

# IMPLEMENTACIÓN DE TROMBOELASTOGRAFÍA PARA EVITAR LA TRANSFUSIÓN DE PLASMA FRESCO CONGELADO EN NEONATOS

## *Implementation of thrombelastography to avoid transfusion of fresh frozen plasma in neonates*

Anggy Valentina Soto-Manzano<sup>a</sup>

Recibido: 10 de julio, 2022 • Aprobado: 2 de octubre, 2022

**Cómo citar:** Soto-Manzano AV. Implementación de tromboelastografía para evitar la transfusión de plasma fresco congelado en neonatos. *cysa* [Internet]. 9 de marzo de 2023 [citado 9 de marzo de 2023];7(1):85-94. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/2776>

### Resumen

**Introducción:** actualmente, la indicación principal para la transfusión de FFP es corregir la deficiencia de los factores de coagulación en pacientes con hemorragia activa o sugestión de esta, sin embargo, la práctica clínica ha demostrado que un porcentaje grande de las transfusiones de FFP en neonatología no siguen las recomendaciones de las guías actuales y, en su mayoría, son innecesarias.

**Objetivo:** ampliar el conocimiento que se tiene sobre la transfusión de FFP en neonatología y la implementación de la tromboelastografía para evitar realizar estas intervenciones.

**Metodología:** se realizó una revisión de la literatura en la base de datos PubMed y Elsevier, usando palabras clave como tromboelastografía, transfusión de plasma en neonatos, hemostasia neonatal.

**Conclusión:** se evidenció que los tiempos de coagulación de los neonatos y prematuros sanos son más prolongados en comparación a los adultos, por ello facilita su errada

### Abstract

**Introduction:** Currently the main indication for FFP transfusion is to correct coagulation factor deficiency in patients with active bleeding or its suggestion, however, clinical practice has shown that a large percentage of FFP transfusions in neonatology do not they follow current guideline recommendations and are mostly unnecessary.

**Objective:** To expand the knowledge about these transfusions in neonatology and the implementation of thrombelastography to avoid performing these interventions.

**Methodology:** A review of the literature was carried out in the PubMed and Elsevier databases, using keywords such as "thrombelastography", "plasma transfusion in neonates", "neonatal hemostasis".

**Conclusion:** It was evidenced that the coagulation times of healthy neonates and premature infants are longer compared to adults, thus facilitating their misinterpretation and limiting their use when talking about FFP transfusion, therefore TEG is a good tool. to evaluate the coagulation

<sup>a</sup> Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.  
ORCID: 0000-00033386-697, Correo-e: [anggy.soto@upb.edu.co](mailto:anggy.soto@upb.edu.co)



interpretación y limita su utilización cuando se habla de transfusión de FFP, de ahí que la TEG sea una buena herramienta para evaluar el estado coagulante de los neonatos de manera integral, sin abrir paso a errores de interpretación y facilitando la decisión de tratamientos en los pacientes en UCIN, antes de requerir transfusiones de FFP.

**Palabras clave:** tromboelastografía; transfusión sanguínea; recién nacido; plasma fresco congelado; coagulación sanguínea.

### Introducción

Los neonatos, principalmente los prematuros en estadios críticos, deben ser expuestos a productos sanguíneos<sup>1</sup>; estos, normalmente, tienen niveles de factores de coagulación reducidos, los cuales provocan tiempos de tromboplastina parcial activa (aPTT) y protrombina (PT) más prolongados de lo normal<sup>2</sup>, que aumentan el riesgo de complicaciones hemorrágicas complejas que pueden llevar a secuelas graves del sistema nervioso, como el caso de la hemorragia intraventricular<sup>3</sup>.

En la práctica médica, estos valores son indicativos de riesgo inminente para la supervivencia del neonato y el peligro de hemorragia se ve aumentado fisiológicamente por la presencia de trastornos plaquetarios, deficiencia de factores de coagulación, desequilibrio entre los procesos antitrombóticos y protrombóticos, y coagulopatías congénitas, que alteran el equilibrio hemostático<sup>2</sup>.

