

Eficacia de los agentes hemostáticos tópicos en el control de la hemorragia externa: revisión sistemática

Sánchez-Roldán A.¹, Ramos-Rubio D.², Rodríguez-Mejías A.³, Gallego-Colon E. J.⁴

Sanid. mil. 2024; 80 (2): 61-68, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, las hemorragias exanguinantes son la primera causa de muerte prevenible en el combatiente y en general en el ambiente extrahospitalario. Durante los últimos veinte años, sobre todo a raíz de los conflictos bélicos de Irak y Afganistán, se han desarrollado nuevos agentes hemostáticos capaces de controlar la hemorragia en ambiente táctico. **Objetivos:** El objetivo de esta revisión sistemática es comparar las diferentes clases de agentes hemostáticos tópicos y cotejar y analizar la evidencia actual, con el fin de definir los agentes más efectivos para su uso en los ámbitos militar y civil extrahospitalario. **Metodología:** Revisión sistemática siguiendo las pautas de Colaboración Cochrane y el protocolo PRISMA 2020. Se han consultado las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Scielo, y se ha utilizado el motor de búsqueda Google Scholar, así como protocolos, libros y manuales de urgencias y emergencias. Se manejó como herramienta de valoración de la calidad metodológica la escala AMSTAR-II y se emplearon palabras clave y términos MeSH. **Resultados:** La búsqueda encontró 84 artículos y la selección se limitó a treinta, siendo estos el objeto de esta revisión bibliográfica, con una calidad metodológica media. Los estudios reflejaron los agentes hemostáticos más empleados en combate por su eficacia siendo estos: QuikClot[®], CombatGauze[®], Celox[®], Hemcon[®], XStat[®], Chitogauze[®] y Woundstat[®]. La variante CeloxRapid[®] representa el agente hemostático más efectivo, y los agentes con base de quitosán los que responden mejor en condiciones de coagulopatía de consumo. **Conclusiones:** La eficacia hemostática debe considerarse el principio crítico en la elección de un producto hemostático. De todos los agentes hemostáticos evaluados en esta revisión sistemática, CeloxRapid[®] y CombatGauze[®] XL son los que más eficacia ofrecen en el control de la hemorragia y recomendamos su combinación con el torniquete en situación de cuidados sanitarios tanto en ambiente táctico sin fuego enemigo activo (Tactical Field Care) como en situación de cuidados bajo fuego (Care Under Fire) por personal adecuadamente entrenado.

PALABRAS CLAVE: Hemostático, Hemorragia, Vendaje, Militar, CeloxRapid[®], CombatGauze[®].

Effectiveness of topical hemostatic agents for management of external bleeding: a systematic review

SUMMARY

Background: Currently, hemorrhage is the leading cause of preventable death in combatants. During the last twenty years, especially as a result of the war conflicts in Iraq and Afghanistan, new hemostatic agents capable of controlling bleeding in a tactical environment have been developed. **Objectives:** The objective of this systematic review is to compare topical hemostatic agents and analyze current evidence in order to define the most effectiveness agents for use in battlefield and civil emergency situations. **Material and Methods:** This systematic review follows the Cochrane Collaboration guidelines and the PRISMA 2020 protocol. The following databases have been consulted: PubMed, Scopus, Scielo, and the Google Scholar search engine has been used, as well as emergency protocols, books and manuals. The AMSTAR-II scale was also used as a methodological quality assessment tool. Keywords and MeSH terms were used. **Results:** The search found 84 articles, limited to thirty upon selection for bibliographical review under a moderate overall rating. The studies reflected the hemostatic agents most used in combat and which were most effective, these being: QuikClot[®], CombatGauze[®], Celox[®], Hemcon[®], XStat[®], Chitogauze[®] and Woundstat[®]. CeloxRapid[®] has proven to be the most effective hemostatic agent, and chitosan-based agents respond best in consumption coagulopathy conditions. **Conclusions:** Hemostatic efficacy should be considered the critical principle to choose a hemostatic product. Of all the hemostatic agents evaluated in this systematic review, CeloxRapid[®] and CombatGauze[®] XL are the most effective in bleeding control. We recommend their use in combination with the tourniquet in environmental healthcare situations, including Tactical Field Care and Care Under Fire by adequately trained personnel.

KEYWORDS: Hemostatic, Hemorrhage, Bandage, Military, CeloxRapid[®], CombatGauze[®].

INTRODUCCIÓN

La hemorragia masiva se define como cualquier hemorragia que amenaza la vida y requiere transfusión urgente y masiva de hemoderivados, constituyendo la principal causa de morbimortalidad en el paciente traumatizado.

Atendiendo a parámetros clínicos, se puede definir como:

- Pérdidas de sangre evidentes niveles III y IV de la clasificación del American College of Surgeons: hipotensión (PAS <85 mmHG), taquipnea (>30 respiraciones/minuto) y alteraciones del sistema nervioso central (bajo nivel de conciencia, paciente confuso o letárgico).

¹ Teniente médico. Sección de Sanidad. Academia General del Aire - B. A. San Javier, Murcia (España).

² Teniente médico. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General Militar de la Defensa Orad y Gajías, Zaragoza (España).

³ Capitán médico. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital General Militar de la Defensa Orad y Gajías, Zaragoza (España).

⁴ Teniente médico. Servicio de Sanidad. Enfermería Teniente coronel Bermúdez Castro. Escuela Naval Militar, Pontevedra (España).

Dirección para correspondencia: Alejandro M.^a Sánchez Roldán. Sección de Sanidad. Academia General del Aire. Calle Coronel López Peña, s/n, 30730, Santiago de la Ribera, Murcia. Correo electrónico: asanrol@mde.es / asanrol1000@gmail.com

Recibido: 14 de diciembre de 2023

Aceptado: 23 de abril de 2024

DOI: 10.4321/S1887-85712024000200003

- Cualquier pérdida importante de sangre que provoca un *shock* hemorrágico.
 - Puntuación mayor de dos en la escala ABC (*Assessment of Blood Consumptions*).
- Atendiendo a la temporalidad, se puede definir como:
- Pérdidas medibles de sangre v Armed Services Blood Program ≥ 150 mL/min durante diez minutos o más.
 - Pérdida del 50 % del volumen sanguíneo en unas tres horas.
 - Transfusión de cuatro unidades de concentrado de hematíes en una hora y persistencia del sangrado^{1,2}.

Las hemorragias masivas se relacionan con una pérdida de la integridad vascular acompañada de signos clínicos de hipoperfusión, disfunción o fallo orgánico. Esta situación clínica presenta una alta morbimortalidad³. Los conflictos bélicos han facilitado el avance de la medicina moderna, en especial dentro del control de hemorragias. La experiencia obtenida en el campo de batalla, sobre todo en los seis grandes conflictos armados de la historia (las dos guerras mundiales, la guerra de Corea, la guerra de Vietnam y los conflictos de Afganistán e Irak), potenciaron el estudio de los materiales para el control de la hemorragia, siendo estos uno de los pilares fundamentales sobre los que se asienta la medicina militar en la actualidad⁴.

