variando entre 2 a 6 semanas. Su acción es consecuencia de la disminución del pH del entorno que produce hemostasia cáustica por formación de coágulos artificiales [13, 14].

Otro material hemostático utilizado es el parche de colágeno bovino para el control de sangrados leves y moderados [15]. Se reabsorbe en aproximadamente 6 a 8 semanas. Está compuesto principalmente por colágeno y por pentaeritritol polyetileno glicol éter tetra-succinimidil glutarato (NHS-PEG), que cuenta con propiedades adherentes. En conjunto ambos componentes, una vez en contacto con la sangre, generan una fuerte y rápida adherencia a los tejidos lo que resulta en el sellado de la zona sangrante. Todo esto crea un ambiente adecuado para acelerar la formación del coágulo y mantener la hemostasia. [16,17]

El propósito de realizar esta investigación radica en el interés de aumentar la sobrevida de los pacientes que han sufrido trauma hepático. Se sabe que dicha

situación clínica tiene muy mal pronóstico y alto riesgo de complicaciones. Por lo tanto, con el fin de mitigar las consecuencias, se plantea evaluar una mejora al tratamiento estándar. Para esto se decide el uso de animales de experimentación, con el fin de valorar distintas estrategias y poder homologarlas a la práctica humana.
Se proponen el uso de una malla de celulosa oxidada y de un parche de colágeno bovino, ya que ambos materiales son reabsorbibles, por lo que no se requiere su extracción. Además, cuentan con propiedades hemostáticas que, junto al empaquetamiento, ayudarían a la detención rápida del sangrado.
En esta investigación se plantea si al realizar el empaquetamiento sobre un material hemostático, disminuye el resangrado en comparación con el empaquetamiento estándar [18].

Objetivo General

Comparar la incidencia de re-sangrado luego de retirar las compresas, con tres técnicas de empaquetamiento hepático diferentes: dos materiales hemostáticos interpuestos en contraposición al empaquetamiento estándar, en un modelo de trauma hepático en ratas.

Objetivos Específicos

- Evaluar el re-sangrado luego de realizado el empaquetamiento con malla de celulosa interpuesta.
- Evaluar el re-sangrado luego de realizado el empaquetamiento con parche de colágeno bovino interpuesto.
- Comparar los resultados obtenidos con cada método de empaquetamiento hepático, con valoración a las 24, 48 y 72 hs del postoperatorio

Metodología

Se realizó un estudio analítico, experimental, prospectivo, aleatorizado y simple ciego. Se utilizaron 21 ratas machos de la especie *R. norvegicus* cepa *Sprague Dawley*.

Se incluyeron ratas cuyo peso oscilaba entre 300 a 500 grs. Recibieron cuidados y analgesia según protocolos pautados por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal de la Facultad de Medicina – UDELAR. Los animales se mantuvieron en un ambiente controlado, con un período luz/oscuridad de 12 horas/ 12 horas, temperatura de entre 20 - 22 ºC, y acceso libre al agua y alimento, tanto previo al acto quirúrgico como posterior al mismo.

La inducción anestésica se realizó en monodosis con Ketamina (60 mg/Kg) y Xilacina (7,5 mg/Kg), por vía intraperitoneal previamente a cada cirugía. Se valoró la adecuada inducción anestésica mediante la ausencia de reflejo de flexión de pata y ausencia de reflejo palpebral. Todos los procedimientos se realizaron en condiciones de esterilidad. Se administró Ampicilina subcutánea única dosis (16 mg/Kg) en el preoperatorio como antibiótico profiláctico.

Como modelo de trauma hepático se realizó una laparotomía mediana, previo rasurado y asepsia con yodopovidona; se identificaron los lóbulos mediales hepáticos (2) y se realizó una laceración por lóbulo de 10mm con bisturí frío.