La indicación principal para la transfusión de plasma es corregir la deficiencia de los factores de coagulación, cuando no se dispone de una concentración específica en pacientes con hemorragia activa. Sin embargo, la práctica clínica ha demostrado que un porcentaje grande de las transfusiones de FFP en neonatología no siguen las recomendaciones de las guías actuales, al usar la transfusión para casos de sangrado sin coagulopatía, expansión de volumen y neonatos sépticos, sin ninguna de las anteriores<sup>4</sup>, pudiendo evitar la exposición de los recién nacidos a dichas condiciones; en

status of neonates in a comprehensive manner, without giving way to interpretation errors and facilitating treatment decisions in patients in the NICU before requiring FFP transfusions.

**Keywords:** thrombelastography; blood Transfusion; newborn; fresh frozen plasma; blood coagulation.

conocimiento de que el cribado rutinario de coagulación al ingreso de la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), además de ser algunas veces innecesario y mal interpretado, conduce a la detección de aPTT y PT prolongados, anemia neonatal y el uso exagerado de transfusiones de FFP en ausencia de hemorragias, con el fin de corregir estas deficiencias<sup>5</sup>.

Cabe resaltar que, el aPTT y el PT prolongado no son predictores de un mayor riesgo de hemorragia en la coagulopatía neonatal, ya que se elevan a favor de los principales factores procoagulantes; además, en edades más tempranas la hemostasia neonatal se mantiene cuando se reducen los precursores procoagulantes y anticoagulantes, en casos de evaluar la coagulación por medio de pruebas globales, como la tromboelastografía (TEG) y el procedimiento de generación de trombina<sup>6</sup>.

La TEG es una herramienta de evaluación viscoelástica del coágulo<sup>7</sup>; anteriormente, no era muy valorada en el ámbito clínico, pero, desde la incorporación del concepto integrador de la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación con funciones que no eran aisladas e independientes, se ha rescatado su valor<sup>8</sup>. La TEG considera componentes celulares y plasmáticos de la hemostasia, permitiendo un análisis dinámico del proceso con aceptable reproducibilidad en neonatología<sup>7,9</sup>.

Es por esto que nace la necesidad de rescatar esta prueba como complemento a la hora de evitar la exposición de riesgos de la transfusión de FFP en situaciones inne-

cesarias, sirviendo de guía para el uso de productos sanguíneos en el manejo profesional médico, para la clasificación de coagulopatías y reduciendo en cirugía pediátrica el uso de FFP intraoperatorio con impacto beneficioso en términos de resultados<sup>10, 11</sup>.

### Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura en base de datos como PubMed y Elsevier, usando palabras clave como: tromboelastografía, transfusión de plasma en neonatos, hemostasia neonatal.

### Discusión

**Tabla 1.** Interpretación de tiempos de coagulación<sup>12</sup>

Pruebas	Anomalías congénitas	Anomalías adquiridas
TP y TPPa normales	Déficit de alfa-2-antiplasmina Déficit de FXIII Disfibrinogemia Déficit leve factores (>20% y <40%)	Gammapatía monoclonal Anomalías vasculares Trombopenia, trombopatía o ambas
TP y TPPa alargados	Déficit de FX o FV Déficit de protrombina Déficit de fibrinógeno	Déficit de vitamina K Tratamiento con anticoagulantes orales Hematocrito elevado Anticoagulante circulante Tratamiento trombolítico Enfermedad hepática Coagulación intravascular diseminada Fibrinolisis
TP alargado y TTPa normal	Déficit de FVII	Déficit de vitamina K Enfermedad hepática Tratamiento con anticoagulantes orales Amiloidosis
TTPa alargado y TP normal	Déficit de FVII, FIX o FXI Déficit de FXII, precalicreína o cininógeno Enfermedad de Von Willebrand	Hematocrito elevado Anticoagulante lúpico Presencia de heparina Inhibidor adquirido anti-FVII u otros
TTPa-tiempo de tromboplastina parcial activado TP- tiempo de protrombina		

**Fuente:** adaptado de Gil-García<sup>12</sup>.

### Generalidades de la transfusión de plasma fresco congelado

En primera instancia, es necesario conocer el estado hemostático del paciente antes de realizar una intervención transfusional, gracias a la utilización de estudios de laboratorio y su relación con las manifestaciones clínicas, para hacer una valoración integral. Existen múltiples enfoques para realizar un diagnóstico con base en los tiempos de coagulación, sin embargo, los más utilizados son los esquematizados en el Tabla 1<sup>12</sup>.