Las tres causas principales de muerte evitable en combate han sido históricamente la hemorragia exanguinante (61 %), el neumotórax a tensión (33 %) y la obstrucción de la vía aérea (6 %), lista a la que se añaden ahora los traumatismos que afectan al sistema nervioso central^{5,7}. En entornos militares, la hemorragia sigue siendo la principal causa de mortalidad global, siendo alrededor de un 50 % del total de muertes^{1,7}.

En varios estudios recientes se observa que el 87,3 % de los combatientes fallecen antes de llegar al hospital de campaña, de los cuales el 75,3 % son muertes inevitables y el 24,7 % muertes potencialmente evitables. De este 24,7 %, el 90 % tienen como origen las hemorragias, siendo la hemorragia torácica la más numerosa (67,3 %), seguidas por las hemorragias de las zonas confluyentes entre las extremidades y el torso (19,2 %) y, por último, de las extremidades (13,5 %)⁸⁻¹⁰. Otro estudio determinó que la hemorragia en las extremidades por sí sola sería responsable del 13 % al 33 % de las muertes potencialmente prevenibles, mientras que el 20 % se deben a heridas en las axilas, el cuello y la ingle⁹.

Como medida inicial para el control de un sangrado activo se emplea la presión directa. Si el sangrado no cesa, tenemos a nuestro alcance la aplicación de torniquetes y el uso de agentes hemostáticos^{11,12}. Los métodos más tradicionales, como los vendajes de gasa y la presión directa, continúan usándose, y con frecuencia son exitosos, pero en los casos más graves estas técnicas son insuficientes, como se observó en los conflictos de Irak y Afganistán¹³. Dichos conflictos propiciaron cambios significativos en la doctrina de atención a bajas de combate, reduciéndose el índice de mortalidad en el campo de batalla de un 40 % a un 4 %^{10,14}. Esta reducción tan drástica se ha consolidado, por un lado, gracias a la experiencia médica adquirida en conflictos bélicos previos y, por otro lado, debido a la implementación de procedimientos como el uso de dispositivos intraóseos para la transfusión de hemoderivados, a la disponibilidad de plasma

fresco, concentrados de hematíes y ácido tranexámico en los medios de aeroevacuación médica y al renovado interés suscitado en el uso de agentes hemostáticos tópicos^{4,15}.

En la actualidad, las principales guías de asistencia al combatiente como son el Tactical Combat Casualty Care (TCCC), el Battlefield Advanced Trauma Life Support (BATLS) y el curso de Soporte Vital Avanzado en Combate (SVACOM), los cuales resaltan la importancia del tratamiento inmediato de la hemorragia en el combatiente, priorizando el control del sangrado sobre el aislamiento de la vía aérea, el control cervical y el mantenimiento de la ventilación^{3,6,16}. Curiosamente, en las directrices del TCCC de 1996 aún no se incluían agentes hemostáticos. Fueron los conflictos de Irak y Afganistán los que renovaron el interés en la investigación acerca de estos productos con el objetivo de desarrollar un agente eficaz en el control de hemorragias importantes en cuestión de minutos y que a la vez fuera fácil y seguro de aplicar para la víctima y el personal médico^{4,6,17}. En la revisión de la guía TCCC de 2003 se informó de algunos productos derivados de la zeolita, el caolín o el quitosán (quitosano) que eran eficaces para controlar el sangrado masivo en modelos animales¹⁸.

Se puede afirmar que existen diversos agentes hemostáticos, cada uno con sus ventajas según el tipo y la gravedad de la lesión, el tamaño y la ubicación de la herida, la accesibilidad al sitio de la lesión y el estado de coagulación del paciente. Sin embargo, es en el uso de hemostáticos tópicos donde existe más controversia a la hora de qué agente es el más efectivo para controlar la hemorragia externa y en qué situaciones sería más adecuado su uso. Por ello, los objetivos de esta revisión sistemática son identificar los agentes hemostáticos tópicos de uso en el ámbito militar y definir qué agentes son los más efectivos para su uso en ambiente extrahospitalario.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las pautas de la colaboración Cochrane y Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA 2020).

Las bases de datos empleadas fueron PubMed, Scopus, Scielo, y Google Scholar para las búsquedas complementarias. La estrategia de búsqueda fue la combinación de términos MeSH. Se emplearon como operadores booleanos AND, NOT y OR (tabla 1).

Criterios para la valoración de los artículos y limitaciones del estudio

En cuanto a los criterios de inclusión, para esta revisión sistemática se han seleccionado aquellos agentes hemostáticos estudiados tanto en el ambiente sanitario civil como el militar, referenciados en artículos en castellano e inglés. También se han tenido en cuenta artículos cuyo objetivo principal era la replicación de hemorragias masivas en cerdos para testar los diferentes agentes hemostáticos de forma experimental.

Se escogieron artículos desde el 1 de enero de 2003, por ser el año de inicio de la guerra de Irak, en donde se ha documentado

Tabla 1. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Búsqueda DeCS-MeSH	Documentos obtenidos	Documentos seleccionados	Documentos incluidos
Pubmed	((hemostatics[MeSH Terms]) AND (bandage[MeSH Terms])) AND (military medicine[MeSH Terms]) NOT (surgical procedures[MeSH Terms]) Filtros: artículos, revisiones, texto completo, abstract, Inglés y Español, últimos 20 años.	43	21	20
Scopus	((hemostatics[MeSH Terms]) AND ((bandage[MeSH Terms]) OR (dressing)) AND ((military medicina[MeSH Terms]) OR (military nursing[MeSH Terms])) NOT (surgical procedures, operative[MeSH Terms])). Filtros: artículos, revisiones texto completo, abstract, Inglés y Español, últimos 20 años.	36	15	10
Scielo	((Hemorragia) AND (combate) AND (militar)) NOT (cirugia) Filtros: artículos, Inglés y Español, últimos 20 años.	5	2	0
TOTAL		84	38	30

Fuente: elaboración propia.

ampliamente el uso y desarrollo de nuevos agentes hemostáticos tópicos, hasta el 31 de diciembre de 2023. Se seleccionaron para su análisis: ensayos clínicos aleatorizados, series de casos, revisiones bibliográficas y estudios de cohortes. Se han excluido aquellos artículos no evaluados mediante la revisión por pares, aquellos cuyo objeto de estudio fuese el campo de la cirugía y todos a los que no se haya podido acceder a texto completo. Para evaluar la calidad metodológica de los diferentes estudios se empleó la escala AMSTAR-II para revisiones sistemáticas, estudios y metaanálisis¹⁹.