Mediante muestreo aleatorio simple se conformaron tres grupos (A, B y C). El grupo A (n = 8) fue el grupo control. Se realizó empaquetamiento hepático (EH) estándar, el cual incluyó la colocación de 4 gasas estériles de 10 x 10 cm, plegadas 2 veces a la mitad. En el grupo B (n = 5) se realizó la aposición de una gasa de celulosa oxidada regenerada (Surgicel®), de forma de cubrir completamente el hígado; posteriormente se realizó el empaquetamiento hepático. En el grupo C (n=8) se realizó el empaquetamiento hepático con interposición de parche de colágeno bovino (Hemopatch®).

Una vez realizado el procedimiento, se procedió al cierre parietal mediante sutura continua de Poliglactina 910 3-0 y el cierre de piel con Nylon 4-0. Se inyectaron 2 cc de suero fisiológico (SF) subcutáneo a nivel axilar como reposición hidroelectrolitica. Los animales recibieron analgesia con Ketoprofeno 10 mg/kg postoperatoria con el fin de disminuir el estrés y dolor provocado por la cirugía.

Se evaluó la vitalidad del animal a las 24, 48 y 72 horas post-operatorias. Para aquellas ratas con vida a las 72 horas, se realizó la re-intervención mediante laparotomía, y se procedió a retirar las compresas, previamente irrigadas con suero fisiológico. Los animales que fallecieron previo a la re exploración se realizó necropsia con el objetivo de determinar la causa de muerte.

Luego de retiradas las compresas, la valoración del re-sangrado se realizó según la escala de sangrado intraoperatorio validada (VIBe por sus siglas en inglés - Anexo I), la cual valora el grado de sangrado intraoperatorio [19,20].

Posteriormente los animales fueron sacrificados con sobredosis de anestesia.

Para el análisis de datos se utilizó el software estadístico Perfect Statistical Professional Presented (PSPP) versión 1.6.2, en colaboración con el Depto. de Métodos Cuantitativos, de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Las variables cualitativas fueron resumidas con frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para evaluar si existieron asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó test de Chi Cuadrado con test exacto de Fisher. Se utilizó un nivel de significación del 5%.

Aspectos éticos

Esta investigación fue presentada ante el comité de ética de la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA). Se cumplió con las normativas legales, incluidas en la Ordenanza 186, sobre uso de Animales en Experimentación, Docencia e Investigación Universitaria, año 2000.

Los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por un profesional con acreditación para la experimentación con animales, emitida por CHEA, con un nivel de acreditación categoría B.

Resultados

Se analizó un N total de 21 ratas, de las cuales 8 corresponden al grupo A, 5 al grupo B y 8 al C. La mediana de peso fue de 380 g siendo su RIC entre 314 y 490g. Se evaluó la vitalidad post-operatoria, encontrándose que a las 24 horas 10 ratas se encontraban con vida. A las 48 horas post-operatorias 4 ratas permanecían vivas y a las 72 horas post-operatorias se encontraron con vida 3 ratas.

Figura 1. Distribución bivariada. Vitalidad a las 24 hs postoperatorias según el tipo de empaquetamiento utilizado (N = 21)

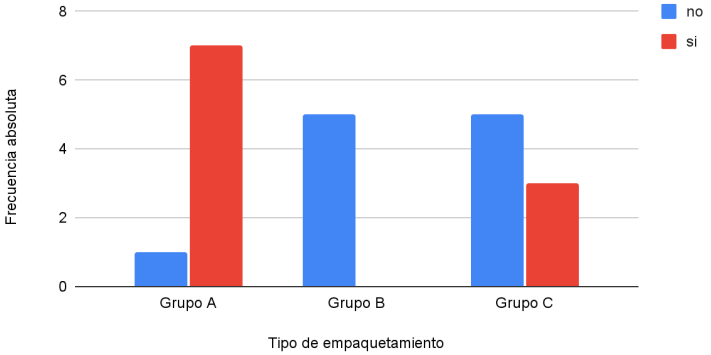


Figura 2. Distribución bivariada. Vitalidad a las 48 hs post-operatorias según el tipo de empaquetamiento utilizado (N = 21)