La transfusión de FFP es una intervención terapéutica que se utiliza en múltiples escenarios clínicos, dentro de los cuales se incluye: transfusión masiva, cirugía, reversión de Warfarina con y sin hemorragia grave, hemorragia crítica, enfermedad hepática, deficiencias de factor de coagulación, púrpura trombocitopénica y complicaciones quirúrgicas<sup>13,14</sup>, sin embargo, se ha encontrado que la decisión de transfundir FFP a pacientes en UCI va arraigada con las experiencias que los médicos tienen respecto a esta práctica, es por esto que muchas de estas transfusiones son inapropiadamente frecuentes durante la enfermedad crítica<sup>15</sup>.

El FFP es plasma de donante humano, producido a partir de una sola unidad de donante de sangre entera u obtenido por plasmaféresis<sup>16</sup>; los productos disponibles son: plasma fresco congelado (PFC), plasma que ha sufrido inactivación con tratamiento solvente/detergente (S/D FFP), entre otros<sup>3, 17</sup>. A menudo, es transfundido con base en dos suposiciones: presencia de hemorragia, que se corrobora con las pruebas realizadas, y que la transfusión reducirá notablemente el riesgo de esta. Sin embargo, la administración de plasma se relaciona con una serie de eventos secundarios que pueden traer consecuencias negativas para los pacientes, por lo que la práctica debe ser considerada minuciosamente antes de realizarse en pacientes críticamente enfermos, analizando correctamente riesgos y beneficios<sup>18</sup>.

### Riesgos de la transfusión de FFP

Actualmente, los efectos adversos de las transfusiones han disminuido en gran medida, gracias a los esfuerzos para mejorar el reconocimiento temprano y la mitigación de estos en comparación con los años anteriores, sin embargo, los riesgos aún persisten<sup>15</sup>.

Una reacción transfusional se define como cualquier evento adverso relacionado con la transfusión, que ocurre durante o después de la administración de sangre o sus derivados<sup>19</sup>; estas se clasifican, según el tiempo de instauración, en agudas y retardadas. Las primeras se

caracterizan por ser producidas durante las primeras 24 horas posteriores a la transfusión y las retardadas son aquellas en las que se presenta cualquier síntoma o signo 24 horas después de la intervención<sup>20</sup>.

Dentro de las reacciones transfusionales agudas resalta la reacción transfusional hemolítica aguda (AHTR), reacciones febriles, reacciones transfusionales alérgicas (ATR), reacción transfusional no hemolítica (FNHTR), sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI) y reacciones metabólicas<sup>21</sup>, donde la ATR es la forma más común, cursa con urticaria, prurito, erupción eritematosa, angioedema, broncoespasmo y/o hipotensión, y en estadios graves anafilaxia<sup>20</sup>. Cabe resaltar que las reacciones difieren entre niños y adultos, siendo mayor la incidencia en pacientes pediátricos que en adultos<sup>22, 23</sup>.

Los riesgos de las transfusiones se pueden clasificar como riesgos conocidos y riesgos teóricos. Los riesgos conocidos comprenden transmisión de infecciones y reacciones secundarias a los constituyentes del plasma<sup>24</sup>.

Ahora bien, a pesar de los riesgos y las limitadas indicaciones para el uso de FFP en neonatos en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), las transfusiones parecen ser un procedimiento relativamente común, pero en su mayoría innecesario. Tales transfusiones, aunque ordenadas con buenas intenciones, pueden no brindar ningún beneficio al receptor<sup>25</sup>, sin embargo, lo más preocupante en la actualidad es la proporción significativa del uso inapropiado de FFP con fines, en su mayoría, profilácticos, sin presencia de hemorragia o coagulopatía asociada, aumentando la exposición a los riesgos mencionados con anterioridad<sup>4</sup>.