RESULTADOS

Actualmente, los agentes hemostáticos tópicos se agrupan en tres clases: concentradores de factor, suplementos procoagulantes y agentes mucoadhesivos^{9,20}.

Los concentradores de factor funcionan absorbiendo rápido el contenido de agua de la sangre de manera efectiva al concentrar las plaquetas y los factores de la coagulación para promover la formación de coágulos²¹⁻²⁵. El agente mejor estudiado en esta categoría es QuikClot® en gránulos (en adelante QuikClot®), el cual consiste en una preparación granular de zeolita que absorbe agua muy deprisa, induciendo una reacción exotérmica¹⁷. Los suplementos procoagulantes funcionan mediante la activación directa de la cascada de la coagulación o mediante la administración de factores procoagulantes directamente en el punto de la hemorragia²⁴⁻²⁶.

En este grupo de productos se incluye QuikClot-CombatGauze® (en adelante CombatGauze®), una gasa flexible de segunda generación de poliéster impregnada con caolín, un mineral de silicato de aluminio que es un potente activador de la vía intrínseca de la coagulación, acelerando la formación de coágulos en la herida^{21,27-32}.

Dentro de los agentes mucoadhesivos se encuentra como marca principal HemCon®, que incorpora chitosán, un carbohidrato complejo biodegradable derivado de los caparzones de artrópodos marinos como el camarón. Se presenta en una formulación granular o impregnado en gasa. Funcionan por interacción electrostática entre las membranas de eritrocitos cargadas de forma negativa, las plaquetas y el chitosán cargado positivamente, creando un gel que se adhiere a los tejidos y cuyo funcionamiento es independiente de la cascada de la coagulación^{27,29,30,32}.

Dentro de estas categorías, los productos que proponen en la actualidad las principales guías de asistencia al combatiente son^{3,6,16}: QuikClot®, CombatGauze® y su versión XL, QuikClot ACS+®, HemCon®, Celox®, ChitoGauze® y XStat®, los cuales serán objeto de esta revisión (tabla 2). Se hace referencia también a WoundStat® debido a que se incluye en diversos estudios comparativos, a pesar de que ninguna de las guías lo contempla en la actualidad por los efectos adversos encontrados³³.

Los resultados de la búsqueda sistemática quedan reflejados en el diagrama de flujo PRISMA (figura 1).

Se encontraron 84 artículos y varias fuentes de información que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron treinta artículos distribuidos en diez ensayos clínicos aleatorizados (ECA), nueve series de casos, ocho revisiones sistemáticas y tres estudios de cohortes (figura 2).

Se observa un incremento de publicaciones a partir de 2009, siendo 2015 el año con mayor número de publicaciones (figura 3).

Analizando los artículos, se objetiva que la mayoría son estudios de carácter comparativo entre los distintos tipos de agentes hemostáticos. Según los agentes hemostáticos

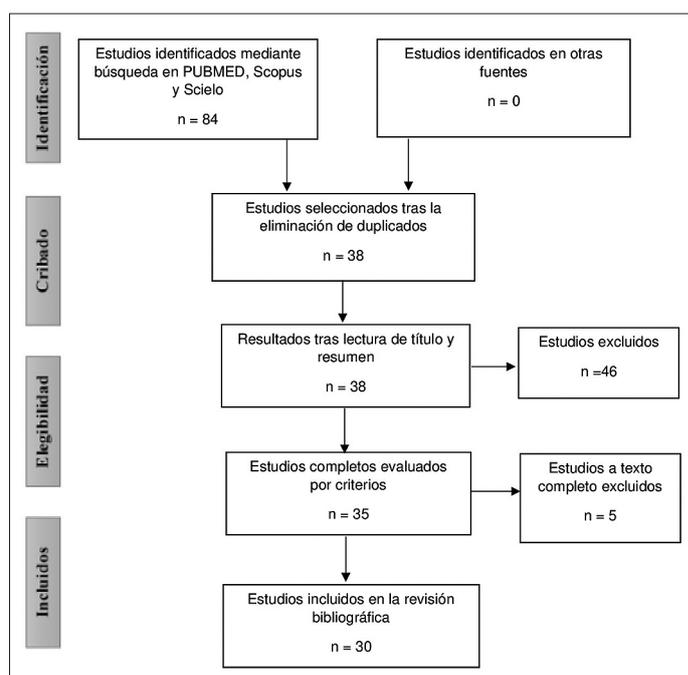


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Agentes hemostáticos de primera, segunda y tercera generación aprobados para su uso en combate

Fabricante	Gen.	Forma	Mec. acción	Aplicación
HemCon®	1. ^a	Oblea	Enlaces cruzados de glóbulos rojos. Barrera mucoadhesiva.	Colocar firmemente sobre herida. 3 minutos de presión.
QuikClot® gránulos	1. ^a	Zeolita granular (roca volcánica)	Absorbe rápidamente agua para concentrar factores coagulación. Produce reacción exotérmica.	Verter gránulos en la herida y presionar con gasa estándar encima.
QuikClot CombatGauze®	2. ^a	Gasa impregnada en caolín (mineral inorgánico)	Contacto entre caolín y sangre inicia proceso coagulación activando Factor XII.	Presión directa durante 3 minutos. Hay varias formas: apósitos, almohadillas, apósitos enrollados y plegados en Z.
Celox®	3. ^a	Gasa enrollada con quitosano plegada en Z (10 pies de longitud)	Entrecruza los glóbulos rojos formando una barrera mucoadhesiva.	Empaquetado en la herida, presionar 2 minutos.
CelosRapid®	3. ^a	Igual que Celox®	Igual que Celox®	1 minuto.
ChitoGauze®	3. ^a	Gasa con quitosano doblada en Z (12 pies de longitud)	Entrecruza los glóbulos rojos formando una barrera mucoadhesiva.	Empaquetado en la herida, presión 2-3 minutos.
XStat®	3. ^a	Esponjas envasadas en una jeringa de 60 ml	Esponja de celulosa recubierta con quitosano para crear una barrera mucoadhesiva.	El aplicador tiene un diámetro pequeño. Se puede aplicar en zonas con tracto de herida estrecho (bala).
WoundStat®	3. ^a	Gránulos de esmectita (mineral arcilloso)	Absorción de agua, que concentra los factores de la coagulación. Los gránulos tienen una carga electrostática negativa que puede activar la vía intrínseca y acelerar el proceso de coagulación de la sangre.	Verter gránulos y presionar directamente con gasa. Retirado del mercado por trombosis.

(Gen: generación; Mec. acción: mecanismo de acción). Fuente: elaboración propia.

tópicos a los que hacen referencia, los más estudiados son CombatGauze® y Celox® con quince y dieciséis artículos, respectivamente (figura 4).