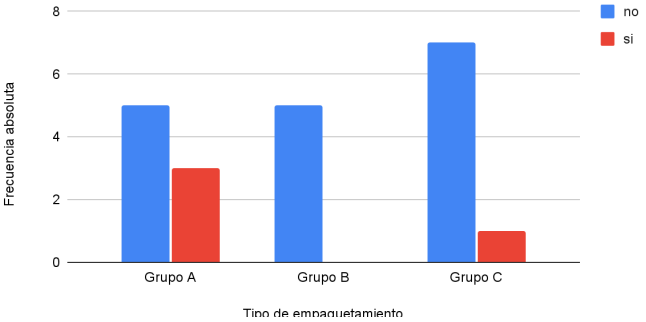
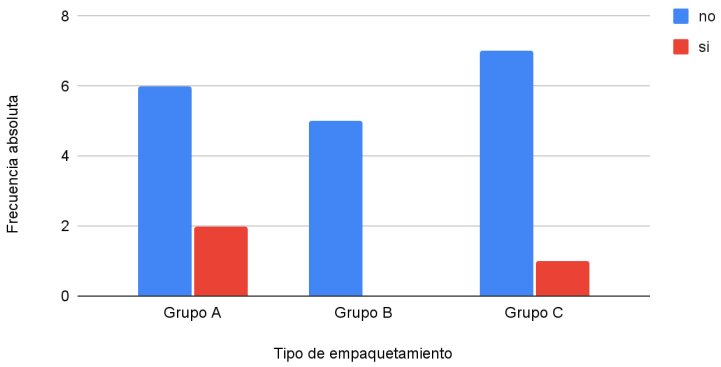


Figura 3. Distribución bivariada. Vitalidad a las 72 hs post-operatorias según el tipo de empaquetamiento utilizado (N = 21)

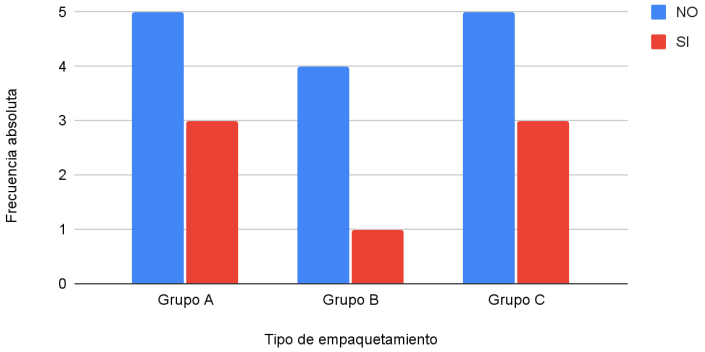


Se evaluó si existían asociaciones entre el tipo de empaquetamiento hepático realizado con la vitalidad del animal a las 24, 48 y 72 horas post-operatorias. En la Figura 1 se observa la vitalidad del animal a las 24 horas post-operatorias, según el tipo de empaquetamiento hepático utilizado (p = 0.007). En la Figura 2 se observa la vitalidad del animal a las 48 horas post-operatorias, según el tipo de empaquetamiento hepático utilizado (p = 0.205). En la

Figura 3 se observa la vitalidad del animal a las 72 horas post-operatorias, según el tipo de empaquetamiento hepático utilizado (p = 0.448).

Los resultados mostraron que a las 24 hs siete ratas del grupo A se encontraban vivas, ninguna del grupo B sobrevivió y en el grupo C cinco ratas murieron.