### Transfusión de plasma y hemostasia en neonatos

En el período neonatal, la hemostasia es un proceso que se desarrolla desde la vida intrauterina y continúa

presentando cambios hasta la adultez; a esta maduración con estrecha relación con la edad se le conoce como “hemostasia del desarrollo”<sup>26</sup>.

El sistema hemostático evoluciona y madura continuamente durante la vida, más que nada durante los primeros meses de vida. Los factores de coagulación maternos no atraviesan la barrera placentaria debido a su tamaño, sin embargo, la síntesis del factor de coagulación en el feto comienza durante la quinta semana de gestación y en la semana 11, y es allí cuando la sangre se vuelve coagulable, demostrando estrecha relación con la edad gestacional y la edad posnatal del lactante<sup>27, 28</sup>.

De ahí que al nacer sea llamativo que los factores de coagulación sean aproximadamente la mitad del porcentaje plasmático de los adultos y, por consiguiente, los prematuros conserven valores mucho más disminuidos de factores procoagulantes y anticoagulantes, en relación con los bebés a término<sup>29</sup>.

En el recién nacido, las concentraciones plasmáticas de los factores procoagulantes (II, VII, IX, X, XI, XII) y anticoagulantes (proteína S, C y antitrombina) están disminuidos y, por consiguiente, su actividad; sin embargo, el equilibrio se mantiene constante, gracias a que el hematocrito alto, glóbulos rojos nucleados grandes y las altas concentraciones del factor de Von Willebrand (VWF) contrarrestan la hiporreactividad<sup>30</sup>.

A pesar de ser un tema muy común, la hemostasia es uno de los campos más desdibujados de la fisiopatología neonatal. Los neonatos y los prematuros sanos tienen un sistema hemostático con tiempos de coagulación más prolongados, que no indican riesgo de hemorragia en todos los casos. Estos resultados anormales de las pruebas de coagulación, en ausencia de síntomas o riesgo hemorrágico, no son una indicación para una transfusión de FFP, debido a que corresponden a procesos fisiológicos normales que indican ausencia de enfermedad en la población neonatal<sup>31</sup>.

Este hecho contradice la infusión de FFP cuando se administra de forma profiláctica y/o basándose únicamente en la prolongación del PT o el aPTT<sup>5</sup>.

Por la errada interpretación y la necesidad de evitar hemorragias graves, la administración de FFP sigue siendo una práctica común en la UCIN, pero se expresa preocupación sobre la idoneidad de su uso, a raíz de esto, nace la necesidad de identificar y eliminar cualquier transfusión innecesaria para mejorar la atención, disminuir costos y buscar la preservación más cuidadosa de los recursos de componentes sanguíneos<sup>32</sup>.

### Usos y beneficios de la Tromboelastografía (TEG)

La TEG es una herramienta que evalúa la hemostasia global, midiendo cambios viscoelásticos globales que se producen durante el proceso de coagulación, desde la iniciación y el desarrollo del coágulo hasta la fibrinólisis, que proporciona información en tiempo real<sup>33</sup>. Además, permite que el impacto de las intervenciones hemostáticas pueda evaluarse rápidamente y las decisiones puedan ser tomadas con base en los resultados de la prueba<sup>34, 35</sup>.

La TEG se considera una prueba más confiable para evaluar la coagulación que las pruebas tradicionales como el PT, PTTa, INR (índice internacional normalizado), nivel de fibrinógeno y recuento de plaquetas, sistemas que reflejan solo componentes parciales de la hemostasia<sup>36</sup>, debido a que la TEG evalúa la interacción compleja entre los factores de coagulación, lisis y fuerza del coágulo, velocidad de formación y todos los componentes que mantienen el equilibrio en la formación del trombo, sin dejar de lado la interacción dependiente de ambas vías de la hemostasia y solo con una muestra pequeña (0,36 ml) de sangre entera<sup>7, 37</sup>.