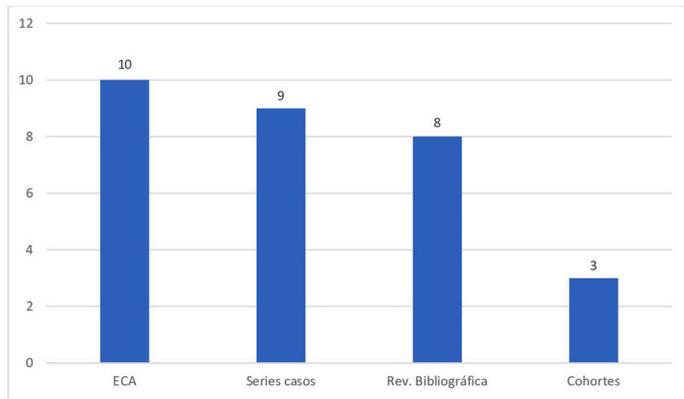


Figura 2. Distribución de los artículos seleccionados para la revisión según el tipo de diseño del estudio. Fuente: elaboración propia.

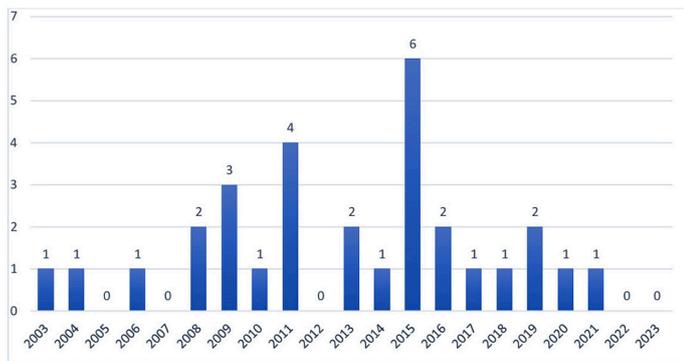


Figura 3. Distribución de los artículos según su año de publicación. Fuente: elaboración propia.

Con respecto a QuikClot®, se han publicado varios artículos sobre la eficacia hemostática y la mortalidad de este agente. Los artículos elaborados por Alam *et al.* (2003), Pusateri *et al.* (2004) y Cox *et al.* (2009) objetivan una reducción de la mortalidad por reducción en las pérdidas de sangre con QuikClot®³⁴⁻³⁶. De forma adicional, el artículo de Cox *et al.* (2009) revela que se pudo realizar un control de la hemostasia en más del 95 % de los pacientes, con un 95 % de supervivencia (efectivo en 42/44), e informa de efectos adversos incluyendo reacción exotérmica en dos pacientes. Por otro lado, el artículo de Rhee *et al.* (2008) informa sobre la tasa de eficacia de QuikClot® en la reducción del sangrado, pero no se ha estudiado supervivencia, uso de hemoderivados o fluidoterapia, ni complicaciones²³. Una versión mejorada, el QuikClot ACS+®, fue estudiada por Gordy *et al.*³⁷.

QuikClot ACS+®, un apósito impregnado con caolín, un mineral inerte que no genera calor, es capaz de reducir efectos adversos respecto de su predecesor. También documentan superioridad de Celox® frente a HemCon® y QuikClot® en mode-

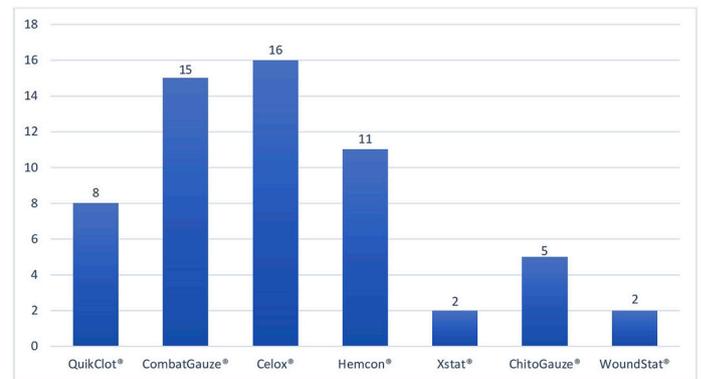


Figura 4. Distribución de los agentes hemostáticos más estudiados según los artículos seleccionados. Fuente: elaboración propia.

los porcinos. Sin embargo, el estudio tampoco ofrece datos de supervivencia³⁷.

Con respecto a HemCon[®], el trabajo realizado por Wedmore *et al.* (2006) muestra que este es capaz de controlar el sangrado tanto arterial como venoso²⁷. Por otro lado, el artículo de Brown, Daya y Woreley (2009) aborda la efectividad en la hemostasia de HemCon[®]. En el estudio se empleó el agente hemostático en cabeza, cuello y/o cara en trece pacientes, y en extremidades en dieciocho pacientes. Los datos indicaron una efectividad del 79 % en el control hemostático. También analizaron que en veinticinco de los 34 pacientes hubo una efectividad muy limitada de la gasa estándar empleada al principio y, tras realizar compresión con HemCon[®], se obtuvo un 76 % de efectividad (logró hemostasia en diecinueve de veinticinco). Las limitaciones del estudio fueron la falta de datos en supervivencia, tipo de sangrado y uso de hemoderivados²⁹.

Respecto a Celox[®], en el estudio de Kozen *et al.* (2008) se observó una reducción del sangrado en un 24 % con Celox[®], 8 % con QuikClot[®] y 1 % con HemCon[®]. Además, se objetivó un aumento de la supervivencia respecto a HemCon[®] y QuickClot[®]. Sin embargo, los autores no investigaron sobre el tipo de sangrado, uso de hemoderivados ni si encontraron complicaciones o efectos secundarios²². Pozza y Millner (2011) describieron el uso de Celox[®] en veintiún soldados con heridas por arma de fuego para el control del sangrado traumático masivo en un centro tipo Role 2 en Afganistán. Se logró hemostasia en todos los pacientes, requiriendo segunda aplicación en solo tres pacientes y no se detectaron complicaciones³⁸. En 2014, el estudio realizado por Bennett y Littlejohn analizó los nuevos hemostáticos patentados entre 2008-2013, empleados tanto en entorno prehospitalario como hospitalario. Los resultados indicaron una eficacia mayor con el uso de ChitoGauze[®] y Celox[®] como alternativas a CombatGauze[®], considerándose mejores productos por el hecho de no actuar a través de los factores de la coagulación²⁶. Uno de los ECA más importantes fue el de Rall *et al.* (2013) mediante un modelo porcino que comparó la eficacia hemostática de cuatro apósitos distintos: Celox[®], CombatGauze XL[®] y ChitoGauze[®], con el estándar de las guías CombatGauze[®]. Se cuantificó un aumento de supervivencia con Celox[®] (70 %), superiores a CombatGauze[®] (60 %) y la disminución de pérdida de sangre, aunque no fue estadísticamente significativa²⁴.