Figura 4. Distribución bivariada. Presencia de líquido libre abdominal según el tipo de empaquetamiento utilizado (N = 18)



A las 72 horas post-operatorias se encontraron con vida 3 ratas (ver Figura 3): dos pertenecientes al grupo A y una al grupo C. En estas, se realizó la re-intervención quirúrgica para evaluar el re-sangrado mediante la escala VIB (ver anexo). Para las dos ratas del grupo A: en una de ellas no se observó re-sangrado (grado 0), mientras que la otra presentó un re-sangrado grado 1 según la escala VIB. Para la rata del grupo C no se evidenció re-sangrado (grado 0).

Se realizó la necropsia de aquellas ratas que no lograron alcanzar las 72 horas post-operatorias, con el fin de valorar la presencia de líquido libre abdominal. En la Figura 4 se observa que tres ratas pertenecientes al grupo A presentaron líquido libre abdominal, así como también tres ratas pertenecientes al grupo C presentaron esta condición. En el grupo B, sólo en una de las ratas se observó líquido libre.

Discusión

Esta investigación es la primera en realizarse a nivel nacional con el fin de evaluar la incidencia de re-sangrado utilizando materiales hemostáticos como alternativa al empaquetamiento estándar. Esto es de gran importancia ya que podrá ser una guía preliminar para futuros trabajos, considerando las ventajas y desventajas de este tipo de metodología.

Dado que el sangrado posterior a un trauma hepático puede desestabilizar rápidamente al paciente, el control precoz y adecuado del mismo es imprescindible. La realización del empaquetamiento hepático durante la cirugía de control de daños puede tener como complicación el re-sangrado durante la re-intervención, aumentando así la morbi-mortalidad y los costos del tratamiento.

Si bien no existen investigaciones previas que involucren empaquetamiento hepático con materiales hemostáticos interpuestos, un estudio clínico aleatorizado en un modelo de trauma hepático en cerdos, *Effectiveness of Hemopatch® versus Surgicel® Original to control mild and moderate liver bleeding*[18] valoró la capacidad hemostática del Hemopatch® en comparación con Surgicel®. Se observó que el uso de Hemopatch® para el control de sangrados leves a moderados, según escala VIB, aumenta la tasa de éxito hemostático y disminuye el sangrado, en comparación a Surgicel®. Contrastando con lo anterior, los resultados obtenidos en esta investigación en relación a los materiales hemostáticos utilizados no fueron concluyentes. El uso del parche de colágeno bovino en comparación con la malla de celulosa oxidada no ha mostrado diferencias significativas en cuanto a su eficacia como material hemostático.

En la investigación actual se valoró la vitalidad del animal a las 24, 48 y 72 horas post-operatorias y el tipo de empaquetamiento hepático realizado.

En las primeras 24 horas murieron animales pertenecientes a los tres grupos de análisis, siendo este un dato no menor debido a que lo esperado era que no hubiera mortalidad en los grupos B y C. Con respecto a los animales pertenecientes al grupo B, en las primeras 24 horas murieron el 100%, de las cuales sólo el 20% presentó líquido libre en la necropsia, por lo tanto se presume que la mayoría de estas muertes no fueron consecuencia de falla en la técnica hemostática utilizada.

De las ratas del grupo C, tres permanecieron vivas a las 24 horas y solo una llegó a las 72 horas, la cual fue re-intervenida y se valoró el re-sangrado mediante la escala VIB (ver anexo) obteniéndose un grado de 0, siendo este un resultado esperado.

De las ratas del grupo A, siete sobrevivieron a las 24 horas y dos alcanzaron las 72 horas. A estas últimas, se les realizó la re-laparotomía, evidenciándose en una de ellas un VIB grado 0 y en la otra VIB grado 1. Se esperaba ver mayor tasa de re-sangrado con esta técnica, ya que eran ratas del grupo control, observándose una VIBe de mayor grado, en comparación con los grupos B y C en los cuales se utilizó materiales hemostáticos.

Frente a la alta mortalidad y la consecuente incapacidad para valorar el re-sangrado, se evaluó en la necropsia la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal. De esta forma, relacionar si la utilización de empaquetamiento con materiales hemostáticos era superior al empaquetamiento estándar para detener el sangrado. Los resultados no fueron concluyentes, siendo la presencia de líquido libre en la cavidad abdominal similar en los 3 grupos.

