



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΘΡΟΜΒΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΘΡΟΜΒΩΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ



Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

"ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ"

υπό

ΗΛΕΚΤΡΑΣ- ΘΕΟΔΩΡΑΣ ΚΑΤΣΙΟΥ

Ειδικευόμενης Παιδιατρικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για
την απόκτηση του
Διπλώματος Μεταπτυχιακών Σπουδών

«Θρόμβωση και Αντιθρομβωτική Αγωγή»

Λάρισα, 2025

[1]

Επιβλέπων:

Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

1. Μιλτιάδης Ματσάγκας, Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- (Επιβλέπων),
2. Χριστίνα Αρναούτογλου, Επιμελήτρια Α' Ορθοπαιδικής Κλινικής .
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας
3. Νικόλαος Ρούσας, Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας

Αναπληρωματικό μέλος:

Κωνσταντίνος Σπανός, Αναπληρωτής Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά: “Thromboprophylaxis in pediatric orthopedic patients”

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επίπτωση εμφάνισης θρόμβωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Αυτή η αύξηση φτάνει κοντά στο 10% ετησίως. Παρά αυτή την αύξηση, τα περιστατικά θρόμβωσης, αρτηριακής ή φλεβικής, παραμένουν σπάνια για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της εργασίας είναι να διερευνηθεί στη διαθέσιμη βιβλιογραφία οι ενδείξεις θρομβοπροφύλαξης καθώς και τα διαθέσιμα μέτρα αυτής στον παιδιατρικό ορθοπαιδικό πληθυσμό.

Μέθοδοι: Για την πραγματοποίηση αυτής της εργασίας έγινε αναζήτηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σε PubMed, Cochrane Library, Scopus, Google Scholar και Google.

Αποτελέσματα: Η προσέγγιση ως προς τη θρομβοπροφύλαξη διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα, αλλά ακόμη και από το εκάστοτε νοσοκομείο της ίδιας χώρας. Κι αυτό διότι δεν έχουν θεσπιστεί κατευθυντήριες οδηγίες ή επικυρωμένα πρωτόκολλα που να αφορούν τους παιδιατρικούς ορθοπαιδικούς ασθενείς. Η πλειοψηφία των μελετών βασίζεται στη γνώμη και εμπειρία ειδικών, σε μεμονωμένα περιστατικά ή στην ανάλυση μεγάλων βάσεων δεδομένων για την ΕΒΦ, με ελάχιστα συγκεκριμένα δεδομένα που να αφορούν παιδιατρικά ορθοπαιδικά χειρουργεία. Η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη είναι ο επικρατέστερος τρόπος θρομβοπροφύλαξης.

Συμπεράσματα: Είναι ανάγκη να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες που να αφορούν το συγκεκριμένο πληθυσμό ώστε να συλλεχθούν τα απαραίτητα δεδομένα για τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών.

ΛΕΞΕΙΣ- ΚΛΕΙΔΙΑ: θρόμβωση, θρομβοφιλία, θρομβοπροφύλαξη, παιδιά, παιδιατρικοί ορθοπαιδικοί ασθενείς

ABSTRACT

Introduction: Over the last decade, an increase in the incidence of thrombosis has been observed in the pediatric population. This increase reaches close to 10% per year. Despite this increase, cases of thrombosis, arterial or venous, remain rare for the pediatric population.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the available literature on the indications for thromboprophylaxis as well as the available measures for it in the pediatric orthopedic population.

Methods: For the purpose of this study, a search of the available literature was carried out in PubMed, Cochrane Library, Scopus, Google Scholar and Google.

Results: The approach to thromboprophylaxis differs significantly from country to country, but even from each hospital in the same country. This is because no guidelines or validated protocols have been established that concern pediatric orthopedic patients. The majority of studies are based on expert opinion and experience, on individual cases or on the analysis of large databases on VTE, with little specific data concerning pediatric orthopedic surgeries. Low molecular weight heparin is the predominant mode of thromboprophylaxis.

Conclusions: Further studies are needed that concern this specific population in order to collect the necessary data for the creation of guidelines.

KEY-WORDS: Thrombosis, thrombophilia, thromboprophylaxis, children, pediatric orthopedic patients

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

ΕΒΦ : Εν τω Βάθει Φλεβοθρόμβωση

ΠΕ : Πνευμονική Εμβολή

ΧΜΒΗ : Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
2.ΣΚΟΠΟΣ.....	10
3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	10
4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	10
4.1.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ.....	10
4.1.1.ΗΛΙΚΙΑ.....	11
4.1.2.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	13
4.1.3.ΦΥΛΟ.....	13
4.1.4.ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....	14
4.1.5.ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ.....	14
4.1.6.ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ.....	14
4.1.7.ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ.....	15
4.1.8.ΤΡΑΥΜΑ.....	15
4.1.9.ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	16
4.1.10.ΛΟΙΜΩΞΗ.....	17
4.1.11.ΦΑΡΜΑΚΑ.....	17
4.1.12.ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΣΕ ΜΕΘ.....	18
4.2.ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ.....	18
4.3.ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	19
4.3.1.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	19
4.3.1.1.ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΧΜΒΗ ΜΕ ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ.....	21
4.3.1.2.ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ.....	22
4.3.2.ΜΗΧΑΝΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ.....	22
4.4.ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ.....	23
4.5.ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ.....	24
4.6.ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ.....	25
4.7.ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ.....	31
5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	34
6.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	39

7.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	43
---------------------	----

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αλλαγές στην αιματική ροή (όπως η στάση), ενδοθηλιακή βλάβη και υπερπηκτικότητα του αίματος αποτελούν την τριάδα του Virchow που περιγράφει αδρά τα αίτια της θρόμβωσης. Στην πραγματικότητα, η θρόμβωση είναι το αποτέλεσμα των αλλαγών στη λεπτή ισορροπία ανάμεσα στους πηκτικούς, αντιπηκτικούς και ινοδολυτικούς παράγοντες.

Την τελευταία δεκαετία έχει παρατηρηθεί αύξηση στην επίπτωση εμφάνισης θρόμβωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Αυτή η αύξηση φτάνει κοντά στο 10% ετησίως. Παρά αυτή την αύξηση, τα περιστατικά θρόμβωσης, αρτηριακής ή φλεβικής, παραμένουν σπάνια για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος εμφάνισης εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης (ΕΒΦ) ή πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε παιδιατρικούς ασθενείς μετά από μία χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια νοσηλείας είναι χαμηλός. Υπάρχουν ελάχιστα δημοσιευμένα περιστατικά στη βιβλιογραφία. Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες εκτιμούν ότι αυτός ο κίνδυνος είναι μικρότερος από 1%. Υπάρχουν, όμως, αρκετές πρόσφατες αναφορές που συνιστούν υποεκτίμηση της διάγνωσης της θρόμβωσης στα παιδιά. Μια έρευνα μεταξύ των μελών της Παιδιατρικής Ορθοπαιδικής Εταιρίας Βορείου Αμερικής (Pediatric Orthopaedic Society of North America) έδειξε ότι τα μέλη της συνάντησαν τουλάχιστον ένα περιστατικό ΕΒΦ στη διάρκεια της καριέρας τους [1]. Μια πολυκεντρική μελέτη στις ΗΠΑ μεταξύ 2001 και 2007 παρουσίασε αύξηση στις διαγνώσεις ΕΒΦ στα παιδιατρικά νοσοκομεία κατά 70% (58/10000 εισαγωγές) [2].

Η επίπτωση εμφάνισης ΕΒΦ ή ΠΕ στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι τουλάχιστον 10 φορές χαμηλότερη σε σχέση με τον ενήλικο. Η επίπτωση κυμαίνεται από 0.07 ως 0.49 ανά 10,000 παιδιά, αναλόγως το είδος της μελέτης, την μέθοδο συλλογής δεδομένων, την ηλικία του ασθενούς και αν συμπεριλήφθηκαν μόνο τα περιστατικά με συμπτωματική θρόμβωση ή και αυτά που επιβεβαιώθηκαν απεικονιστικά [3]. Η επίπτωση μεμονωμένων περιστατικών ΕΒΦ είναι χαμηλή και αποτελεί το 2-12.6% των συνολικών περιπτώσεων ΕΒΦ [4].

Ακόμη, τα παιδιά μπορεί να μην εμφανίσουν τα τυπικά συμπτώματα θρόμβωσης. Για παράδειγμα, σε μελέτες για την ΠΕ, <32% των παιδιατρικών ασθενών εμφάνισαν θωρακικό άλγος και μόνο 57% δύσπνοια [5]. Μόνο το 50% με κλινικά σημαντική ΠΕ είχε σημεία και συμπτώματα [6]. Παράλληλα, το Wells score και τα δ-διμερή είναι αναποτελεσματικά εργαλεία στον παιδιατρικό πληθυσμό [7].

2.ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός αυτής της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας είναι να πραγματοποιηθεί μία ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης και τη διαθέσιμη θρομβοπροφύλαξη στους παιδιατρικούς ορθοπαιδικούς ασθενείς. Ακόμη, διερευνάται η αναγκαιότητα της θρομβοπροφύλαξης σε αυτούς τους ασθενείς δεδομένου των χαρακτηριστικών τους και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της.

3.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Οι πηγές για την εκπόνηση αυτής της εργασίας προέκυψαν μετά από αναζήτηση σε PubMed, Cochrane Library, Scopus, Google . Για την αναζήτηση χρησιμοποιήθηκαν οι όροι “thromboprophylaxis” , “children” , “pediatric” , “pediatric” , “orthopedics” , “orthopedics” , “thrombophilia” . Από αυτές τις αναζητήσεις συλλέχθηκαν τα σχετικά άρθρα στην αγγλική γλώσσα και στη συνέχεια έγινε η αναζήτηση τους σε πλήρες κείμενο. Οι πηγές αυτών των άρθρων χρησιμοποιήθηκαν και για τον περαιτέρω εμπλουτισμό της εργασίας.

4.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΕΒΦ Η ΠΕ ΣΤΟΝ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Τα παιδιά λόγω φυσιολογίας είναι προστατευμένα από την ΦΘΕ, υπάρχουν, όμως, παράγοντες όπως κληρονομικές αιματολογικές διαταραχές, το κάπνισμα, η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικής αγωγής και η παχυσαρκία που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ. Σημαντικό ρόλο μπορούν να διαδραματίσουν και ιατρικοί παράγοντες όπως το τραύμα, εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις, παραμονή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), μετεγχειρητική κινητοποίηση.

Στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφάνισης ΦΘΕ ή ΠΕ σε παιδιά, έχει ταυτοποιηθεί τουλάχιστον ένας παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο, σε αντίθεση με τους ενήλικες, όπου το 50% των περιπτώσεων συμβαίνουν αυθόρμητα [8].