Hatamabadi *et al.* realizaron en 2015 el único ECA con población civil publicado hasta la fecha para evaluar el papel de Celox[®] en el manejo del trauma por herida de arma blanca. Informan sobre la eficacia superior en el control del sangrado de Celox[®] respecto a la gasa estándar³⁹. Por otro lado, Kunio *et al.* (2013) destacan la disminución del sangrado con CeloxRapid[®] en cerdos a los que se sometió a arteriotomía femoral, así como su rapidez para el empaquetado en la herida respecto de CombatGauze[®]. Reportan una supervivencia del 100 % pero sin significancia estadística³². El análisis retrospectivo de Winstanley *et al.* (2019) objetivó un aumento de supervivencia tras sufrir heridas por explosión de IED con Celox[®]. Se evaluaron los agentes hemostáticos utilizados en el campo de batalla en pacientes militares con traumatismos graves y hemorragias en extremidades catastróficas. El estudio demostró un incremento en la supervivencia del grupo que recibió hemostáticos con respecto al grupo que no los recibió: 71,3 % frente al 64 %⁴⁰. Por otro lado,

en el estudio de Kheirabadi *et al.* (2009) se compararon distintos apósitos y gasas hemostáticas (QuikClot[®] ACS+, WoundStat[®], Celox[®] y HemCon[®]) para medir su eficacia en el control de la hemorragia. Reportaron disminución de la mortalidad y reducción en el uso de fluidoterapia con WoundStat[®], pero a su vez se objetivaron fenómenos de trombosis con este agente³³.

Con respecto al agente hemostático CombatGauze[®], Ran *et al.* (2010) realizaron un estudio en 2010 con las Fuerzas de Defensa Israelíes en la Franja de Gaza. El estudio, una serie de casos con 35 pacientes, informó del empleo de CombatGauze[®] en hasta catorce ocasiones, incluyendo diez vendajes en cabeza, cuello, axila, glúteos, abdomen y pelvis, y solo cuatro usos en extremidades. El 93 % de las lesiones fueron producidas por explosiones o heridas de bala. Los autores informaron de hasta un 79 % de éxito en el control de la hemorragia (once de catorce). La limitación del estudio fue la falta de datos de supervivencia y complicaciones²⁵. De forma adicional, Shina *et al.* (2015) informaron de la experiencia de las Fuerzas de Defensa Israelí con el uso prehospitalario de CombatGauze[®] en zonas de confluencia del tronco con las extremidades a través de una serie de 122 casos.

El 93,2 % sobrevivieron tras el uso de CombatGauze[®], deteniendo el sangrado inicial hasta en el 90,7 % de los casos⁴¹. En el ámbito prehospitalario, Zietlow *et al.* presentan también en 2015 una serie de casos a los que se les aplica un torniquete y/o gasa hemostática durante el transporte de pacientes en el ámbito sanitario rural terrestre y en ala rotatoria. Se utilizaron 77 torniquetes en 73 pacientes y 62 apósitos hemostáticos en 52 pacientes. Siete pacientes requirieron ambas intervenciones siendo el vendaje hemostático elegido CombatGauze[®]. Las causas en las que se empleó fueron trauma cerrado (50 %), heridas penetrantes (35 %) y otras (15 %). La aplicación de vendaje hemostático fue en cabeza y cuello (50 %), extremidades (36 %) y torso (14 %), con una tasa de éxito del 95 %⁴². Travers *et al.* (2016) revisaron el uso de CombatGauze[®] en treinta casos en ambiente civil prehospitalario. Se logró hemostasia en veintidós pacientes (73 %), redujo el sangrado en seis (20 %) y fue ineficaz en dos (7 %). Además, el uso de este vendaje permitió retirar el torniquete en tres pacientes en los que se había logrado el cese del sangrado⁴³. También, en la revisión de Boulton *et al.* (2018) se analizó el uso de hemostáticos en el ámbito extrahospitalario militar, siendo CombatGauze[®] el más empleado con 420 aplicaciones, en donde se objetivó cese del sangrado en un 90 % de los casos⁴⁴. Finalmente, Schwartz *et al.* (2011) compararon ChitoGauze[®] con CombatGauze[®] en catorce cerdos. Se observó que ChitoGauze[®] lograba la hemostasia antes que el grupo CombatGauze[®] y además con menor pérdida de sangre, pero no distinguen entre sangrado venoso o arterial.

El estudio no alcanzó significancia estadística, quizá por el bajo número de sujetos incluidos en el ensayo, pero los datos pueden considerarse relevantes ya que confirman la tendencia de otros similares. No se incluyen datos de supervivencia ni de complicaciones⁴⁵. Devlin *et al.* (2009) reportaron datos de aumento de supervivencia y disminución del sangrado con ChitoGauze[®]. Estos datos sugieren que ChitoGauze[®] es tan efectivo como QuikClot ACS+[®] y Celox[®] por presentar un 83 % de supervivencia en su estudio, a pesar de que este dato no fue estadísticamente significativo²¹. Grotenhuis *et al.* presentaron en 2016 la

serie de casos más amplia en el ámbito civil (66 pacientes) en los que se utilizó ChitoGauze® para el control de hemorragias en extremidades, cabeza, cara, cuello, tórax e ingle. Se logró hemostasia en el 70 % (44 de 66 pacientes), redujo la hemorragia en el 20 % (13 de 66) y no logró controlarla en el 10 % (siete de 66). No informan sobre supervivencia ni uso de hemoderivados ni de complicaciones⁴⁶.

La versión mejorada de Celox®, CeloxRapid®, presentó hemostasia exitosa en los veintiún pacientes de la serie de Pozza y Millner (2011) y Kunio *et al.* (2013) mejorando los tiempos de hemostasia de Celox®^{32,38}. Por otro lado, Schauer *et al.* (2018) compararon dos grupos de pacientes de un total de 28 000 durante el periodo 2007-2016 en Irak y Afganistán. Informan sobre supervivencia en el grupo que recibió HemCon®, Celox® o CombatGauze®, hallando disminución en la mortalidad, sin significancia estadística. Informan sobre bajo uso de estos agentes en la muestra seleccionada (solo se aplicaron en un 0,9 % del total de la muestra)¹³.

Con respecto a XStat®, el estudio de Kragh *et al.* (2015) objetivó una disminución en la pérdida de sangre, disminución en

su tiempo de aplicación, y demostró que las esponjas de XStat® presionan de forma más uniforme las paredes de la cavidad de la herida que la gasa estándar. Los autores no informan de complicaciones. Este dispositivo que administra esponjas que se expanden al contactar con la sangre ha resultado muy novedoso y efectivo, pues su mecanismo de acción se basa en la compresión⁴⁷. Jamal *et al.* (2021) recalcan que XStat® es el producto ideal para heridas producidas por arma de fuego, debido a que las esponjas pueden ocupar de forma más efectiva la cavidad generada que cualquier otro de los agentes disponibles⁹. Este agente fue incluido como recurso adicional en el control hemorrágico en las guías TCCC en 2015⁴⁸.