La limitación más importante que presentó esta investigación fue la alta mortalidad de los animales, lo cual no permitió obtener resultados significativos respecto a los distintos tipos de empaquetamiento hepáticos planteados. Diversos factores pudieron haber influido en la alta tasa de mortalidad. Se plantearon como hipótesis el tipo de trauma efectuado, la anestesia utilizada y el tipo de analgesia post-operatoria administrada.

Esta es una investigación en curso, siendo lo presentado anteriormente un informe preliminar.

Hasta el momento, los datos analizados no han aportado resultados estadísticamente significativos. Esto se justifica con la alta mortalidad presentada en la investigación, lo cual determinó un N muy pequeño.

Conclusiones y perspectivas

Todos los grupos mostraron resultados semejantes con respecto a la supervivencia de las ratas y el líquido libre observado en cada una de ellas, en función del tipo de empaquetamiento utilizado.

Al momento no se pudo evidenciar diferencias significativas entre los grupos, por lo que no se logró concluir cuál de los tres empaquetamientos es el más beneficioso.

Cabe destacar que al tratarse de una investigación en curso, los resultados expuestos son preliminares.

Se espera que al continuar con la misma, se modifiquen las diferentes variables con el fin de disminuir la mortalidad y así obtener resultados estadísticamente significativos que permitan alcanzar los objetivos planteados al inicio de la investigación.

Referencias bibliográficas

1 – Machado F. Trauma de abdomen. En: 60° Congreso Uruguayo de Cirugía. 2009 Nov 18-22; Punta del Este, Uruguay.

2 – Paydar Sh, Mahmoodi M, Jamshidi M, et al. Perihepatic Packing versus Primary Surgical Repair in Patients with Blunt Liver Trauma; an 8-year Experience. Bull Emerg Trauma. 2014; 2: 103-109.

3 – Doklestic K, Stefanović B, Gregoric P, et al. Surgical management of AAST grades III-V hepatic trauma by damage control surgery with perihepatic packing and definitive hepatic repair–single centre experience. World J Emerg Surg. 2015; 10: 1-8.

4 – Croce M, Fabian T, Kudsk K, et al. AAST organ injury scale: correlation of CT - graded liver injuries and operative findings. J Trauma. 1991; 31: 806–812.

5 – Ebrahimi S, Tahmasebi S, Reza Rouhezamin M, et al. Modified perihepatic packing; a creative and beneficial method for management of high grade liver injury. Bull Emerg Trauma. 2013; 1: 22-27.

6 – Ong AW, Kelly R, Jeremitsky E, et al. Liver Packing: a variation of an old technique. J Trauma. 2007;63:1405–1406.

7 – Parks RW, Chrysos E, Diamond T. Management of liver trauma. Br J Surg. 1999; 86: 1121-1135.

8 – Camacho JF, Mascareño S. Cirugía de control de daños: una revisión. Gac Med Mex. 2013;149: 61-72.

9 – Caruso D, Battistella F, Owings J, et al. Perihepatic packing of major liver injuries: complications and mortality. Arch Surg. 1999; 134: 958-963.

10 – Halsted W. Ligature and suture material: the employment of fine silk in preference to catgut and the advantages of transfixing tissues and vessels in controlling hemorrhage also an account of the introduction of gloves, gutta-percha tissue and silver foil. JAMA. 1913; 55: 1119-1126.

11 – Oneto AR, Caffarone DA. Packing hepático: alternativa ante un traumatismo abdominal severo. Rev de Cir Infantil. 2003; 13: 50-54.

12 – Feliciano DV, Matox KL, Burch JM, et al. Packing for control of hepatic hemorrhage. J Trauma. 1986; 26: 738-743.