4.1.1.ΗΛΙΚΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης ΦΘΕ στα παιδιά είναι σαφώς μικρότερη από ότι στους ενήλικες. Παρόλο που οι υποκείμενοι παράγοντες που σχετίζονται με τη φυσιολογία του πηκτικού μηχανισμού δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, είναι γνωστό ότι τα επίπεδα της κυκλοφορούμενης α2-μικροσφαιρίνης είναι τρεις φορές υψηλότερα στα παιδιά και έχουν ισχυρή προστατευτική δράση [9] ενώ τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III, που σχετίζονται με την εμφάνιση θρομβώσεων είναι χαμηλά. Επιπλέον, τα επίπεδα προθρομβίνης, πρόδρομου μορίου της θρομβίνης, είναι 10% έως 20% χαμηλότερα στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες. Τα επίπεδα διαφόρων πηκτικών παραγόντων, κυρίως όσων η σύνθεση εξαρτάται από τη βιταμίνη Κ, μπορεί να είναι χαμηλότερα κατά την παιδική ηλικία, ενώ η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων διαφέρει ανά ηλικία, με τη μεγαλύτερη ικανότητα προσκόλλησης να παρατηρείται πριν την ηλικία του ενός έτους. Επίσης είναι πιθανό η δραστηριότητα της θρομβίνης να είναι μειωμένη στα παιδιά και ειδικότερα στα νεογνά [10] [11]. Το φυσιολογικό εύρος τιμών για πολλούς από τους παράγοντες πήξης όπως για τους παράγοντες II,V,VII,IX,X,XI και XII, διαφέρει στον παιδιατρικό πληθυσμό αφού οι τιμές τους είναι φυσιολογικά χαμηλότερες [12]. Επίσης στα νεογνά ο χρόνος πήξης είναι μειωμένος ενώ η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων είναι αυξημένη πιθανά ως αποτέλεσμα της αύξησης του παράγοντα von Willebrand που μεσολαβεί στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων [13]. Με τη βοήθεια της ελαστογραφίας φάνηκε ότι είναι πιο γρήγορη η έναρξη και η δημιουργία θρόμβου σε παιδιά κάτω των 12 μηνών [14], από την άλλη πλευρά, μελέτες έχουν δείξει ότι ο χρόνος πήξης είναι αυξημένος σε μεγαλύτερα παιδιά. Διαφορές στην αλληλεπίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και του τοιχώματος των αγγείων λόγω της μη γήρανσης του αγγειακού τοιχώματος είναι υπεύθυνα για αυτή τη διαφορά μεταξύ παιδιών και ενηλίκων [12]. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι και τα επίπεδα των φυσικών ανασταλτών της πήξης (αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C, πρωτεΐνη S) είναι χαμηλότερα στα παιδιά ως και την εφηβεία [10],[14]. Αλλά αυτές οι διαφοροποιήσεις φαίνεται να μην αυξάνουν το θρομβωτικό κίνδυνο, καθώς δεν επηρεάζουν τις συνήθεις εξετάσεις όπως το χρόνο προθρομβίνης (PT), που συνήθως χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του πηκτικού μηχανισμού [15].

Δεδομένης της γνώσης της φυσιολογίας και των δεδομένων που έχουν δημοσιευθεί η ηλικία αποτελεί σημαντικό παράγοντα όσον αφορά τον

θρομβωτικό κίνδυνο. Ο θρομβωτικός κίνδυνος αυξάνεται στην αρχή της εφηβείας. Σε μεγάλες μελέτες η εφηβεία έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου ΦΘΕ και ΠΕ. [16] [17] [18]. Οι στατιστικές αναλύσεις δύο μεγάλων κοορτών που αφορούσαν ασθενείς με τραύμα έδειξαν ότι η ηλικία αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους παράγοντες για εμφάνιση θρόμβωσης. Οι O'Brien et al. [19] ταυτοποίησαν την ηλικία των 14 ετών ως το όριο (Odds ratio 2.34, 95% confidence interval). Οι Vavilala et al. σε μελέτη που περιελάμβανε 58716 παιδιατρικούς ασθενείς στις ΗΠΑ, έδειξαν ότι μετά από διαστρωμάτωση, η επίπτωση ήταν 0.02% για < 5 ετών, 0.04% για τις ηλικίες μεταξύ 5-9 ετών και 0.13% μεταξύ 10-15 ετών [20]. Σε μια τρίτη μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών με τραύμα, η μέση ηλικία όσων εμφάνισαν ΦΘΕ ήταν 16.6 ετών έναντι 12.1 ετών όσων δεν εμφάνισαν κάποιο θρομβωτικό επεισόδιο [21]. Σε ασθενείς με κάκωση νωτιαίου μυελού το ποσοστό εμφάνισης ΦΘΕ ήταν σημαντικά υψηλότερο στις ηλικίες 14-19 ετών(4.4%) σε αντίθεση με τους νεαρότερους αντίστοιχους ασθενείς (1.1%). Οι Cairo et al. [22] επίσης έδειξαν μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης μετά από χειρουργείο στην κοιλία από ότι έχουν οι ασθενείς άνω των 15 ετών.

Η επίπτωση της ΦΘΕ μπορεί να προσεγγίζει το 0.1% στην ηλικία κάτω των 12 ετών, 0.3% μεταξύ 13 και 15 ετών και 0.8% μετά την ηλικία των 16 ετών[23], ενώ ο κίνδυνος μπορεί να αυξάνεται ως και 1,37 φορές για κάθε επιπλέον χρόνο ζωής [22].

Η επίπτωση της φλεβικής και αρτηριακής θρόμβωσης αυξάνεται στον παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό καθώς αυξάνεται η ηλικία [24][25]. Αν και κάποιοι συγγραφείς περιγράφουν ως ιδιοπαθείς μέχρι και το 37% των περιπτώσεων φλεβικών θρομβώσεων στην εφηβεία [26]. Άλλοι υποστηρίζουν την παρουσία 2 ή και περισσότερων αγγειακών παραγόντων κινδύνου στο 81% των περιπτώσεων εφήβων στους οποίους έχει παρουσιαστεί κάποιο θρομβωτικό σύμβαμα [27].

Οι Azu et al. πρότειναν ότι ο κίνδυνος για ΦΘΕ στα παιδιά κάτω των 13 ετών είναι αμελητέος, μετά από δεκαετή μελέτη σε κέντρο τραύματος [28].

Πιστεύεται ότι ο βασικός κίνδυνος αυξάνεται κατά την ηλικία όπου ξεκινάει η έκκριση των στεροειδών ορμονών του φύλου κάτι που κλινικά καθορίζεται από την ανάπτυξη του στήθους και την εμμηναρχή στα κορίτσια και τη μεταφώνηση στα αγόρια [29].

4.1.2.ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με χρόνια φλεγμονή, διαταραχές στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος αυξάνοντας τον κίνδυνο θρόμβωσης όπως φαίνεται και από τις μελέτες στους ενήλικες. Σε 48 νοσηλευόμενα παιδιά που υπέστησαν θρόμβωση, οι Stokes et al. παρατήρησαν αύξηση του κινδύνου κατά 2 φορές στα παχύσαρκα παιδιά σε αντίθεση με τα παιδιά φυσιολογικού βάρους [30]. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με την παχυσαρκία, περιλαμβάνουν την έφηβη ηλικία και τα αντισυλληπτικά χάπια σε αυτή την έρευνα. Η παχυσαρκία οριζόμενη ως ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) μεταξύ ογδοηκοστής πέμπτης και ενενηκοστής πέμπτης εκατοστιαίας θέσης δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο.[29]

4.1.3.ΦΥΛΟ

Σε μια μελέτη 34.813 κοιλιακών ή πυελικών χειρουργικών επεμβάσεων το θήλυ φύλο συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση θρόμβωσης κατά 0,26% έναντι 0,15% για το άρρεν [22]. Αυτές οι παρατηρήσεις, όμως, δεν επιβεβαιώθηκαν σε άλλες μελέτες. Σύμφωνα με μελέτες, 5-6% των εφήβων που εμφάνισαν θρόμβωση, αυτή οφειλόταν σε ορμονική θεραπεία [25] [27].

4.1.4.ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ- ΠΡΟΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η παρουσία διαταραχών πήξης αποτελεί δυνητικά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον οποίο πρέπει να ελεγχθεί κάθε περιστατικό κατά τη λήψη του ιστορικού από τα παιδιά και τους γονείς. Σε περιπτώσεις ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού θρόμβωσης, όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου σε νεαρή ηλικία, το επόμενο βήμα είναι να αναζητηθεί πιθανός πολυμορφισμός του παράγοντα V Leiden και του γονιδίου G20210A της προθρομβίνης καθώς και η έλλειψη των φυσικών ανασταλτών όπως η αντιθρομβίνη III, η πρωτεΐνη C και S ή και κάποια άλλη πιθανή κληρονομική θρομβοφιλία. [8]

Άλλες θρομβοφιλικές καταστάσεις αποτελούν η παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων, η υπερομοκυστεϊναιμία, ο αυξημένος παράγοντας VIII (πάνω από 1500 UI), η αυξημένη λιποπρωτεΐνη, η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και η πολυκυτταραιμία, καθώς και ορισμένα μεταβολικά νοσήματα όπως το σύνδρομο γλυκοπρωτεϊνικής έλλειψης υδατανθράκων (CDG – Carbohydrate

Deficient Glycoprotein syndrome) καθώς και η ατρησία του πρωκτού ,η πορεγκεφαλία και το φαινόμενο Kasabach-Meritt που περιλαμβάνει αιμαγγειοενδοθηλίωμα Karosi και θρομβοπενία.

Φλεγμονώδεις νόσοι όπως η νόσος Kawasaki, η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος Crohn, το νεφρωσικό σύνδρομο και παθήσεις του συνδετικού ιστού όπως ο λύκος ή η ρευματοειδής αρθρίτιδα καθώς και το ιστορικό προηγούμενης θρόμβωσης και η πορφύρα αποτελούν προϋπάρχουσες καταστάσεις που αυξάνουν, επίσης, τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης.

Καρδιαγγειακές παθήσεις που μπορεί να σχετίζονται με ανατομικά αίτια ή σύνδρομα, επίσης, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό εξ ορισμού [29].

Άλλη θρομβοφιλική κατάσταση αποτελούν τα νεοπλάσματα τόσο τα συμπαγή όσο και οι αιματολογικές κακοήθειες . Πιο συγκεκριμένα, η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία φαίνεται ότι είναι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η πιο συχνή νεοπλασία που συνδέεται με θρόμβωση στον παιδιατρικό πληθυσμό. Και αυτό τόσο λόγω της φύσης της ασθένειας όσο και λόγω της L-asparaginase που αποτελεί συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο για τη χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

4.1.5.ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Η ακινητοποίηση ή περιορισμένη κινητικότητα δεν αποτελεί κοινά αποδεκτό παράγοντα που επηρεάζει το θρομβωτικό κίνδυνο στα παιδιά. Η έκταση και διάρκεια της ακινητοποίησης αποτελεί, επίσης, ένα σχετικό και μη ακριβή παράγοντα. Μελέτες στους ενήλικες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο μετά από ακινητοποίηση ή τοποθέτηση νάρθηκα. Η μειωμένη κινητικότητα χωρίς πραγματική ακινητοποίηση, επίσης, αυξάνει τον κίνδυνο αλλά σε μικρότερο βαθμό. Πρόσφατα, η τριών ημερών κατάκλιση συμπεριλήφθηκε ως παράγοντας κινδύνου χωρίς, όμως, αυτό να εξακριβώνεται από προοπτικές μελέτες [31]. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς [32] έως και 45% των θρομβώσεων σε εφήβους μπορεί να οφείλεται στην ακινησία.

4.1.6.ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Αυτή η μεταβλητή επηρεάζεται σημαντικά από άλλους παράγοντες κινδύνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης χωρίς να είναι πλήρως κατανοητοί οι υποκείμενοι μηχανισμοί. Σύμφωνα με 2 ξεχωριστές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, η αναλογία πιθανοτήτων εμφάνισης

θρόμβωσης αυξάνεται 3% για κάθε ημέρα νοσηλείας ξεκινώντας από την πέμπτη ημέρα νοσηλείας [33]. Η πέμπτη και έβδομη ημέρα νοσηλείας θεωρείται ότι συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ [22]. Ο κίνδυνος μπορεί να προσεγγίζει ακόμη και το 2% και 3% για κάθε ημέρα νοσηλείας μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή μείζον τραύμα αντίστοιχα [32].

4.1.7.ΚΕΝΤΡΙΚΟΙ ΦΛΕΒΙΚΟΙ ΚΑΘΕΤΗΡΕΣ

Στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα είναι ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης [34]. Επίσης, φαίνεται ότι οι περιφερικοί καθετήρες έχουν χαμηλότερη επίπτωση όσον αφορά την εμφάνιση θρόμβωσης σε σχέση με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες. Στη βιβλιογραφία, η επίπτωση εμφάνισης θρόμβωσης σχετιζόμενη με την παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα κυμαίνεται από 11-50% .Με βάση τα δεδομένα που υπάρχουν ως τώρα, είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί η αύξηση κινδύνου εμφάνισης ΦΘΕ με την τοποθέτηση περιφερικού καθετήρα.