El resultado obtenido proporciona una curva gráfica que representa la interacción de factores de coagulación, fibrinógeno/fibrina, endotelio, plaquetas y, en general, la formación, estabilización y lisis del coágulo; es decir, un análisis integral de la hemostasia<sup>38</sup>.

Otra de las ventajas que ofrece esta prueba es la rapidez que proporciona la herramienta, ya que los primeros resultados son obtenidos a los treinta minutos, permitiendo la toma de decisiones rápida y eficaz, teniendo en cuenta la importancia de esto en el ámbito clínico<sup>39</sup>.

Esta herramienta tiene utilidad en ciertas situaciones clínicas, por ejemplo, durante la intervención quirúrgica en pacientes sangrantes, en pacientes con trastornos hemorrágicos, cuando se requieren transfusiones masivas, para monitorear ciertos medicamentos o para facilitar diagnósticos como el de hiperfibrinólisis, que suele ser difícil; pero, al ser una prueba que evalúa las propiedades viscoelásticas de la sangre, puede ofrecer información importante para respaldarlos<sup>40, 41</sup>.

Adicionalmente, se han descrito ventajas en la terapia hemostática guiada por la TEG que se demostraron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca<sup>42</sup>, abriendo la posibilidad de reducir la pérdida de sangre, la necesidad de unidades de plasma fresco congelado durante cirugías y las demandas perioperatorias de hemoderivados<sup>43</sup>.

### **Tromboelastografía en relación con neonatos**

Como se ha mencionado anteriormente, el sistema de la coagulación y fibrinólisis es inmaduro en los neonatos con actividad de plasmina reducida, niveles bajos de inhibidor de plasminógeno y factores procoagulantes. Es por esto que los exámenes tradicionales de la coagulación que se hacen en plasma no son muy útiles para la detección del procedimiento hemostático in vivo, ya que no reflejan la dinámica del coágulo, la función plaquetaria ni la capacidad fibrinolítica, haciendo que su valor pronóstico sea limitado, más aún, para decidir transfundir FFP neonatal innecesariamente<sup>44, 45</sup>.

Mientras tanto, la TEG, al ser parte de las pruebas de análisis viscoelásticos de la sangre, supera los obstáculos que los exámenes tradicionales no pueden determinar. Este avance permite la evaluación integral de la sangre

del neonato, sin abrir paso a errores que perjudiquen la salud de los pacientes, y poder hacer pronósticos e intervenciones acertadas, con base en lo que limitadamente se conoce en cuanto a la fisiopatología del mismo<sup>38</sup>.

Además de lo mencionado, esta prueba no solo determina riesgos de sangrado, también permite la detección del tipo de coagulopatía con la que el neonato cursa, constituyendo una herramienta útil para su diagnóstico y tratamiento<sup>39</sup>.

Esta prueba ha sido ampliamente estudiada en adultos y niños, especialmente en cirugía cardíaca, trasplante, trauma, y pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea y obstetricia<sup>37, 46, 47</sup>. En cuanto a los neonatos, los datos disponibles son escasos y su uso clínico no está muy extendido, debido a la falta de rangos de referencia para este grupo de edad; no obstante, muchos autores han decidido tomar iniciativa para definir los valores y parámetros correctos para permitir la mejor interpretación y facilitar la elección de tratamientos que se ofrecen a los pacientes. Entre estos, la transfusión de FFP<sup>48-50</sup>.

### **Conclusión**

En definitiva, se puede determinar que la implementación de la TEG, para el análisis del equilibrio hemostático en pacientes es una buena herramienta que evita el uso profiláctico de transfusión de FFP en neonatos, permite hacer prescripciones con relación a la evidencia, mejora la atención médica a los pacientes, logra hacer diagnósticos rápidos y concretos, reduce costos y abre la posibilidad de brindar tratamientos oportunos, principalmente, en situaciones que involucren la toma inmediata de decisiones como en UCIN.