13 – Achneck HE, Sileshi B, Jamiolkowski RM, et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents efficacy and recommendations for use. Ann Surg. 2010; 251: 217–228.

14 – Tomizawa Y. Clinical benefits and risk analysis of topical hemostats: a review. J Artif Organs. 2005; 8: 137–142.

15- Hemostatic efficacy of a novel, PEG-coated collagen pad in clinically relevant animal models | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado 11 de mayo de 2023]. Disponible en: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1743919114002246?token=295FFC9DE7D824AF1405FE07D9EFECDD293169DE633795873B91D79BF419D73920B57E2AAF3DACE3F6941B2E3CC0690C&originRegion=us-east-1&originCreation=20230512004701

16-Lombardo C, Lopez-Ben S, Boggi U, Gutowski P, Hrbac T, Krska L, et al. Hemopatch® is effective and safe to use: real-world data from a prospective European registry study. Updates Surg. 2022;74(5):1521-31.

17- Lewis KM, Kuntze CE, Gulle H. Control of bleeding in surgical procedures: critical appraisal of HEMOPATCH (Sealing Hemostat). Med Devices (Auckl). 22 de diciembre de 2015;9:1-10.

18- Uranues S, Fingerhut A, Levin E, Spazierer D, Rahimi N, Baumgartner B. Effectiveness of Hemopatch® versus Surgicel® Original to control mild and moderate liver bleeding. BMC Surg. 14 de agosto de 2022;22(1):316.

19- Ramia JM, Aparicio-López D, Asencio-Pascual JM, Blanco-Fernández G, Cugat-Andorrá E, Gómez-Bravo MÁ, et al. Applicability and reproducibility of the validated intraoperative bleeding severity scale (VIBe scale) in liver surgery: A multicenter study. Surgery. 1 de octubre de 2022;172(4):1141-6.

20- Lewis KM, Li Q, Jones DS, Corrales JD, Du H, Spiess PE, et al. Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. Surgery. marzo de 2017;161(3):771-81.

21- Shientag LJ, Wheeler SM, Garlick DS, Maranda LS. A therapeutic dose of ketoprofen causes acute gastrointestinal bleeding, erosions, and ulcers in rats. J Am Assoc Lab Anim Sci. noviembre de 2012;51(6):832-41.

22- Analgesia for Adult Mice and Rats Ketoprofen SOP. Animal care Committee, The University of British Columbia; 2020 jun p. 4.

23- Laredo Alvarez FG, Belda Mellado E, Escobar Gil de Montes M. ACCIDENTES Y COMPLICACIONES EN ANESTESIA DE PEQUEÑOS ANIMALES (II). An. Vet. Murcia [Internet]. 1 de diciembre de 2001 [citado 30 de noviembre de 2023];17:27-40. Disponible en: https://revistas.um.es/analesvet/article/view/16521

Agradecimiento

Queremos agradecer a la coordinadora de metodología científica II, Silvina Bartesaghi y a la docente de métodos cuantitativos María José Vergara. Al personal del bioterio, Sergio y Martin. Al departamento básico de cirugía por brindarnos las instalaciones y materiales utilizados. Por último, un especial agradecimiento a nuestros tutores Marcelo Pontillo y Edward Delgado.

Anexo I

Tabla 1. *Escala validada de gravedad del sangrado intraoperatorio (escala VIBe)* (20)

Grado	Presentación visual	Apariencia anatómica	Descripción cualitativa	Rango de pérdida sanguínea estimada visualmente (mL/min)
0	No sangra	No sangra	No sangra	≤ 1
1	Exudado o flujo intermitente	Sangrado de tipo capilar	Leve	>1-5
2	Flujo continuo en napa	Sangrado de tipo venular y arteriolar	Moderada	>5-10
3	Sangrado en Jet controlable	Sangrado de tipo venoso no central y arterial	Severo	>10-50
4	No identificado o sangrado en Jet no controlable	Sangrado de tipo arterial o venoso central	Riesgo vital	