Είναι πιθανό οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες να αποτελούν το συχνότερο αίτιο ΦΘΕ στο γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Κι αυτό γιατί μπορούν να προκαλέσουν βλάβη του ενδοθηλίου, να μεταβάλλουν την αιματική ροή και να ευοδώσουν μια υπερπηκτική κατάσταση μαζί με τη χορήγηση διαλυμάτων. Επομένως, είναι σημαντικό αυτοί να αφαιρούνται όσον το δυνατό γρηγορότερα [35].

4.1.8.ΤΡΑΥΜΑ

Η επίπτωση συμπτωματικής θρόμβωσης μετά από τραύμα είναι 0,08% έως 0,3%, ενώ μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης θρόμβωσης χωρίς συμπτωματολογία [36]. Το Injury Severity Score (ISS) σχετίζεται με την εμφάνιση θρόμβωσης σε πολλές μελέτες [37]. Το ISS λαμβάνει υπόψιν του ποια περιοχή του σώματος έχει υποστεί κάκωση (κεφαλή, τράχηλος, πρόσωπο, θωρακικός κλωβός, κοιλία, άκρα, πύελος, σπλάχνα) και τη σοβαρότητα (ελάσσων ή κρίσιμη) και τις ταξινομεί παίρνοντας το άθροισμα των τετραγώνων από τις 3 πιο σοβαρές κακώσεις. Σε μια καναδική μελέτη που διενεργήθηκε σε 2 μεγάλα νοσοκομεία τραύματος, η επίπτωση θρόμβωσης ήταν 0,33% ανά νοσηλεία. ISS>9 συσχετίστηκε με 5,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης [38]. Ακολουθώντας το τραύμα, η παρουσία

κεντρικού φλεβικού καθετήρα, η χορήγηση ινотρόπων, η εκτεταμένη ακινητοποίηση και η κλίμακα Γλασκώβης κάτω από 8, συσχετίστηκαν, επίσης, με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης [7].

4.1.9.ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

Τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του τύπου της χειρουργικής επέμβασης στον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης διαφέρουν σημαντικά και είναι αντικρουόμενα. Η σοβαρότητα της επέμβασης, ο χειρουργικός χρόνος πάνω από 4 και πάνω από 8 ώρες, η παραμονή σε ΜΕΘ και η μετακίνηση τις επόμενες 2 ημέρες μετά την επέμβαση, συνεισφέρουν στην εμφάνιση θρόμβωσης σε παιδιά κατά τη διάρκεια χειρουργείων γενικής χειρουργικής [22]. Σύμφωνα με κάποιους συγγραφείς, για 18- 27% των εφήβων που έχουν υποστεί θρόμβωση, κύριος παράγοντας της θρόμβωσης ήταν η χειρουργική επέμβαση [26, 27].

Σε αγγλική μελέτη υποστηρίζεται ότι μια επέμβαση γενικής χειρουργικής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης κατά 10 φορές σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Στην ίδια μελέτη υποστηρίζεται , ακόμη, πως οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι αυτές που σχετίζονται με τον μεγαλύτερο κίνδυνο θρόμβωσης σε σχέση με άλλους τύπους επεμβάσεων άλλων χειρουργικών ειδικοτήτων.[38^α]

Σε παιδιατρικούς ορθοπεδικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί επίπτωση ΦΘΕ μεταξύ 0.1-0.2%[2][39-42]. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε για τα παιδιατρικά ορθοπεδικά χειρουργεία, η παχυσαρκία, η πραγματοποίηση οστεοτομίας, το κάταγμα άκρου και η μεγαλύτερη ηλικία, δε φάνηκε να αποτελούν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης [43]. Μόνο η χρόνια νεφρική ή γαστρεντερική νόσος, οι διαταραχές πήξης του αίματος , οι αυξημένες τιμές τρανσαμινασών και το μη φυσιολογικό αPTT ταυτοποιήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου.

Σε παιδιά με μεμονωμένα κατάγματα, έχουν παρατηρηθεί 2.5 περιστατικά ΦΘΕ ανά 1000 ασθενείς(0,25%)(σχετικός κίνδυνος-RR 3.8), συγκρινόμενο με 3.2/1000 (0,32%) σε τραυματισμούς της λεκάνης (σχετικός κίνδυνος-RR 4.4)[44] με ιδιαίτερη έμφαση σε περιπτώσεις όπου εμπλέκεται αγγειακή βλάβη [5]. Οι Murphy et al. βρήκαν ότι η επίπτωση φλεβοθρόμβωσης είναι 0.058% μετά από κάκωση κάτω άκρου ή πυέλου [45], που είναι 10 φορές υψηλότερη σε σχέση με το γενικό παιδιατρικό πληθυσμό. Οι Greenwald et al. [40] έδειξαν ότι η επίπτωση ΦΘΕ είναι 0.17% σε κάταγμα πυέλου ή μηριαίου, ενώ οι Jain

et al.[41] βρήκαν ακόμη χαμηλότερη επίπτωση ,0.0021% μετά από χειρουργείο της σπονδυλικής στήλης στα παιδιά.

Η επίπτωση που έχει παρατηρηθεί στα χειρουργεία σπονδυλικής στήλης είναι αμφιλεγόμενη και ίση με άλλους τύπους χειρουργείων. Η συστηματική έρευνα για θρόμβωση από τους Kaabachi et al.[45] ήταν αρνητική μετά από χειρουργείο για τη διόρθωση σκολίωσης σε εφήβους. Παλαιότερες μελέτες δεν είναι ενδεικτικές της τωρινής κατάστασης καθώς τα παιδιά παρέμεναν κατακεκλιμένα για 3 εβδομάδες μετά το χειρουργείο. Από πιο σύγχρονες μελέτες φαίνεται ότι υψηλού κινδύνου ασθενείς για θρόμβωση είναι όσοι πάσχουν από σκολίωση κατά 36% ή όσοι υπόκειται σε χειρουργεία που σχετίζονται με το ισχίο 21% [40-42,45]. Σύμφωνα με τη μελέτη των Murphy et al. τα παιδιατρικά ορθοπεδικά περιστατικά θρόμβωσεις φάνηκε να σχετίζονται συχνότερα κατά σειρά με κατάγματα του μηριαίου, της κνήμης και των οστών της λεκάνης. [46^α]

4.1.10. ΛΟΙΜΩΞΗ

Η εμφάνιση λοίμωξης, είτε τοπικής είτε γενικευμένης, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση θρόμβωσης. Και αυτό διότι η λοίμωξη αποτελεί από μόνη της παράγοντα που προκαλεί ένα θρομβογόνο δυναμικό, ιδιαίτερα, όπου συνυπάρχουν υποκείμενες θρομβοφιλικές καταστάσεις [3]. Η εμφάνιση θρόμβωσης είναι, επίσης, συχνή σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας , με εντόπιση γειτονική του σημείου λοίμωξης όπως και σηπτικής αρθρίτιδας του ισχίου ή του γόνατος όπου ο κίνδυνος για θρόμβωση πολλαπλασιάζεται επί 10 (1,2%-10%)[46]. Εκτεταμένη σηπτική θρόμβωση σχετίζεται με λοιμώξεις από μικροοργανισμούς που παράγουν νεκρωτικές τοξίνες όπως Pantone-Valentine leucocidin. Επομένως, τα υψηλά επίπεδα CRP, η παραμονή σε ΜΕΘ και η λοίμωξη από MRSA αποτελούν καταστάσεις που δικαιολογούν τη χορήγηση θρομβοπροφύλαξης [7].

4.1.11.ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα οιστρογόνα , που περιλαμβάνονται σε αντισυλληπτικά χάπια, αυξάνουν τη σύνθεση προθρομβωτικών πρωτεϊνών όπως ο παράγοντας VIII, μειώνουν τα επίπεδα πρωτεΐνης S και αυξάνουν την αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C. Η λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών χαπιών αυξάνει το κίνδυνο θρόμβωσης κατά 5 φορές [47]. Συνεπώς, πιθανά θα πρέπει να διακοπεί η λήψη αντισυλληπτικών για 4 εβδομάδες

πριν από μία προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση. Με την προϋπόθεση, πάντα, ότι διατηρείται ισορροπία μεταξύ της εμφάνισης κάποιας ανεπιθύμητης εγκυμοσύνης και ΦΘΕ.

Άλλα φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης αποτελούν τα φάρμακα κατά της ασπεργίλλωσης, χημειοθεραπευτικά φάρμακα και στεροειδή [48].

4.1.12.ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΟΝΗ ΣΕ ΜΕΘ

Η παραμονή σε ΜΕΘ και ο μηχανικός αερισμός για περισσότερες από 4 ημέρες αποτελούν επίσης παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση στα παιδιά μετά από τραύμα [5] [8] [21-23][31].

4.2.ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ

Παρότι πρόκειται για μη συνηθείς καταστάσεις στον παιδιατρικό πλυσμό, οι επιπτώσεις της θρόμβωσης μπορεί να είναι καταστροφικές. Εκτός από τα συμπτώματα άλγους και οιδήματος, η εμφάνιση θρόμβωσης στα παιδιά μπορεί να έχει σημαντικές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Η θνητότητα από θρόμβωση μπορεί να φτάσει το 2,2% [3] και σε όσα από αυτά τα παιδιά επιβιώσουν, οι μακροχρόνιες συνέπειες μπορεί να είναι σοβαρές. Επιπλοκές όπως πνευμονική εμβολή, υποτροπιάζουσες θρομβώσεις, μπορούν να φτάσουν το ποσοστό του 18,5% και στην πλειοψηφία τους αφορούν ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή [3]. Άλλες επιπλοκές αφορούν το μεταθρομβωτικό σύνδρομο, ένα σύνδρομο άλγους, οιδήματος και αλλοιώσεων του δέρματος που συμβαίνει μετά από ένα θρομβωτικό σύμβαμα. Η επίπτωση του κυμαίνεται μεταξύ 21-70% [12].

Η θνησιμότητα μετά από θρόμβωση βασίζεται σημαντικά στην εντόπιση. Θρόμβωση της νεφρικής φλέβας μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια και η ΠΕ μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια. Παρότι η πνευμονική εμβολή είναι εξαιρετικά σπάνια στα παιδιά είναι σημαντικό να πραγματοποιείται έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία καθώς το ποσοστό θνητότητας στα παιδιά φτάνει το 16% [63].

Η θρόμβωση που σχετίζεται με θάνατο παραμένει ένα θέμα άγνωστο για τον παιδιατρικό ορθοπεδικό πληθυσμό. Ακόμη ο κίνδυνος θνησιμότητας σαν αποτέλεσμα σοβαρής μετεγχειρητικής θρόμβωσης δεν είναι ξεκάθαρος [42]. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται το ποσοστό θανάτου μετά από ΕΒΘ κυμαίνεται μεταξύ 0-3,7%.

Η επίπτωση επανεμφάνισης ΕΒΘ κυμαίνεται στο 3% για τα νεογνά και στο 8% στα μεγαλύτερα παιδιά, με τον κίνδυνο να αυξάνεται ως 29% στα παιδιά με θρομβοφιλία.

4.3.ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

4.3.1. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες είναι ο πιο κοινός παράγοντας θρομβοπροφύλαξης που χορηγείται. Στα παιδιά χρησιμοποιούνται 3 φάρμακα: η ενοξαπαρίνη, η δελταπαρίνη και η τινζαπαρίνη. Η αποτελεσματικότητά τους είναι καλύτερη από αυτή της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης. Ο κίνδυνος χρήσης τους είναι χαμηλότερος και αλληλεπιδρούν με λιγότερα φάρμακα χωρίς να επηρεάζεται η δραστηριότητά τους από υποκείμενες παθήσεις.