## Bibliografía

1. Patel RM, Hendrickson JE, Nellis ME, Birch R, Goel R, Karam O, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-IV-Pediatric (REDS-IV-P). Variation in Neonatal Transfusion Practice. *J Pediatr*. 2021;235:92-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.002
2. Costa S, Palaré M, Graça AM. Coagulation Reference Values and Indications for the Use of Plasma Derivatives in Neonates: A Narrative Review. *Port J Pediatr*. 2022;53:506-15. doi: <https://doi.org/10.25754/pjp.2022.26058>
3. Raffaelli G, Pesenti N, Cavallaro G, Cortesi V, Manzoni F, Amelio G, et al. Optimizing fresh-frozen plasma transfusion in surgical neonates through thromboelastography: a quality improvement study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):2173-82. doi: 10.1007/s00431-022-04427-6
4. Motta M, Del Vecchio A, Perrone B, Ghirardello S, Radicioni M. Fresh frozen plasma use in the NICU: a prospective, observational, multicentred study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(4):F303-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-304747.
5. Davenport P, Sola-Visner M. Hemostatic Challenges in Neonates. *Front Pediatr*. 2021;9:627715. doi: 10.3389/fped.2021.627715
6. Tripodi A, Raffaelli G, Scalabrino E, Padovan L, Clerici M, Chantarangkul V, et al. Procoagulant imbalance in preterm neonates detected by thrombin generation procedures. *Thromb Res*. 2020;185:96–101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.013>
7. Sewell EK, Forman KR, Wong EC, Gallagher M, Luban NL, Massaro AN. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F79-F84. doi: 10.1136/archdischild-2016-310545
8. Concha P, Mertz V, Muñoz G, Delfino A, Cortínez L, Montaña R, et al. Comparación preoperatoria entre pruebas de coagulación y tromboelastografía en pacientes con cirrosis hepática sometidos a trasplante hepático. *Rev. méd. Chile*. 2018; 146(3):277-81. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300277>
9. Ghirardello S, Raffaelli G, Scalabrino E, Chantarangkul V, Cavallaro G, Artoni A, et al. The intra assay reproducibility of thromboelastography in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2018;127:48–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.10.004>
10. Dias JD, Sauaia A, Achneck HE, Hartmann J, Moore EE. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(6):984-94. doi: 10.1111/jth.14447
11. Li C, Zhao Q, Yang K, Jiang L, Yu J. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1170-81. doi: 10.21037/jtd.2019.04.39
12. Gil-García EM. Indicaciones de transfusión de hemocomponentes. *Rev Hematol Mex*. 2018;19 (2):83-90.
13. Levy JH, Grottke O, Fries D, Kozek-Lange-necker S. Therapeutic Plasma Transfusion in Bleeding Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg*. 2017;124(4):1268-76. doi: 10.1213/ANE.0000000000001897