Para evaluar la calidad metodológica se usó la escala AMSTAR-II, consistente en la evaluación de cada artículo mediante una prueba *test* de dieciséis preguntas a cada uno de los estudios revisados y analizados. De forma general, los estudios seleccionados presentan una calidad metodológica media (tabla 3).

DISCUSIÓN

El ambiente táctico o de combate continúa siendo el gran campo para el desarrollo de los nuevos tratamientos en la medicina de urgencias y emergencias moderna. La mayoría de los avances en terapia hemostática proceden de publicaciones derivadas del ámbito militar, debido a que la hemorragia, como ya se ha mencionado en la introducción de esta revisión, es la mayor causa de muerte prevenible en dicho entorno. Durante los últimos veinte años se han ido desarrollando diferentes agentes, vendajes y gasas hemostáticas fáciles de producir y con precios asequibles que han permitido incorporar una herramienta más al arsenal terapéutico de la hemorragia masiva. Esto ha conducido a la proliferación de diversos estudios cuyo principal objetivo ha sido hallar aquel agente que logre la máxima eficacia y efectividad al menor coste y que además sea fácil de aplicar por los sanitarios en zona de operaciones.

Esta revisión ha evaluado agentes hemostáticos tópicos de las tres clases: concentradores de factor, suplementos procoagulantes y agentes mucoadhesivos, incluyendo: QuikClot®, CombatGauze®, HemCon®, Celox®, ChitoGauze®, WoundStat® y XStat®. Dentro de los concentradores de factor, WoundStat® supera a HemCon®, Celox® y QuickClot ACS+® en sangrados arteriales graves y además tiene un bajo coste (aproximadamente veinte dólares). Sin embargo, los efectos adversos han supuesto una gran limitación que lo han dejado fuera del mercado. Por tanto, QuikClot ACS+® es el producto que según los resultados de esta revisión representa el agente hemostático más eficaz dentro de esta categoría, pero por sus limitaciones debe quedar relegado a un segundo plano respecto a agentes de otros grupos. Sus mayores inconvenientes son la reacción exotérmica en el caso de QuikClot® y la pérdida de eficacia en presencia de coagulopatía en general, lo que limita mucho su uso en ambiente táctico, pues es una condición que suele darse en combatientes con hemorragias severas por la gran pérdida de sangre sumado al retraso en la asistencia sanitaria primaria que se da en estos entornos.

Dentro de los suplementos procoagulantes, CombatGauze® es el agente óptimo debido al volumen de datos que se han ido

Tabla 3. Artículos seleccionados para el estudio.

Autores	Alta	Media	Baja	Críticamente baja
Alam H, et al.	X			
Pusateri A, et al.	X			
Wedmore I, et al.		X		
Kozen B, et al.			X	
Cox E, et al.		X		
Kheirabadi B, et al.		X		
Brown M, et al.	X			
Ran Y, et al.	X			
Schwartz, et al.			X	
Gordy S, et al.		X		
Devlin J, et al.		X		
Pozza M, et al.		X		
Kunio N, et al.	X			
Rall J, et al.			X	
Bennett B, et al.	X			
Shina A, et al.	X			
Grissom T, et al.			X	
Zhang Y, et al.			X	
Zietlow J, et al.		X		
Kragh JF, et al.		X		
Hatambadi, et al.		X		
Grotenhuis R, et al.		X		
Travers S, et al.	X			
Schauer S, et al.		X		
Boulton A, et al.		X		
Khan MA, et al.			X	
Winstanley M, et al.		X		
Welch M, et al.		X		
Jamal L, et al.	X			

Fuente: elaboración propia.

publicando durante estos años y a la experiencia clínica que ha derivado de su uso continuo, pero, por otro lado, la falta de evidencia de alta calidad impide determinar si es clínicamente superior a otras técnicas de control de hemorragias como el torniquete. Al compararlo con XStat[®], un producto más novedoso y con mayor rapidez en su aplicación, controla igual el sangrado en cuanto a volumen y pérdida sanguínea total se refiere, a pesar de absorber menos sangre, y todo ello sin inducir coagulopatía. Estos datos refuerzan las virtudes de CombatGauze[®] frente a otros, sobre todo porque a un menor coste puede obtener resultados beneficiosos similares⁴⁹.

CombatGauze[®] XL demostró mejor rendimiento que Celox[®], siendo el vendaje de elección en las guías americanas TCCC y una de las principales recomendaciones del SVACOM de las Fuerzas Armadas españolas^{3,6,16}. Probablemente, CombatGauze[®], a pesar de no tener las propiedades que tienen los agentes a base de quitosán, se ha convertido en el *gold standard* de las guías por la cantidad de estudios a favor que posee, aunque Celox[®] esté demostrando en los últimos años cualidades superiores cuando se les compara.

Dentro de los agentes mucoadhesivos derivados del quitosán, Celox[®] es actualmente el producto más estudiado de esta categoría, demostrando superioridad en el control de la hemorragia respecto a HemCon[®] y QuikClot^{®21,22}. Aunque no tiene tantos usos publicados como CombatGauze[®], sí que se ha visto que se desenvuelve mejor en el conjunto de los estudios^{21,22,32,38,39}. Además, es el único agente hemostático sobre el que se ha realizado un ECA en pacientes, demostrando mayor efectividad que la gasa estándar en el control de la hemorragia por herida de arma blanca³⁹. Finalmente, su versión mejorada, CeloxRapid[®] presenta los valores más bajos en cuanto a pérdida de sangre, siendo también la gasa que menos tiempo precisaba para ser empaquetada dentro de la herida, característica que podría ser útil en ambiente de cuidados bajo fuego, en el cual hoy solo se indica aplicar torniquete como medida de control ante hemorragia³². Por lo tanto, puede afirmarse que CeloxRapid[®] es el producto más interesante hoy en día por su rapidez y facilidad en la aplicación, por sus capacidades en pacientes con coagulopatía y por su bajo coste de producción. Deben desarrollarse más ensayos clínicos en pacientes en áreas de urgencias y emergencias, así como estudiar su uso en mayor profundidad en ambiente táctico para mejorar la evidencia clínica de los datos que se han obtenido hasta la fecha.

La principal limitación encontrada durante la realización del estudio asienta en los ECA desarrollados durante las dos últimas décadas, muchos de los cuales cuentan con abundantes resultados sin significación estadística, debido principalmente al bajo número de sujetos incluidos en los mismos. Además, la inmensa mayoría fueron realizados en cerdos en unas condiciones que pocas veces reproducían las condiciones de hemorragia del combatiente herido.