Οι δόσεις θα πρέπει να αυξάνονται στα νεογνά κάτω των 2 μηνών, δεδομένου του γρηγορότερου ρυθμού νεφρικής κάθαρσης. Συνεπώς, σε αυτές τις περιπτώσεις συστήνεται η χορήγηση 2 δόσεων ημερησίως. Σε μεγαλύτερες ηλικίες ενδείκνυται μία δόση ημερησίως [58]. Οι συνιστώμενες δόσεις και ο τρόπος χορήγησης αυτών συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Enoxaparin		
<5kg/ <2months	0.75mg/kg	2 injections/day
>5kg/ <2months	0.50mg/kg	1 injection/day
5kg to40kg	20mg	1 injection/day
>40kg	40mg	1 injection/day
Tinzaparin		
>1 month	50 units/kg	1 injection/day

Πίνακας 1. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης ΧΜΒΗ σε παιδιατρικούς ασθενείς.

[7]

Αυτές οι δόσεις έχουν προκύψει μετά από μετρήσεις του παράγοντα Χα του οποίου τα ανώτερα επίπεδα σημειώνονται 4 ώρες μετά τη χορήγηση ΧΜΒΗ. Τα επίπεδα-στόχος anti-Χα δράσης για προφυλακτική αγωγή και δράση κυμαίνονται από 0,1 -0,4 UI/ml. Η χορήγηση γίνεται 2 ώρες πριν την επέμβαση στους ασθενείς υψηλού κινδύνου όταν αυτό είναι δυνατό[7].

Η απόφαση μεταξύ μίας ή δύο δόσεων ημερησίως βασίζεται περισσότερο στην πρακτικότητα: νεαρότεροι ασθενείς κάτω των 40 κιλών με ταχύτερη κάθαρση προτιμάται να λαμβάνουν δύο δόσεις ημερησίως, ενώ τα μεγαλύτερα παιδιά άνω των 40 κιλών προτιμάται να λαμβάνουν μία δόση ημερησίως. Η επιλογή της μίας ημερήσιας δόσης είναι απλούστερη στην εφαρμογή, καλύτερα ανεκτή και συνετή, ειδικά όταν πραγματοποιούνται παράλληλα και τεχνικές περιοχικής αναισθησίας.

Οι ΧΜΒΗ απεκκρίνονται από τους νεφρούς, με αποτέλεσμα τη μειωμένη αποβολή τους από τον οργανισμό σε περίπτωση νεφρικής βλάβης.[49σ] Συνεπώς, σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται η προσαρμογή δόσης και του μεσοδιαστήματος ανάμεσα από κάθε χορήγηση, λόγω της διαφοροποιημένης κάθαρσης κρεατινίνης. Η συμβολή ενός ειδικού αιματολόγου προτείνεται στην περίπτωση αυτή. Ακόμη, τα κατώτερα επίπεδα anti-Χα θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για την εξασφάλιση της κάθαρσης και, συνεπώς, και της ασφάλειας. Τα επίπεδα-στόχοι κυμαίνονται μεταξύ 0.1-0.4 Units mL⁻¹. [70, 71].

Αντενδείξεις της ενοξαπαρίνης αποτελούν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, το ιστορικό θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη, αιμοπετάλια $< 80 \times 10^9$, συγγενής ή επίκτητη αιμορραγία, οι κίρσοι οισοφάγου, το ενεργό πεπτικό έλκος, η νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, η σοβαρή υπόταση, η ενδοκαρδίτιδα, νευροχειρουργική ή οφθαλμιατρική επέμβαση. Σε περιπτώσεις περιοχικής αναισθησίας, η ενοξαπαρίνη θα πρέπει να παραλείπεται μέχρι το τέλος της επέμβασης και ο επισκληρίδιος καθετήρας να αφαιρείται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη χορήγησή της [7].

Όσον αφορά τον κίνδυνο αιματώματος εντός του νωτιαίου σωλήνα, ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η μεγάλη απώλεια αίματος διεγχειρητικά. Όταν χρειάζεται να τοποθετηθεί επισκληρίδιος καθετήρας συστήνεται η θρομβοπροφύλαξη να ξεκινήσει 12 ώρες μετά την

τοποθέτηση του καθετήρα και να αφαιρεθεί 12 ώρες μετά την τελευταία έγχυση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης [48].

Στην περίπτωση, όμως, αιματώματος στο νωτιαίο σωλήνα, η χορήγηση ΧΜΒΗ θα πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες, ενώ η αφαίρεση του καθετήρα θα πρέπει να πραγματοποιηθεί τουλάχιστον 8 ώρες (2 χρόνοι ημίσειας ζωής) μετά την τελευταία δόση. Συνήθως, ακολουθείται σχήμα με 2 δόσεις ΧΜΒΗ ημερησίως. Παράλληλα, οποιοσδήποτε ασθενής με επισκληρίδια έγχυση, παρουσιάσει αδυναμία κάτω άκρων, θα πρέπει να διακόψει την έγχυση και να μη λάβει άλλη δόση ΧΜΒΗ μέχρι την ανάρρωση λόγω κινδύνου αιματώματος στην περιοχή. Αν δεν υπάρξει ανάρρωση μέχρι και 4 ώρες αργότερα, θα πρέπει να διενεργηθεί μαγνητική τομογραφία για τον αποκλεισμό του αιματώματος.[σ] Η χορήγηση άλλων φαρμάκων που μπορεί να επηρεάσουν την ομοιόσταση όπως ΜΣΑΦ ή αντιαιμοπεταλιακά, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή [46].

4.3.1.1.ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΧΜΒΗ ΜΕ ΚΛΑΣΣΙΚΗ ΗΠΑΡΙΝΗ

Η μελέτη REVIVE ήταν η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που συνέκρινε ΧΜΒΗ (reviparin-sodium) με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη για τη θεραπεία ΦΘΕ σε παιδιατρικούς ασθενείς. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, οι ΧΜΒΗ παρουσιάζουν ασφαλέστερο προφίλ από τη μη κλασματοποιημένη [52]. Η επίπτωση αιμορραγίας σε όσους έλαβαν θεραπευτική δόση ήταν 9.2% όπως και η επίπτωση επανεμφάνισης ΦΘΕ. Σε καμία μελέτη ως τώρα δεν έχει παρατηρηθεί αιμορραγία ως ανεπιθύμητη ενέργεια σε παιδιά που έχουν λάβει προφυλακτική δόση. Σε μελέτες με σκοπό να προσδιοριστεί η δόση που θα πρέπει να λαμβάνει ο παιδιατρικός πληθυσμός, φάνηκε ότι τα νεογνά απαιτούν μεγαλύτερη δόση ΧΜΒΗ σε σχέση με άλλες παιδιατρικές ηλικιακές ομάδες. Κι αυτό διότι, η κάθαρση κρεατινίνης εξαρτάται από την ηλικία και τα νεογνά παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό κάθαρσης κρεατινίνης σε σχέση με τους ενήλικες. Το δοσολογικό σχήμα που περιλαμβάνει δύο δόσεις ημερησίως φαίνεται να είναι αποτελεσματικό με βάση το χρόνο ημίσειας ζωής και την κάθαρση. Οι Ignjatovic et al , επίσης , έχουν δείξει ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική διαφοροποίηση στις δοσολογικές απαιτήσεις για παιδιά κάτω των 5 ετών [53]. Από την άλλη πλευρά οι Schobess et al συνέκριναν τη χορήγηση της ημερήσιας δόσης σε μία ή δύο δόσεις χωρίς να αποδειχθεί διαφορά στην αποτελεσματικότητα [54].

4.3.1.2.ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Αντιπηκτικά από του στόματος όπως οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης ή του ενεργοποιημένου παράγοντα Χ χρησιμοποιούνται πλέον σε ενήλικες ορθοπαιδικούς ασθενείς που υπόκεινται σε χειρουργική παρέμβαση και έχει καταδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους. Δεν υπάρχει κάποια πληροφορία που θα δικαιολογούσε τη μη χορήγησή τους σε εφήβους άνω των 16 ετών αν ο θρομβωτικός κίνδυνος είναι ίσος με αυτόν των ενηλίκων. Από την άλλη πλευρά, όμως, δεν έχουν εγκριθεί για χορήγηση στα παιδιά καθώς δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους και τους κινδύνους που μπορεί να προκαλέσουν σε αυτές τις ηλικίες.

Τα κουμαρινικά από του στόματος αντιπηκτικά έχουν και αυτά χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της θρόμβωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό, πάντα ακολουθώντας τις εξελίξεις στον τομέα των ενηλίκων . Πλέον, όπως η χρήση τους έχει αντικατασταθεί σε μεγάλο βαθμό από τα νεότερα αντιπηκτικά. Με εξαίρεση τα άτομα που φέρουν μεταλλική καρδιακή βαλβίδα ή πάσχουν από το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο.

Η κλινική μελέτη DIVERSITY έδειξε ότι το Dabigatran (εμπορική ονομασία: Pradaxa) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ΕΒΘ στον παιδιατρικό πληθυσμό με όμοια αποτελεσματικότητα με τις ΧΜΒΗ για την ίδια διάρκεια 3 μηνών. Παράλληλα, η ίδια μελέτη έδειξε ότι το Dabigatran έχει ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας σε σχέση με τις ΧΜΒΗ και ότι οι ασθενείς που το έλαβαν εμφάνισαν μικρότερο ποσοστό υποτροπών και κυρίως στην υποομάδα με τα άτομα με θρομβοφιλία. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αιμορραγικά συμβάμματα μεταξύ του Dabigatran και ΧΜΒΗ.

Το Dabigatran έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτη ως θρομβοπροφύλαξη για πιθανό δεύτερο επεισόδιο θρόμβωσης σε παιδιατρικούς ασθενείς .

Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους ως θρομβοπροφύλαξη.

Από την άλλη πλευρά, τα μηχανικά μέσα θρομβοπροφύλαξης αφορούν, κυρίως, τις κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης που μειώνουν την επιπολής αγγειοδιαστολή των φλεβών και αυξάνουν την φλεβική ροή και επαναφορά. Αυξάνουν, ακόμη, τη γραμμική ταχύτητα της φλεβικής ροής, μειώνουν τη διαστολή του φλεβικού αγγειακού τείχους και βελτιώνουν τη βαλβιδική λειτουργία [29]. Οι περισσότερες μελέτες περιλαμβάνουν τις κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης χωρίς να υπάρχει διαφορά στην

αποτελεσματικότητα όσον αφορά τα μοντέλα που φτάνουν να εφαρμάζουν άνω ή κάτω του γόνατος. Η αποτελεσματικότητά τους, βέβαια, αυξάνεται όταν συνδυάζονται με φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη. Συστήνονται, αυτές οι κάλτσες, σε παιδιά άνω των 40 κιλών και πρέπει να εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας έως την πλήρη κινητοποίηση [58]. Στα μειονεκτήματά τους περιλαμβάνονται το μέγεθος, αφού είναι διαθέσιμες σε συγκεκριμένα μεγέθη. Οι μετρήσεις παίρνονται από το μηρό, τη γαστροκνημία, τον αστράγαλο και τον άκρο πόδα. Επομένως, είναι αδύνατο να βρεθεί ένα ηλικιακό όριο για την εφαρμογή τους, αν και είναι εύκολα αντιληπτό ότι είναι κατάλληλες για μεγαλύτερους ή έφηβους ασθενείς. Αν δε φορεθούν σωστά ή είναι φθαρμένες μπορεί να προκαλέσουν φαινόμενο Τουρνικέ (Tourniquet effect), αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ΦΘΕ[66,67]. Το άνω μέρος δε θα πρέπει να τυλίγεται προς τα κάτω, που είναι πιο πιθανό να συμβεί με τις κάλτσες που φτάνουν ως τους μηρούς.[68]. Ακόμη, θα πρέπει να αφαιρούνται καθημερινά για λόγους υγιεινής αλλά και επισκόπησης του δέρματος. Αντενδείξεις αποτελούν το οίδημα στην περιοχή καθώς και το πνευμονικό οίδημα, σοβαρή περιφερική αγγειοπάθεια ή νευροπάθεια. Καταστάσεις που μπορεί να επιδεινωθούν με τη χρήση τους όπως, δερματίτιδα, μοσχεύματα ή πτωχή βιωσιμότητα του ιστού ή τραύμα στην περιοχή, καθώς και σημαντική δυσμορφία του κάτω άκρου.