14. Pati S, Potter DR, Baimukanova G, Farrel DH, Holcomb JB, Schreiber MA. Modulating the endotheliopathy of trauma: Factor concentrate versus fresh frozen plasma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;80(4):576-84; discussion 584-5. doi: 10.1097/TA.0000000000000961
15. Savinkina AA, Haass KA, Sapiano MRP, Henry RA, Berger JJ, Basavaraju SV, et al. Transfusion-associated adverse events and implementation of blood safety measures - findings from the 2017 National Blood Collection and Utilization Survey. *Transfusion.* 2020;60:S10-S16. doi: 10.1111/trf.15654
16. Hartmann J, Ragusa MJ, Burchardt ER, Manukyan Z, Popovsky MA, Leitman SF. Personalized collection of plasma from healthy donors: A randomized controlled trial of a novel technology-enabled nomogram. *Transfusion.* 2021;61(6):1789-98. doi: 10.1111/trf.16389
17. Motta M, Del Vecchio A, Chirico G. Fresh Frozen Plasma Administration in the Neonatal Intensive Care Unit: Evidence-Based Guidelines. *Clin Perinatol.* 2015;42(3):639-50. doi: 10.1016/j.clp.2015.04.013
18. Hendrickson JE, Roubinian NH, Chowdhury D, Brambilla D, Murphy EL, Wu Y, et al. Incidence of transfusion reactions: a multicenter study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication. *Transfusion.* 2016;56(10):2587-96. doi: 10.1111/trf.13730
19. Yanagisawa R, Tatsuzawa Y, Ono T, Kobayashi J, Tokutake Y, Hidaka E, et al. Analysis of clinical presentations of allergic transfusion reactions and febrile non-haemolytic transfusion reactions in paediatric patients. *Vox Sang.* 2019;114(8):826-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/vox.12833>
20. Kulhas Celik I, Koca Yozgat A, Dibek Misirlioglu E, Ok Bozkaya İ, Civelek E, Toyran M, et al. Frequency and clinical characteristics of allergic transfusion reactions in children. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(4):103152. doi: 10.1016/j.transci.2021.103152
21. Khalid S, Usman M, Khurshid M. Acute transfusion reactions encountered in patients at a tertiary care center. *J Pak Med Assoc.* 2010;60:832-6.
22. Oakley FD, Woods M, Arnold S, Young PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. *Transfusion.* 2015;55(3):563-70. doi: 10.1111/trf.12827
23. Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI, Fung MK, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion.* 2018;58(1):60-9. doi: 10.1111/trf.14359
24. Semple E, Bowes-Schmidt A, Yi QL, Shimla S, Devine DV. Transfusion reactions: a comparative observational study of blood components produced before and after implementation of semiautomated production from whole blood. *Transfusion.* 2012;52(12):2683-91. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03752.x
25. Baer VL, Lambert DK, Schmutz N, Henry E, Stoddard RA, Miner C, et al. Adherence to NICU transfusion guidelines: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2008;28(7):492-7. doi: 10.1038/jp.2008.23
26. Motta M, Guaragni B, Pezzotti E, Rodriguez-Perez C, Chirico G. Reference intervals of citrated-native whole blood thromboelastography in premature neonates. *Early Hum Dev.* 2017;115:60-3. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2017.09.014
27. Neary E, McCallion N, Kevane B, Cotter M, Egan K, Regan I, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2021-30. doi: 10.1111/jth.13130



28. Formoso V, Mota R, Soares H. Developmental hemostasis in the neonatal period. *World J Pediatr.* 2022;18(1):7-15. doi: 10.1007/s12519-021-00492-3
29. Go H, Ohto H, Nollet KE, Kashiwabara N, Ogasawara K, Chishiki M, et al. Perinatal Factors Affecting Coagulation Parameters at Birth in Preterm and Term Neonates: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol.* 2019;36(14):1464-70. doi: 10.1055/s-0039-1677867
30. Sulaj A, Tsaousi M, Karapati E, Pouliakis A, Iliodromiti Z, Boutsikou T, et al. Reference Values of Thromboelastometry Parameters in Healthy Term Neonates Using NATEM in Cord Blood Samples. *Children (Basel).* 2022;9(1):47. doi: 10.3390/children9010047
31. Raturi M, Shastry S, Baliga PB. Preponderant use of fresh-frozen plasma in children despite weaker evidence. *J Appl Hematol* 2019;10:10-4. doi: 10.4103/joah.joah\_37\_18
32. Zhang X, Zhang Y, Qi C, Ma C. Analysis of Adverse Reactions of Blood Transfusion and Discussion of Influencing Factors in Linyi Area from 2013 To 2020. *Iran J Public Health.* 2021;50(7):1416-20. doi: 10.18502/ijph.v50i7.6631
33. Lloyd-Donald P, Vasudevan A, Angus P, Gow P, Mårtensson J, Glassford N, et al. Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: Insights from thromboelastography. *J Crit Care.* 2017;38:215-24. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.030
34. Wu XD, Xiao PC, Zhu ZL, Liu JC, Li YJ, Huang W. The necessity of routine postoperative laboratory tests in enhanced recovery after surgery for primary hip and knee arthroplasty: A retrospective cohort study protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(18):e15513. doi: 10.1097/MD.00000000000015513
35. Wu XD, Chen Y, Tian M, He Y, Tao YZ, Xu W, et al. Application of thrombelastography (TEG) for safety evaluation of tranexamic acid in primary total joint arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):214. doi:10.1186/s13018-019-1250-6
36. Tanner B, Lu S, Zervoudakis G, Woodwyk A, Munene G. Coagulation profile following liver resection: Does liver cirrhosis affect thromboelastography? *Am J Surg.* 2018;215(3):406-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.047
37. Schott NJ, Emery SP, Garbee C, Waters J. Thromboelastography in term neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(19):2599-604. doi: 10.1080/14767058.2017.1349747
38. Sokou R, Konstantinidi A, Stefanaki C, Tsantes AG, Parastatidou S, Lampropoulou K, et al. Thromboelastometry: studying hemostatic profile in small for gestational age neonates-a pilot observational study. *Eur J Pediatr.* 2019;178(4):551-7. doi: 10.1007/s00431-019-03331-w
39. Ravn HB, Andreassen JB, Hvas AM. Does whole blood coagulation analysis reflect developmental haemostasis? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(3):218-23. doi: 10.1097/MBC.0000000000000585
40. Schoergenhofer C, Buchtele N, Schwameis M, Bartko J, Jilma B, Jilma-Stohlwetz P. The use of frozen plasma samples in thromboelastometry. *Clin Exp Med.* 2017;17(4):489-97. doi: 10.1007/s10238-017-0454-5
41. Genét GF, Ostrowski SR, Sørensen AM, Johansson PI. Detection of tPA-induced hyperfibrinolysis in whole blood by RapidTEG, KaolinTEG, and functional fibrinogenTEG in healthy individuals. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2012;18(6):638-44. doi: 10.1177/1076029611434527