CONCLUSIONES

La eficacia hemostática debe considerarse el principio crítico en la elección de un producto para este fin. De todos los agentes hemostáticos evaluados en esta revisión sistemática, CeloxRapid[®] y CombatGauze[®] XL son los que más eficacia en

el control de la hemorragia ofrecen para su uso en combate. Aunque CombatGauze[®] continúa siendo la gasa hemostática de elección en las guías TCCC, CeloxRapid[®] representa una alternativa frente a otros productos con características, a nuestro juicio, inferiores, por lo que recomendamos su combinación con el torniquete para el tratamiento de la hemorragia masiva en situación de cuidados sanitarios en ambiente táctico sin fuego enemigo activo, y debería considerarse también su uso en situación de cuidados bajo fuego enemigo por personal entrenado.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced trauma life support for doctors (ATLS) student course manual. American College of Surgeons. 2008. 8th edition. (Chicago, IL).
2. Navarro-Suay R, Povo-Castilla J, Prádena-y-Lobón JM, Hernández-Abadía-de-Barbará A, Sáenz-Casco L, Álvarez-Herranz P. Empleo de componentes sanguíneos, fármacos y procedimientos para el tratamiento de la hemorragia en ambiente militar. Sanid Mil. 2013; 69(2):87-94. doi: 10.4321/s1887-85712013000200005
3. Ministerio de Defensa. Manual de Soporte Vital Avanzado En Combate. 2014.
4. Navarro-Suay R, Pérez-Ferrer A, Jiménez-Vizuete JM. Control de la hemorragia en el ámbito militar. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2012;59(10), 562–572. doi:10.1016/j.redar.2012.06.010
5. Hawley A. Trauma Management on the Battlefield: A Modern Approach. J R Army Med Corps. 1996;142(3):120-125. doi:10.1136/jramc-142-03-09
6. Maimir Jané F. Asistencia Inicial a la baja de combate. Inspección General de Sanidad. Subsecretaría de Defensa. 2011.
7. NAEMT, American College of Surgeons. Committee on Trauma. Prehospital Trauma Life Support. 7a ed. San Luis, MO, Estados Unidos de América: Mosby; 2010.
8. Peng HT. Hemostatic agents for prehospital hemorrhage control: a narrative review. Mil Med Res. 2020;7(1):13. doi:10.1186/s40779-020-00241-z
9. Jamal L, Saini A, Quencer K, Altun I, Albadawi H, Khurana A, Naidu S, Patel I, Alzubaidi S, Oklu R. Emerging approaches to pre-hospital hemorrhage control: a narrative review. Ann Transl Med. 2021;9(14):1192. doi: 10.21037/atm-20-5452.
10. Eastridge BJ, Mabry RL, Seguin P, Cantrell J, Tops T, Uribe P, Mallett O, Zubko T, Oetjen-Gerdes L, Rasmussen TE, Butler FK, Kotwal RS, Holcomb JB, Wade C, Champion H, Lawnick M, Moores L, Blackbourne LH. Death on the battlefield (2001-2011): implications for the future of combat casualty care. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(6 Suppl 5):S431-7. doi: 10.1097/TA.0b013e3182755dcc.
11. Holcomb JB, Butler FK, Rhee P. Hemorrhage control devices: Tourniquets and hemostatic dressings. Bull Am Coll Surg. 2015;100(1 Suppl):66-70.
12. Beekley AC, Sebesta JA, Blackbourne LH, Herbert GS, Kauvar DS, Baer DG, Walters TJ, Mullenix PS, Holcomb JB; 31st Combat Support Hospital Research Group. Prehospital tourniquet use in Operation Iraqi Freedom: effect on hemorrhage control and outcomes. J Trauma. 2008;64(2 Suppl):S28-37. doi: 10.1097/TA.0b013e318160937e.
13. Schauer SG, April MD, Naylor JF, Maddry JK, Arana AA, Dubick MA, Fisher AD, Cunningham CW, Pusateri AE. Prehospital Application of Hemostatic Agents in Iraq and Afghanistan. Prehosp Emerg Care. 2018;22(5):614-623. doi: 10.1080/10903127.2017.1423140.
14. Corrochano-Rodríguez L, Rodríguez-Martín B, Caro-Alonso PA. Eficacia de los agentes hemostáticos para el control de hemorragias externas en sanidad militar. Rev Cub Med Mil. 2021; 50(2):e1166.
15. Grissom TE, Fang R. Topical hemostatic agents and dressings in the prehospital setting. Curr Opin Anaesthesiol. 2015;28(2):210-216. doi:10.1097/ACO.0000000000001166.
16. Anonymous A. Tactical Combat Casualty Care (TCCC) Guidelines for Medical Personnel 15 December 2021. J Spec Oper Med. 2022;22(1):11-17. doi: 10.55460/ETZI-S19T.
17. González Alonso V, Cuadra Madrid M, Usero Pérez M, Colmenar Jarillo G, Sánchez Gil M. Control de la hemorragia externa en combate. Prehospital