Οι μπότες συμπίεσης είναι διαθέσιμες μόνο για μέγεθος γαστροκνημίας με περίμετρο μεγαλύτερη των 43 cm. Αντενδείξεις τους αποτελούν η μη σωστή εφαρμογή, η γνωστή εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η φλεβίτιδα, ισχαιμική νόσος ή οποιαδήποτε τοπική κατάσταση όπως μοσχεύματα δέρματος, τραύμα ή δερματίτιδα [69]. Όπως είναι λογικό τα ίδια μειονεκτήματα και αδυναμίες εφαρμογής αφορούν και τις κάλτσες διαβαθμισμένης πίεσης.

Ο συνδυασμός μηχανικής και φαρμακολογικής θρομβοπροφύλαξης μειώνει το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης ΕΒΘ σε σχέση με την εφαρμογή μίας εκ των δύο μόνο.[72-74]

4.4.ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Με βάση τα παραπάνω διαμορφώνεται ένας πληθυσμός ο οποίος χρήζει θρομβοπροφύλαξης ή/και αντιθρομβωτικής αγωγής. Πριν την έναρξη αγωγής, ιδίως, στην περίπτωση της θρομβοπροφύλαξης, είναι σημαντικό να υπολογιστεί η αναλογία μεταξύ κινδύνου και οφέλους. Δύο

παράγοντες πρέπει να ληφθούν, κυρίως, υπόψιν: 1) ο κίνδυνος αιμορραγίας και 2) η θνητότητα που σχετίζεται με την εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση, την πνευμονική εμβολή και το μεταθρομβωτικό σύνδρομο. Ακόμη, η αποτελεσματικότητα της προφυλακτικής αγωγής πρέπει επίσης να αξιολογηθεί. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΦΘΕ είναι σωστό να αξιολογείται κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, πριν τη χειρουργική επέμβαση και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας [46].

Είναι πιο δύσκολο να αξιολογηθεί η επίπτωση της παχυσαρκίας και του καπνίσματος όσον αφορά την εμφάνιση θρόμβωσης. Βάσει, όμως, της κλινικής εμπειρίας φαίνεται ότι το κάπνισμα στους εφήβους από μόνο του δεν είναι αρκετά ισχυρός παράγοντας κινδύνου ώστε να προκαλέσει σημαντικό κίνδυνο. Επομένως, η θρομβοπροφύλαξη σε αυτούς τους ασθενείς θα μετατόπιζε την αναλογία οφέλους-κινδύνου περισσότερο προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ακόμη, είναι σημαντικό να αναφερθούν και οι επιπλοκές από τη θεραπεία της θρόμβωσης. Μείζων αιμορραγία έχει σημειωθεί σε παιδιά τόσο μετά από χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης όσο και υπό θεραπευτική δόση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης. Επίσης, έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις οστεοπόρωσης και θρομβοπενίας επαγόμενης από ηπαρίνη [49]. Όσον αφορά την οστεοπόρωση, όμως, δεν υπάρχουν δεδομένα που να τη συνδέουν με τη χορήγηση προφυλακτικής δόσης ΧΜΒΗ στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Ο κίνδυνος αιμορραγίας δεν είναι αμελητέος. Οι Nowak-Göttl et al. έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μείζονος αιμορραγίας είναι 2,9% και ελάσσονος αιμορραγίας 21% σε ασθενείς που έλαβαν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη ως κύρια θρομβοπροφύλαξη.

Στην πράξη η θρομβοπροφύλαξη δε θα πρέπει να χορηγείται σε προέφηβους ή εφήβους μετά από ένα μεμονωμένο κατάγμα. Στην περίπτωση πολλαπλών καταγμάτων και απουσίας προσωπικών παραγόντων κινδύνου δεν υπάρχουν επίσης επιχειρήματα υπέρ της έναρξης θρομβοπροφύλαξης [7].

4.5.ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ

Παλαιότερα, οι ενδείξεις για προφύλαξη αξιολογούνταν τακτικά με παρακολούθηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων κατά την έναρξη και στη συνέχεια 2 φορές εβδομαδιαίως. Με έλεγχο της δημιουργίας θρόμβου και με την παρακολούθηση του παράγοντα Χα μόνο σε περίπτωση αιμορραγίας.

Μια άλλη μέθοδος αποτελεί η λήψη δείγματος αίματος την πρώτη ή/και τη δεύτερη ημέρα μετά την επέμβαση για τον καθορισμό των επιπέδων του παράγοντα Χα και η μέτρηση των αιμοπεταλίων 4 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση της χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης.

Το συμπέρασμα ήταν ότι ούτε η δόση ούτε τα επίπεδα anti-Χα μπορούσαν να εξασφαλίσουν την επιτυχία του εκάστοτε σχήματος. Επομένως, προτάθηκε η χρήση των anti-Χα επιπέδων με προσοχή ως οδηγός για τον καθορισμό θεραπευτικής δόσης στα παιδιά [69].

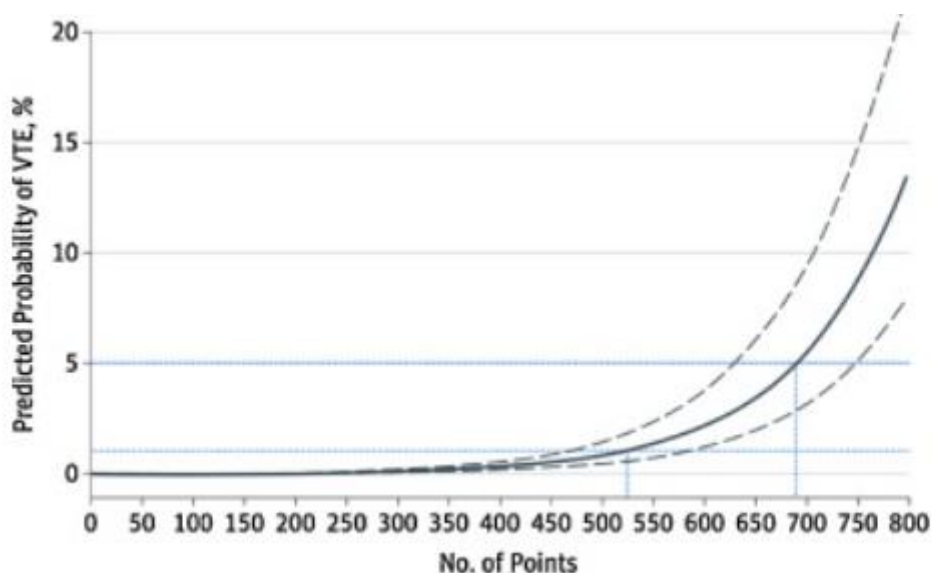
Σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις αν δεν πραγματοποιηθεί κάποια χειρουργική επέμβαση, δε συστήνεται συστηματική παρακολούθηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης ο αριθμός των αιμοπεταλίων καθορίζεται προεγχειρητικά και στις 5 και 15 μέρες μετεγχειρητικά [40].

Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει εμφανίσει προηγούμενο επεισόδιο θρόμβωσης, θα πρέπει να συμπεριληφθεί στην ομάδα θεραπόντων και ένας αιματολόγος. Το ίδιο ισχύει και για ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα, οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνουν ενδοφλέβια ηπαρίνη.

4.6.ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Οι Jackson et al. [55] πρότειναν για τους παιδιατρικούς χειρουργικούς ασθενείς το μοντέλο που βασίζεται στον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης λαμβάνοντας υπόψιν τους συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και την έκταση της χειρουργικής επέμβασης. Χρησιμοποιώντας το σκορ κάθε ασθενή καθόρισαν τρεις κατηγορίες κινδύνου: χαμηλού, μεσαίου και υψηλού, και πρότειναν μέτρα όπως η καλή ενυδάτωση και η πρώιμη κινητοποίηση, τα μηχανικά μέσα και η θεραπεία με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Δύο μοντέλα που υπολογίζουν τον κίνδυνο θρόμβωσης βασισμένα σε σκορ καθορίστηκαν από την ίδια ομάδα χρησιμοποιώντας μελέτες ασθενών-μαρτύρων και την κατάσταση του παιδιού, καθορίζοντας την είτε ως παιδί σε κρίσιμη κατάσταση ή παιδί σε μη κρίσιμη κατάσταση. Στην πρώτη κατηγορία σκορ 15, 7-14 και < 6 συσχετίστηκαν με κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης κατά 8,8%, 1,3% και 0,03% αντίστοιχα. Στη δεύτερη κατηγορία σκορ 8, 7 και < 6 συσχετίστηκαν με κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης 12,5%, 1,1% και 0,1% αντίστοιχα [56]. Ακολουθώντας την ίδια αρχή, οι Reiter et al. [56] πρότειναν ένα σκορ για τα παιδιά που εισήχθησαν στη ΜΕΘ λαμβάνοντας υπόψη 12 γνωστούς παράγοντες θρομβωτικού κινδύνου

που προκύπτουν από τη βιβλιογραφία. Κάθε παράγοντας λάμβανε έναν πόντο. Βρήκαν μια αύξηση κατά 1.57 φορές για εμφάνιση θρόμβωσης για κάθε επιπλέον πόντο για κάθε κατάσταση που συνέβαινε πριν τη νοσηλεία και 2.12 φορές για κάθε παράγοντα που συνέβαινε κατά τη νοσηλεία. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου ήταν η θρομβοφιλία, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα και η ηλικία κάτω του έτους και άνω των 14 ετών. Οι Connolly et al. καθόρισαν ένα άλλο σκορ ειδικά για ασθενείς με τραύμα, το οποίο λαμβάνει υπόψη την κλίμακα Γλασκώβης, την παρουσία κατάγματος στα κάτω άκρα ή την πύελο και τη σοβαρότητα του χειρουργείου. Αυτό το score στη συνέχεια μετατρέπεται σε ένα προγνωστικό εργαλείο κινδύνου που κυμαίνεται από μηδέν έως 14,4% για εν τω βάθει φλεβική φλεβοθρόμβωση [57]. [Σχήμα1][Πίνακας2]



[57]

Σχήμα 1. Προγνωστικό εργαλείο κινδύνου θρόμβωσης του Connolly για παιδιατρικούς ασθενείς με τραύμα

Characteristic	Points	
	Model 3	Model 3I
GCS score		
Mild, 13-15	+0	+0
Moderate, 9-12	+40	+29
Severe, 3-8	+34	+101
Age category, y		
0	+94	+94
1-9	+0	+0
10-12	+78	+78
13-15	+120	+120
16-17	+147	+146
Female sex	+4	+4
Male sex	+0	+0
Intubation	+97	+143
Admission to ICU	+171	+186
Transfusion of blood products	+58	+57
Central venous catheter placement	+61	+61
Pelvic fracture	+33	+32
Lower-extremity fracture	+36	+37
Major surgery	+150	+149
Intubation AND admission to ICU	NA	-51
GCS category moderate AND admission to ICU	NA	+10
GCS category severe AND admission to ICU	NA	-70

Πίνακας 2. Το score του Connelly για τον υπολογισμό της πιθανότητας εμφάνισης θρόμβωσης στους παιδιατρικούς ασθενείς με τραύμα

[57]

Οι Odent et al. πρότειναν ένα σκορ που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση τραύματος ή παιδιατρικού ορθοπεδικού χειρουργείου τόσο για ενδονοσοκομειακούς όσο και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Αυτό το

[27]

σκορ χρησιμοποιεί τους ενδογενείς παράγοντες κινδύνου του ασθενούς, το χειρουργικό πλαίσιο ή το πλαίσιο τραύματος, προσδίδοντας πόντους για κάθε παράγοντα κινδύνου [πίνακας 3]. Αν το σκορ είναι μικρότερο ή ίσο του 3 δεν εφαρμόζονται περαιτέρω μέτρα εκτός από πρώιμη κινητοποίηση και καλή ενυδάτωση. Αν το σκορ είναι μεγαλύτερο ή ίσο του 4, φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να εφαρμοσθεί εφόσον δεν υπάρχει ανεξέλεγκτη ή ενεργή αιμορραγία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο σκορ βασίζεται στη γνώση και εμπειρία ειδικών και δεν έχει επικαιροποιηθεί κλινικά.