42. Tanaka KA, Bolliger D, Vadlamudi R, Nimmo A. Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(6):1083-93. doi: 10.1053/j.jvca.2012.06.015
43. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG, et al. Thromboelastography-Guided Blood Component Use in Patients with Cirrhosis with Nonvariceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2020;71(1):235-46. doi: 10.1002/hep.30794
44. Cannata G, Mariotti Zani E, Argentiero A, Caminiti C, Perrone S, Esposito S. TEG<sup>®</sup> and ROTEM<sup>®</sup> Traces: Clinical Applications of Viscoelastic Coagulation Monitoring in Neonatal Intensive Care Unit. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1642. doi: 10.3390/diagnostics11091642
45. Katsaras GN, Sokou R, Tsantes AG, Piovani D, Bonovas S, Konstantinidi A, et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3455-70. doi: 10.1007/s00431-021-04154-4
46. Phillips RC, Shahi N, Leopold D, Levek C, Shirek G, Hilton S, et al. Thromboelastography-guided management of coagulopathy in neonates with congenital diaphragmatic hernia supported by extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int*. 2020;36(9):1027-33. doi: 10.1007/s00383-020-04694-0
47. Romlin BS, Wähländer H, Synnergren M, Baghaei F, Jeppsson A. Earlier detection of coagulopathy with thromboelastometry during pediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Paediatr Anaesth*. 2013;23(3):222-7. doi: 10.1111/pan.12116
48. Liu Q, Xu C, Chen X, Wang J, Ke Z, Hu H. Establishing a reference range for thromboelastograph parameters in the neonatal period. *Int J Lab Hematol*. 2019;41(4):530-5. doi: 10.1111/ijlh.13043
49. Mirabella L, Cotoia A, Colacicco G, Tullo L, Salatto P, Mollica G, et al. Reference values for coagulation assessment in full-term newborns. *Minerva Anestesiol*. 2017;83(4):369-74. doi: 10.23736/S0375-9393.16.11375-6
50. Sokou R, Foudoulaki-Paparizos L, Lytras T, Konstantinidi A, Theodoraki M, Lambadaridis I, et al. Reference ranges of thromboelastometry in healthy full-term and pre-term neonates. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1592-7. doi: 10.1515/cclm-2016-0931