- Emergency Care (ed esp). 2009;2(4):293-304.
18. Bennett BL. Bleeding Control Using Hemostatic Dressings: Lessons Learned. *Wilderness Environ Med.* 2017;28(2):S39-S49. doi:10.1016/j.wem.2016.12.005.
 19. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
 20. Zhang YJ, Gao B, Liu XW. Topical and effective hemostatic medicines in the battlefield. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):10-19.
 21. Devlin JJ, Kircher S, Kozen BG, Littlejohn LF, Johnson AS. Comparison of ChitoFlex®, CELOXTM, and QuikClot® in control of hemorrhage. *J Emerg Med.* 2011;41(3):237-245. doi:10.1016/j.jemermed.2009.02.017.
 22. Kozen BG, Kircher SJ, Henao J, Godinez FS, Johnson AS. An alternative hemostatic dressing: comparison of CELOX, HemCon, and QuikClot. *Acad Emerg Med.* 2008;15(1):74-81. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00009.x.
 23. Rhee P, Brown C, Martin M, Salim A, Plurad D, Green D, Chambers L, Demetriades D, Velmahos G, Alam H. QuikClot use in trauma for hemorrhage control: case series of 103 documented uses. *J Trauma.* 2008;64(4):1093-9. doi: 10.1097/TA.0b013e31812f6dbc.
 24. Rall JM, Cox JM, Songer AG, Cestero RF, Ross JD. Comparison of novel hemostatic dressings with QuikClot combat gauze in a standardized swine model of uncontrolled hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75(2):S150-S156. doi:10.1097/TA.0b013e318299d909.
 25. Ran Y, Hadad E, Daher S, et al. QuikClot Combat Gauze Use for Hemorrhage Control in Military Trauma: January 2009 Israel Defense Force Experience in the Gaza Strip—A Preliminary Report of 14 Cases. *Prehosp Disaster Med.* 2010;25(6):584-588. doi:10.1017/S1049023X00008797.
 26. Bennett BL, Littlejohn L. Review of New Topical Hemostatic Dressings for Combat Casualty Care. *Mil Med.* 2014;179(5):497-514. doi:10.7205/MILMED-D-13-00199.
 27. Wedmore I, McManus JG, Pusateri AE, Holcomb JB. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: Experience in current combat operations. *J Trauma.* 2006;60(3):655-658. doi:10.1097/01.ta.0000199392.91772.44.
 28. Chaturvedi A, Dowling MB, Gustin JP, Scalea TM, Raghavan SR, Pasley JD, Narayan M. Hydrophobically modified chitosan gauze: a novel topical hemostat. *J Surg Res.* 2017;207:45-52. doi: 10.1016/j.jss.2016.04.052.
 29. Brown MA, Daya MR, Worley JA. Experience with Chitosan Dressings in a Civilian EMS System. *J Emerg Med.* 2009;37(1):1-7. doi:10.1016/j.jemermed.2007.05.043.
 30. Khan MA, Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol.* 2019;124:138-147. doi:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045.
 31. Shen J, Nada AA, Abou-Zeid NY, Hudson SM. Synthesis of chitosan iodoacetamides via carbodiimide coupling reaction: Effect of degree of substitution on the hemostatic properties. *Carbohydr Polym.* 2020;229:115522. doi:10.1016/j.carbpol.2019.115522.
 32. Kunio NR, Riha GM, Watson KM, Differding JA, Schreiber MA, Watters JM. Chitosan based advanced hemostatic dressing is associated with decreased blood loss in a swine uncontrolled hemorrhage model. *Am J Surg.* 2013;205(5):505-510. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.01.014.
 33. Kheirabadi BS, Edens JW, Terrazas IB, Estep JS, Klemcke HG, Dubick MA, Holcomb JB. Comparison of new hemostatic granules/powders with currently deployed hemostatic products in a lethal model of extremity arterial hemorrhage in swine. *J Trauma.* 2009;66(2):316-26. doi: 10.1097/TA.0b013e31819634a1.
 34. Alam HB, Uy GB, Miller D, Koustova E, Hancock T, Inocencio R, Anderson D, Llorente O, Rhee P. Comparative analysis of hemostatic agents in a swine model of lethal groin injury. *J Trauma.* 2003;54(6):1077-1082. doi:10.1097/01.TA.0000068258.99048.70.
 35. Pusateri AE, Delgado AV, Dick EJ Jr, Martinez RS, Holcomb JB, Ryan KL. Application of a granular mineral-based hemostatic agent (QuikClot) to reduce blood loss after grade V liver injury in swine. *J Trauma.* 2004;57(3):555-62. doi: 10.1097/01.ta.0000136155.97758.cd.
 36. Cox ED, Schreiber MA, McManus J, Wade CE, Holcomb JB. New hemostatic agents in the combat setting. *Transfusion (Paris).* 2009;49(SUPPL.5). doi:10.1111/j.1537-2995.2008.01988.x.
 37. Gordy SD, Rhee P, Schreiber MA. Military applications of novel hemostatic devices. *Expert Rev Med Devices.* 2011;8(1):41-47. doi:10.1586/erd.10.69.
 38. Pozza M, Millner RWJ. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding. *Euro J Emerg Med.* 2011;18(1):31-33. doi:10.1097/MEJ.0b013e32833a5ee4.
 39. Hatamabadi HR, Asayesh Zarchi F, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Tabatabaey A, Amini A. Celox-coated gauze for the treatment of civilian penetrating trauma: a randomized clinical trial. *Trauma Mon.* 2015;20(1): e23862. doi:10.5812/traumamon.23862.
 40. Winstanley M, Smith JE, Wright C. Catastrophic haemorrhage in military major trauma patients: A retrospective database analysis of haemostatic agents used on the battlefield. *J R Army Med Corps.* 2019;165(6):405-409. doi:10.1136/jramc-2018-001031.
 41. Shina A, Lipsky AM, Nadler R, Levi M, Benov A, Ran Y, Yitzhak A, Glassberg E. Prehospital use of hemostatic dressings by the Israel Defense Forces Medical Corps: A case series of 122 patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(4 Suppl 2):S204-9. doi: 10.1097/TA.0000000000000720.
 42. Zietlow JM, Zietlow SP, Morris DS, Berns KS, Jenkins DH. Prehospital Use of Hemostatic Bandages and Tourniquets: Translation From Military Experience to Implementation in Civilian Trauma Care. *J Spec Oper Med.* 2015;15(2):48-53. doi: 10.55460/1P70-3H9D.
 43. Travers S, Lefort H, Ramdani E, Lemoine S, Jost D, Bignand M, Tourtier JP. Hemostatic dressings in civil prehospital practice: 30 uses of QuikClot Combat Gauze. *Eur J Emerg Med.* 2016;23(5):391-4. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000318.
 44. Boulton AJ, Lewis CT, Naumann DN, Midwinter MJ. Prehospital haemostatic dressings for trauma: a systematic review. *Emerg Med J.* 2018;35(7):449-457. doi:10.1136/emermed-2018-207523.
 45. Schwartz RB, Reynolds BZ, Shiver SA, Lerner EB, Greenfield EM, Solis RA, Kimpel NA, Coule PL, McManus JG. Comparison of two packable hemostatic Gauze dressings in a porcine hemorrhage model. *Prehosp Emerg Care.* 2011;15(4):477-82. doi: 10.3109/10903127.2011.598615.
 46. Te Grotenhuis R, van Grunsven PM, Heutz WMJM, Tan ECTH. Prehospital use of hemostatic dressings in emergency medical services in the Netherlands: A prospective study of 66 cases. *Injury.* 2016;47(5):1007-1011. doi:10.1016/j.injury.2016.01.005.
 47. Kragh JF, Aden JK, Steinbaugh J, Bullard M, Dubick MA. Gauze vs XSTAT in wound packing for hemorrhage control. *Am J Emerg Med.* 2015;33(7):974-976. doi:10.1016/j.ajem.2015.03.048.
 48. Littlejohn L, Bennett BL, Drew B. Application of current hemorrhage control techniques for backcountry care: part two, hemostatic dressings and other adjuncts. *Wilderness Environ Med.* 2015;26(2):246-254. doi:10.1016/j.wem.2014.08.018.
 49. Pratt GA 3rd, Kishman AJ, Glaser JJ, Castro C, Lorenzen AL, Cardin S, Tiller MM, McNeal ND, Neidert LE, Morgan CG. Evaluation of hemostatic devices in a randomized porcine model of junctional hemorrhage and 72-hour prolonged field care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2024;96(2):256-264. doi: 10.1097/TA.0000000000004164.