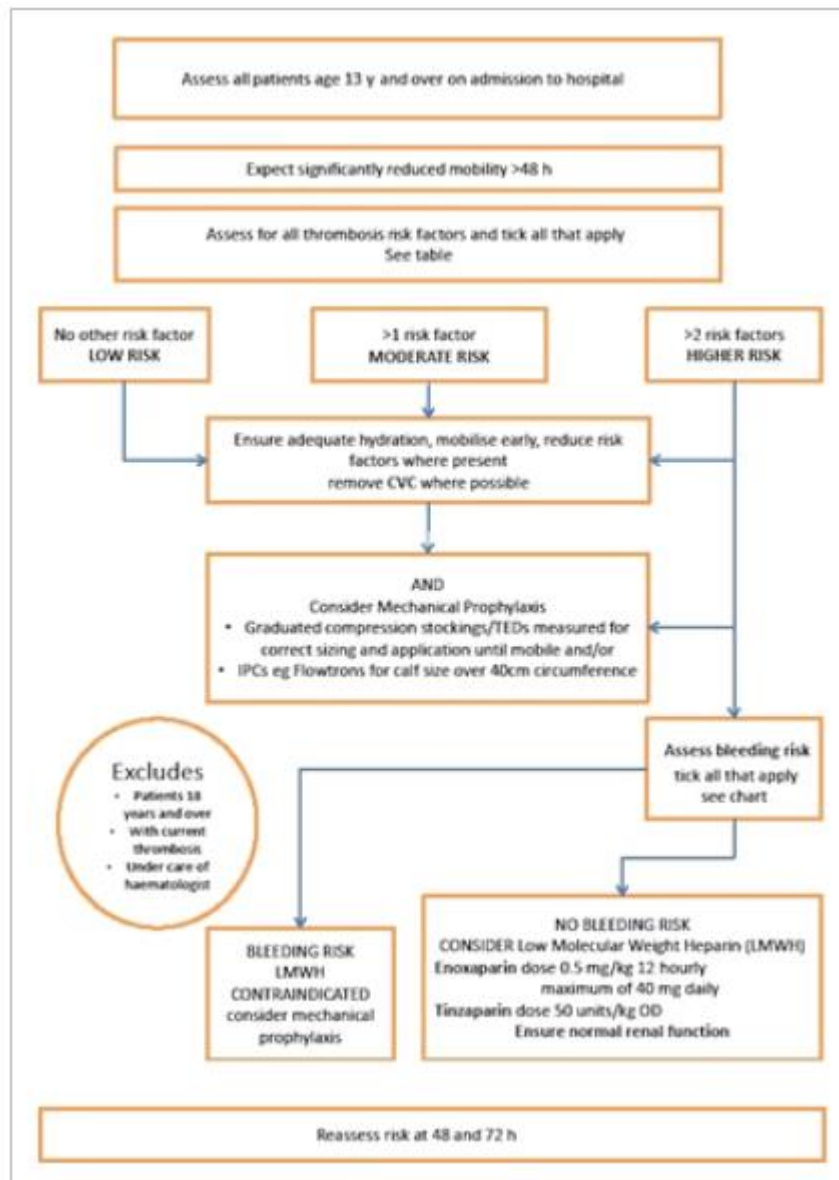
Item	Points assigned
Age ≥ 14 years/Confirmed puberty	1
Personal history of DVT	2
Postoperative immobilization > 3 days or motor disability	2
Biological factors with high risk: Factor II 20210A or V Leiden homozygote; deficit in AT III, Protein C or S; antiphospholipid antibodies	2
Central venous catheter > 24h/PICC line > 24h	2/1 1
Severe sepsis	2
Active cancer	1
Polytrauma/Multiple fractures/Extensive burns	1
Systemic lupus erythematosus	2
Chronic intestinal inflammatory disease/Nephropathy	1
Smoking/Obesity	1/1
Oral contraception/On-going pregnancy	1
Exclusive parenteral nutrition	1
Chemotherapy	1
Total	

Πίνακας 3. Παράγοντες κινδύνου και ενδείξεις θρομβοπροφύλαξης σε παιδιατρικό ορθοπεδικό χειρουργείο.

[7]

Οι Morgan et al. [46] πρότειναν τον παρακάτω αλγόριθμο διαχείρισης σχετικά με την αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης στους εφήβους 13 ετών και άνω [Σχήμα 2 & Πίνακας 4].

Σχήμα 2. Αλγόριθμος διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης σε άτομα >13 ετών.



Πίνακας 4 . Αλγόριθμος διαχείρισης και αξιολόγησης κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης σε άτομα >13 ετών.

RISK ASSESSMENT FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) FOR ADOLESCENTS AGE 13 YEARS +			
Date of admission	PLEASE AFFIX PATIENT LABEL HERE		
Risk assessed by			
Designation			
Signature			
Date			
Review the patient related factors shown on the assessment sheet for thrombosis risk, ticking each and any box that applies. Clinicians may consider further risks apply in addition to those listed.			
Bleeding risk			
Patient related	Tick	Admission Related	Tick
Acquired bleeding disorders (such as acute liver failure)		Neurosurgery, spinal surgery or eye surgery	
Untreated inherited bleeding disorders (such as haemophilia and von Willebrand's disease)		Neurosurgery, spinal surgery or eye surgery	
Concurrent use of anticoagulants known to increase the risk of bleeding (such as warfarin with INR >2)		Lumbar puncture/epidural/spinal anaesthesia expected within the next 12 hours	
Thrombocytopenia		Lumbar puncture/epidural/spinal anaesthesia within the previous 4 hours	
Uncontrolled systolic hypertension (>230/120 mmHg)		Active bleeding	
Thrombosis Risk			
Patient related	Tick	Admission Related	Tick
Central venous Catheter		Significantly reduced mobility for 3 days or more	
Active cancer or cancer treatment		Severe Trauma with ISS score >9	
Dehydration		Spinal cord injury with paralysis	
Known thrombophilias		Total anaesthetic + surgical time > 90 minutes	
Obesity (BMI> 30kg/m ²)		Acute severe sepsis	
One or more significant medical comorbidities (e.g. congenital or low output heart disease, sickle cell disease, metabolic or inflammatory conditions)		Surgery involving pelvis or lower limb with a total anaesthetic + surgical time > 60 minutes	
Personal history of VTE first-degree relative with a history of VTE age <40 years		Critical care admission intubated and ventilated	
Use of oestrogen-containing contraceptive therapy		Severe burns	
Pregnancy or < 6 weeks post partum (see NICE guidance for specific risk factors)			
If an increased risk of bleeding is documented on the risk assessment – thromboprophylaxis with LMWH is relatively contraindicated			
Prescribe the appropriate intervention if required and complete all the prescription chart documentation			
Outcome (tick any that apply)			
No Thromboprophylaxis			
Mechanical Thromboprophylaxis			
LMWH			
Completed by :			
Date :			

Σε εφήβους που εκτιμάται ότι θα κινητοποιηθούν μετά από 48 ώρες, συνιστάται επαρκής ενυδάτωση, άμεση κινητοποίηση και μείωση επίκτητων παραγόντων κινδύνου, όπως η αφαίρεση κεντρικών φλεβικών καθετήρων, όταν αυτοί δεν είναι πλέον απαραίτητοι. Επιπλέον, σε εφήβους χωρίς παράγοντες ή με ένα παράγοντα κινδύνου θα μπορούσε να γίνει χρήση μηχανικής θρομβοπροφύλαξης. Σε εφήβους με 2 ή και παραπάνω παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να συνεκτιμάται και ο αιμορραγικός κίνδυνος για να ληφθεί απόφαση για θρομβοπροφύλαξη. Οι Padhye et al. ανέπτυξαν έναν αλγόριθμο περιεγχειρητικής θρομβοπροφύλαξης ειδικά για τους παιδιατρικούς ορθοπαιδικούς ασθενείς. Σε αυτό τον αλγόριθμο η ηλικία >14 ετών προσμετράται ως

παράγοντας κινδύνου. Οι ασθενείς με ως 2 παράγοντες κινδύνου, θεωρούνται χαμηλού κινδύνου και κρίνεται σημαντική η έγκαιρη κινητοποίησή τους και οι παθητικού τύπου ασκήσεις. Η μηχανική προφύλαξη συνιστάται σε ασθενείς με τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με θετικό ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό, σοβαρή θρομβοφιλία ή παραπάνω από 4 παράγοντες κινδύνου, καλό είναι να αξιολογούνται από αιματολόγο σχετικά με την ανάγκη φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης [Πίνακας 5].

Πίνακας 5. Κατευθυντήριες οδηγίες σε παιδιατρικούς χειρουργικούς και ορθοπαιδικούς ασθενείς.

Guidelines for thromboprophylaxis in general surgery and orthopaedic pediatric patients

Guideline	Target population	Risk categories	Criteria	Interventions	Risk factors
Morgan et al[12]	Pediatric surgical patients of ≥13 years with expected reduced mobility >48 h	Low	No other risk factor	Adequate hydration Early mobilization Reduce risk factors Consider mechanical prophylaxis	CVC Active cancer Dehydration Thrombophilia BMI ≥ 30 One medical comorbidity
		Moderate	>1 risk factor	Adequate hydration Early mobilization Reduce risk factors Consider mechanical prophylaxis	Personal history of VTE, first-degree relative with VTE <40 years Estrogen Pregnancy Severe trauma ISS >9
		High	>2 risk factors	Adequate hydration Early mobilization Reduce risk factors Consider mechanical prophylaxis If no bleeding risk: consider LMWH	Spinal cord injury with paralysis Anesthetic time >90 minutes Sepsis Pelvis/lower limb surgery with anesthetic time >60 minutes ICU stay Severe burns
Padhye et al[16]	Pediatric orthopaedic surgical patient	Low	0-2 risk factors	Early ambulation PROM	CVC Age ≥ 14 years BMI ≥ 30
		Moderate	3 risk factors	Early ambulation PROM Mechanical prophylaxis	Active cancer Active inflammatory disease Limited mobility >48 h Cardiovascular flow anomalies
		High	4 or more risk factors Personal or first-degree relative with history of VTE/severe thrombophilia	Consult hematology Early ambulation PROM Mechanical prophylaxis If no bleeding risk: consider LMWH	Estrogen ICU stay Pregnancy Dehydration Surgery >120 minutes Complicated/repeat surgery Major trauma Severe infection Smoking Metabolic conditions

Οι MacNevin et al. έδειξαν ότι ένας αλγόριθμος- εργαλείο για τη διαλογή ασθενών μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη μείωση χρήσης θρομβοπροφύλαξης κατά 47,9%. Αυτή η μείωση μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο, οικονομικό, στην περίθαλψη και στο κόστος φαρμάκων μειώνοντας τον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται αντιπηκτικά φάρμακα όπως διαγράφεται από πολυάριθμες μελέτες που αναλύουν τον οικονομικό αντίκτυπο της θρομβοπροφύλαξης . Ένα τέτοιο εργαλείο μπορεί επίσης να βελτιώσει την εμπειρία του ασθενή, καθώς μπορεί να εξαλείψει τυχόν ενόχληση και δυνητικά αιμορραγικές επιπλοκές για τους ασθενείς που μπορούν να αποφύγουν τη θρομβοπροφύλαξη[77].

4.7.ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΩΝ ΟΡΘΟΠΕΔΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Από 14.776 ασθενείς, 15 ασθενείς (0,10%) εμφάνισαν μετεγχειρητική θρόμβωση. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση εμφανίστηκε σε 13 ασθενείς (0,09%) και πνευμονική εμβολή αναπτύχθηκε σε 2 ασθενείς (0,01%). Η διαδικασία με το υψηλότερο ποσοστό θρόμβωσης ήταν η χειρουργική επέμβαση για λοίμωξη (1,2%). Οι παράγοντες ασθενών που σχετίστηκαν με την ανάπτυξη της περιελάμβαναν υπονατριαιμία ($P = 0,003$), μη φυσιολογικό χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης ($P = 0,046$), αυξημένα επίπεδα ασπαρτικής τρανσαμινάσης ($P = 0,004$) και γαστρεντερικές ($P = 0,011$), νεφρικές ($P = 0,016$), και αιματολογικές ($P = 0,019$) διαταραχές. Σχεδόν τα μισά περιστατικά (46,2%) εμφανίστηκαν μετά το εξιτήριο. Οι επιπλοκές που σχετίστηκαν με θρόμβωση περιελάμβαναν παρατεταμένη νοσηλεία ($P < 0,001$), πνευμονία ($P < 0,001$), μη προγραμματισμένη διασωλήνωση ($P = 0,003$), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος ($P = 0,003$) και λοίμωξη του αίματος που σχετίζεται με την κεντρική γραμμή ($P < 0,001$). Οι περισσότερες από τις μετεγχειρητικές επιπλοκές (66,7%) εμφανίστηκαν πριν από τη διάγνωση της θρόμβωσης και κανένας ασθενής δεν πέθανε.[42]

Οι Latalski et al. ανέλυσαν μια ομάδα 35 παιδιών, 22 κορίτσια και 13 αγόρια ηλικίας 11 έως 18 ετών με μέση ηλικία τα 15,4 έτη, τα οποία υπεβλήθησαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις στο τμήμα παιδιατρικής ορθοπεδικής και στο τμήμα τραυματολογίας και επείγουσας ιατρικής της ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου του Lublin και στα οποία χορηγήθηκε χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Μεταξύ αυτών, 33 ασθενείς έλαβαν προφύλαξη με ηπαρίνη για μέσο διάστημα 7 ημερών μέχρι την πλήρη κινητοποίηση τους. Δύο παιδιά με επείσodio εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης σε πρώιμο στάδιο έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων για 4 και 5 εβδομάδες. Τα αντίστοιχα δεδομένα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Η χρήση ΧΜΒΗ σε ασθενείς του Τμήματος Παιδιατρικής Ορθοπεδικής και του Τμήματος Τραυματολογίας και Επείγουσας Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Λιούμπλιν			
	Rodzaj operacji Type of procedure	Liczba Number	%
Krótkotrwała profilaktyka 5-12 dni Short-term prophylaxis 5-12 days	Korekcja operacyjna deformacji kręgosłupa Surgical correction of spine deformity	30	85.7%
	Osteotomie korekcyjne kości udowej Corrective osteotomy of femoral bone	2	6.06%
	Osteotomie korekcyjne kości piszczelowej Corrective osteotomy of tibial bone	1	3.03%
Długotrwała stosowanie 4-5 tyg Long-term prophylaxis 4-5 weeks	Repozycja i stabilizacja złamanej kości udowej Reduction and fixation of femoral bone fracture	1	3.03%
	Długotrwałe unieruchomienie po dystorsji stawu skokowego Long-term immobilization after ankle joint distortion	1	3.03%

Χορηγήθηκε ίδιου είδους χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη σε όλους τους ασθενείς, υποδόρια, μία φορά την ημέρα. Για προφύλαξη, η δόση που χορηγήθηκε ήταν 3000 UI/ml anti-Xa παράγοντα ή 50-100 UI/kg βάρους σώματος του ασθενούς. Η ναδροπαρίνη χορηγούνταν σε θεραπευτική δόση, σε περίπτωση θρόμβωσης, 2 φορές την ημέρα σε δοσολογία 100 U/kg anti-Xa παράγοντα. Λόγω του σύντομου χρονικού διαστήματος χορήγησης, η συγκέντρωση του anti-Xa παράγοντα δεν καθορίστηκε. Η διάγνωση της εν τω βάθει θρόμβωσης και η αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση υπερήχου Doppler.

Δεν παρατηρήθηκε κανένα επεισόδιο θρόμβωσης στους ασθενείς που έλαβαν προφυλακτική δόση ηπαρίνης και στους ασθενείς με θρόμβωση σε πρώιμο στάδιο, οι κλινικές εκδηλώσεις υποχώρησαν και πραγματοποιήθηκε επανασηραγγοποίηση του θρομβομένου αγγείου μέσα σε 4 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας. Κανένας από τους ασθενείς της μελέτης δεν παρουσίασε παρενέργειες [49].

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των μελών της Παιδιατρικής Ορθοπαιδικής Ένωσης Βορείου Αμερικής έδειξε ότι στην πράξη τα μέλη λάμβαναν μέτρα μηχανικής θρομβοπροφύλαξης στα παιδιά περιστασιακά. Η μηχανική προφύλαξη ξεκινούσε συνήθως από τη χειρουργική αίθουσα ή μέσα στις πρώτες εικοσιτέσσερις ώρες μετεγχειρητικά (49% και 32% των περιπτώσεων αντίστοιχα). Σχεδόν τα μισά μέλη που απάντησαν δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ φαρμακολογική θρομβοπροφύλαξη στα παιδιά και συνήθως όταν αυτή χρησιμοποιούνταν, η έναρξη της πραγματοποιούνταν εικοσιτέσσερις ώρες μετεγχειρητικά. Αν και κάποια μέλη απάντησαν ότι χρησιμοποιούσαν πολλαπλές φαρμακολογικές ουσίες για θρομβοπροφύλαξη, ανάλογα με την κλινική περίπτωση, πιο συχνά επέλεγαν χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (61%), ακολουθούμενη από την ασπιρίνη (29%) και τα από του στόματος αντιπηκτικά (5%). Η πλειοψηφία των μελών που απάντησε, δήλωσε τη διακοπή χορήγησης χημειοπροφύλαξης μόλις ο ασθενής κατάφερε να κινητοποιηθεί πλήρως (80%) ή όταν το παιδί πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο (19%). Συνολικά, το 83% όσων μελών απάντησαν στην έρευνα είχε χρησιμοποιήσει κάποια μορφή θρομβοπροφύλαξης, μηχανική ή/και φαρμακευτική σε παιδί, τουλάχιστον μία φορά κατά την κλινική τους εμπειρία ως ειδικοί.

Σχεδόν όλοι όσοι απάντησαν θεωρούσαν ότι ο κίνδυνος εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στα παιδιά, με βάση την κλινική τους εμπειρία ήταν πολύ απίθανος (33%) ή εξαιρετικά απίθανος (64%). Ακόμη, ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής στα παιδιά θεωρούνταν πολύ απίθανος κατά 18% ή εξαιρετικά απίθανος κατά 80%. Ο παράγοντας που θεωρήθηκε να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης ήταν το ιστορικό πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης στον ίδιο ασθενή κατά 93% και 89% αντίστοιχα. Αντίθετα, παράγοντες όπως το χειρουργείο σπονδυλικής στήλης ή κάτω άκρου, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, θεωρήθηκαν εξαιρετικά σημαντικοί από λιγότερο από 5% όσων απάντησαν στην έρευνα [50].

Οι Dix et al. μελέτησαν 131 θεραπευτικά και 31 προφυλακτικά σχήματα ΧΜΒΗ σε ασθενείς με ηλικία 1 ημέρας – 18 ετών, όπου 30% των ασθενών καθ'όλη τη διάρκεια λήψης θεραπείας είχαν επίπεδα anti-Χα εντός στόχου, το 65% είχε επίπεδα anti-Χα το 70% του χρόνου λήψης. Μόνο το 50% των ασθενών κατάφερε να φτάσει αυτά τα επίπεδα από την πρώτη ημέρα. Κατά τη μελέτη δεν παρατηρήθηκαν μείζονες αιμορραγίες, παρά μονο περιγράφηκαν δύο περιστατικά ελάσσονος αιμορραγίας στην περιοχή του Insuflon™ στην ομάδα που λάμβανε προφυλακτικό σχήμα [51].

5.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση αποτελεί σπάνιο φαινόμενο στον παιδιατρικό πληθυσμό, καθώς εμφανίζεται σε ποσοστό 0,01 – 0,2% σε νοσηλευόμενους ασθενείς [2] . Συχνά η εν τω βάθει θρόμβωση δε συμπεριλαμβάνεται στις πιθανές επιπλοκές που μπορεί να εμφανίσει ένας παιδιατρικός ασθενής και πολλοί από τους ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί.[5] Ακόμη, θεωρείται πιθανό ότι ελάσσονος σημασίας πνευμονική εμβολή μπορεί να είναι πιο συχνή στα παιδιά από ό,τι πιστεύεται [35] .

Θρομβοπροφύλαξη χρησιμοποιείται ευρέως σε ορθοπεδικούς ασθενείς και τραυματίες. Απόλυτες ενδείξεις αποτελούν η αρθροπλαστική, η ακινητοποίηση, οι οστεοτομίες και οι επεμβάσεις επιμήκυνσης οστού [49].

Παρά τη θρομβοπροφύλαξη, διαταραχή στη φλεβική ροή και ασυμπτωματική θρόμβωση μπορεί να παρατηρηθεί [49]. Αλλά το κύριο πρόβλημα προκύπτει όταν πρόκειται για εφήβους και παιδιά που δεν συμπεριλαμβάνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες από το American College of Chest Physicians που αφορούν στη φλεβοθρόμβωση, συστήνουν ενάντια στη χρήση φαρμακευτικής θρομβοπροφύλαξης μετά από αρθροσκόπηση γονάτου σε ασθενείς χωρίς ατομικό ιστορικό φλεβοθρόμβωσης [2].

Εκτός από αρθροπλαστική και άλλες επεμβάσεις πραγματοποιούνται συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος για θρόμβωση σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μην είναι πολύ υψηλός αλλά η πιθανότητα αυτής της επιπλοκής πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας.

Ακόμη, ο ορισμός του ενήλικα είναι ακόμα πιο δύσκολος όπως φαίνεται καθώς το ηλικιακό όριο δεν είναι το πλήρως κατάλληλο. Πολλές φορές χρησιμοποιούνται τα τριτογενή χαρακτηριστικά του φύλου για την αξιολόγηση της ωριμότητας του ασθενούς. Υπάρχουν αναφορές, όμως, που δίνουν έμφαση στην αναγκαιότητα της θρομβοπροφύλαξης στα παιδιά . Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ακόμη και τα παιδιά πολυτραυματίες πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη χωρίς να είναι σαφείς οι οδηγίες όσον αφορά τη δοσολογία [49].

Όσον αφορά τα παιδιατρικά χειρουργεία σπονδυλικής στήλης, ασθενείς με συγγενή ή συνδρομική σκολίωση ή οσφυϊκά κατάγματα βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με τη θρόμβωση σε σχέση με άλλους ασθενείς που υπόκειται σε χειρουργεία σπονδυλικής στήλης [59]. Οι χειρουργικές επεμβάσεις που αφορούν τη σπονδυλική στήλη στα παιδιά απαρτίζονται, κυρίως, από εκλεκτικά χειρουργεία που αποσκοπούν στη διόρθωση σκολίωσης [46].

Δεν υπάρχουν σαφείς αναφορές σχετικά με τον θρομβωτικό κίνδυνο για τους εφήβους που υπόκειται σε ορθοπεδικά χειρουργεία και ειδικότερα για όσους φέρουν ανεπάρκεια του παράγοντα V.

Υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν έχουν συμπεριλάβει εργαστηριακές τιμές προεγχειρητικά, γαστρεντερολογικά , πνευμονολογικά , καρδιαγγειακά ή νεφρολογικά νοσήματα ως παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, αν και πολλοί από αυτούς έχουν ταυτοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης στα παιδιά [4,19,

60,61,62]. Επίσης, διαδικασίες ή διαγνώσεις που σχετίζονται με τραύμα, λοίμωξη, διαταραχές της πήξης ή κακοήθεια έχουν αποκλειστεί όπως και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν μετά την ημέρα εισαγωγής.

Υπάρχει ακόμη έλλειψη όσον αφορά εκτεταμένες μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης στους παιδιατρικούς ασθενείς. Αυτή τη στιγμή εφαρμόζονται οι στρατηγικές αντιθρομβωτικής αγωγής και οι κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν αναπτυχθεί στους ενήλικες [49].

Οι διαφορές της φαρμακοκινητικής της ηπαρίνης στα παιδιά και η επίδρασή της στο μη ώριμο τους αιμοστατικό σύστημα θα πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψιν. Μέχρι στιγμής ελάχιστες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης στα παιδιά. Φυσικά, οι χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες υπερτερούν έναντι της μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης και αυτό γιατί χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και πιο εξειδικευμένο μηχανισμό δράσης οδηγώντας σε μικρότερο κίνδυνο αιμορραγίας και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με το μεταβολισμό των οστών.

Μακροπρόθεσμα, επίσης, μπορεί να χορηγηθούν και στο σπίτι. Η χορήγηση, όμως, χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης μπορεί να συσχετιστεί με τρεις σημαντικές επιπλοκές: αρχικά την αιμορραγία, έπειτα την επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία και οστεοπενία. Σπάνιες επιπλοκές της θεραπείας περιλαμβάνουν τη νέκρωση του δέρματος, την αλωπεκία και τον υπεραλδοστερονισμό [49]. Καμία από αυτές τις παρενέργειες δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς που περιγράφονται στην υπάρχουσα βιβλιογραφία.

Ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοπενίας επαγωμένης από ηπαρίνη (HIT- Heparin Induced Thrombocytopenia), δευτερογενώς από την παραγωγή αντισωμάτων έναντι του συμπλέγματος ηπαρίνης-αιμοπεταλίων και του παράγοντα IV είναι χαμηλός στα παιδιά, ειδικά με τις χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Η πιθανότητα της HIT, θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί περισσότερο από 40%, στην περίπτωση σοβαρής HIT περισσότερο από 50%, σε 5 ή περισσότερες ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση. Αυτό συνήθως συμβαίνει κατά τη διάρκεια χορήγησης θεραπευτικής δόσης μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης για θρόμβωση και είναι πολύ σπάνια επιπλοκή όταν χορηγούνται χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες. Η κατάσταση αυτή εμφανίζεται λόγω της παραγωγής αντισωμάτων ως απάντηση στο

σύμπλεγμα ηπαρίνη- αιμοπετάλιο. Η ήπιας μορφής HIT παρουσιάζεται ως μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και μπορεί να είναι και ασυμπτωματική. Είναι πιθανότερο να εμφανιστεί HIT με τη χορήγηση θεραπευτικής παρά προφυλακτικής δόσης ηπαρίνης. Παράλληλα, η επίπτωση της HIT φαίνεται να είναι χαμηλότερη στα παιδιά σε σχέση με τους ενήλικες, καθώς και λιγότερη συχνή με τις ΗΧΜΒ σε σχέση με τη μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη [64,65].

Το γεγονός ότι μπορεί να χορηγηθούν οι ΧΜΒΗ στο σπίτι φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά συμμόρφωσης του ασθενούς με τη θεραπεία και τους προσδίδει σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της κλασσικής ηπαρίνης [49].

Η διάρκεια θρομβοπροφύλαξης στον παιδιατρικό πληθυσμό ακολουθεί τις οδηγίες που έχουν θεσπιστεί για τους ενήλικες, αφού δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για αυτό τον πληθυσμό. Σε περιπτώσεις που παραμένουν οι παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση, όπως σε συγκεκριμένες σοβαρές θρομβοφιλίες, το άτομο μπορεί να λαμβάνει θρομβοπροφύλαξη για όλη την υπόλοιπη ζωή του λαμβάνοντας υπόψιν και τον αιμορραγικό κίνδυνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις βέβαια είναι σημαντική η αρωγή ενός αιματολόγου ή παιδοαιματολόγου.

Δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών

Προφύλαξη προτείνεται για ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως εφήβους που θα υποβληθούν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση που δε θα τους επιτρέψει την άμεση κινητοποίηση, αλλά λόγω της σπάνιας επίπτωσης ΕΒΦ στα παιδιά και των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη φαρμακευτική, κυρίως, θρομβοπροφύλαξη (π.χ. αιμορραγία), είναι αναγκαία η περαιτέρω διευκρίνιση της συσχέτισης των παραγόντων κινδύνου με την επίπτωση της ΕΒΦ στον παιδιατρικό πληθυσμό και της στατιστικής σχέσης με τη θνητότητα και τη θνησιμότητα που προκύπτει. [7,10] Η έγκαιρη και σωστή αναγνώριση των παιδιατρικών ασθενών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΕΒΦ θα συμβάλλει καθοριστικά στη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών για την εφαρμογή θρομβοπροφύλαξης. Ειδικά εφόσον αυτή φαίνεται να εφαρμόζεται στην πλειοψηφία του ενήλικου πληθυσμού σε αντίστοιχες περιπτώσεις.

Υπάρχουν βάσεις δεδομένων που αφορούν περιστατικά θρόμβωσης στον παιδιατρικό πληθυσμό. Δεν είναι δυνατό, όμως, να χρησιμοποιηθούν αναδρομικά για να επικυρώσουν κάποιο προοπτικό εργαλείο για την πρόβλεψη εμφάνισης ΕΒΦ. Και αυτό διότι αυτές οι

βάσεις δεδομένων παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Ακόμη, είναι πιθανό να υπάρχουν περιπτώσεις ΕΒΦ οι οποίες δε δηλώθηκαν, καθώς και να περιλαμβάνονται μόνο τα περιστατικά που εμφάνισαν συμπτώματα [34,75].

Η χαμηλή επίπτωση θρόμβωσης στα παιδιά, η ετερογένεια των κλινικών μελετών, η πολυπλοκότητα των παραγόντων κινδύνου και η μεταβλητότητα που σχετίζεται με την ηλικία δυσκολεύουν τη δημιουργία κανόνων για την χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε αυτό τον πληθυσμό.

Παρόλο που πολλοί παράγοντες πρέπει να ληφθούν υπόψη όταν αξιολογείται ο θρομβωτικός κίνδυνος, φαίνεται λογικό μετά την ανάλυση αυτών των μελετών να χρησιμοποιηθεί το δέκατο τρίτο έτος ηλικίας ως το κατώφλι για την αξιολόγηση του θρομβωτικού κινδύνου. Καθώς σε αυτή την ηλικία ο βασικός κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά στα παιδιά και στη συνέχεια φτάνει το ίδιο επίπεδο με τους ενήλικες στην ηλικία των 16 ετών.

Εκτός από την ηλικία, η παρουσία κληρονομικών αιματολογικών διαταραχών, το μείζον τραύμα, η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων και η κακοήθεια αποτελούν μείζονες παράγοντες κινδύνου. Πολλοί άλλοι παράγοντες κινδύνου έχουν μελετηθεί χωρίς να έχουν γίνει κοινά αποδεκτοί. Συγχρόνως, οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να δρουν αθροιστικά και δυναμικά ενεργοποιώντας ο ένας τον άλλον. Παράγοντες όπως η περιορισμένη κινητικότητα για πάνω από 48 ώρες και ένα επιπλεγμένο χειρουργείο ή πολλαπλές χειρουργικές επεμβάσεις επαναλαμβανόμενες ταυτοποιήθηκαν ως παράγοντες με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τη θρομβοπροφύλαξη [46,61].

Είναι πιθανό παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση θρόμβωσης που δεν είναι τόσο συχνοί αλλά οι οποίοι συμβάλλουν καθοριστικά στην εμφάνιση θρόμβωσης να μην έχουν αναλυθεί αρκετά σε μελέτες λόγω της σπανιότητας εμφάνισής τους. Η παρουσία ενός ή περισσότερων παραγόντων που αυξάνουν τον θρομβωτικό κίνδυνο αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στην επίπτωση θρόμβωσης στα παιδιά. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου ταυτοποιήθηκαν σε αναδρομικές μελέτες, μεγάλες μελέτες κοόρτης νοσηλευομένων ή χειρουργημένων ασθενών και μελετώντας παιδιά που υπέστησαν θρόμβωση. Αλλά ένας από τους παράγοντες που περιορίζει αυτές τις μελέτες είναι ότι δεν ταυτοποιήθηκε ποτέ αν στα παιδιά δόθηκε θρομβοπροφύλαξη.

Ένας σημαντικός αριθμός παιδιατρικών ασθενών είναι έφηβοι που υπόκεινται σε χρονοβόρες επεμβάσεις όπως ορθοπεδικά επανορθωτικά χειρουργεία. Λόγω του αυξημένου κινδύνου θρόμβωσης σε αυτούς τους ασθενείς εξαιτίας της παρατεταμένης περιόδου κλινοστατισμού και της αυξημένης επίπτωσης της παχυσαρκίας καθώς και λόγω της πιθανότητας αυτοί οι ασθενείς να καπνίζουν ή να λαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια, οι Jackson et al. προσπάθησαν να δημιουργήσουν κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης για αυτή την ομάδα ασθενών. Ένα άρθρο των Dakin and Yentis [76] επεσήμανε τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν κατά τη δημιουργία μιας τέτοιας στρατηγικής τα οποία περιλαμβάνουν: 1) την αναγνώριση του προβλήματος, 2) τη συλλογή της κατάλληλης και σχετικής πληροφορίας, 3) την ταυτοποίηση των ασθενών σε κίνδυνο, 4) τη δημιουργία ενός πρωτοκόλλου, 5) την εκπαίδευση του προσωπικού και των ασθενών και τη δημοσίευση του πρωτοκόλλου.

Αρχικά συλλέχθηκαν πληροφορίες από τις φαρμακευτικές εταιρείες που παράγουν αντιθρομβωτικούς παράγοντες και έπειτα έγινε έρευνα της βιβλιογραφίας καθώς και επικοινωνία με διάφορα ιδρύματα στο Ηνωμένο Βασίλειο και το εξωτερικό για την αναζήτηση τυχόν κατευθυντήριων οδηγιών. Επίσης, αξιολογήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες θρομβοπροφύλαξης που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες.

Το πιο δύσκολο κομμάτι δημιουργίας κατευθυντήριων οδηγιών φαίνεται ότι είναι η ταυτοποίηση των ασθενών που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο και αυτό διότι υπάρχουν πολυάριθμοι παράγοντες κινδύνου εμφάνισης θρόμβωσης, χωρίς όμως η σοβαρότητα του καθένα από αυτούς να είναι γνωστή. Υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που έχουν σημαντικά διαφορετική συχνότητα και η σημασία τους μπορεί να διαφέρει όταν βρίσκονται σε συνδυασμό με κάποιον άλλο παράγοντα. Επίσης το γεγονός ότι ο παιδιατρικός πληθυσμός περιλαμβάνει από νεογνά μέχρι και εφήβους κάνει πιο πολύπλοκη τη διαδικασία λόγω της διαφορετικής φυσιολογίας που ισχύει για κάθε ηλικία.

Επίσης στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι στο 12,4-28% των περιπτώσεων θρόμβωσης ο αιτιολογικός παράγοντας είναι μοναδικός. Αυτό, όμως, μπορεί να σημαίνει ότι πολλοί άλλοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να συνυπήρχαν υποβαθμίστηκαν σε σχέση με αυτόν που θεωρήθηκε ο κύριος.

Τα μοντέλα αξιολόγησης που δημιουργήθηκαν με βάση τη βιβλιογραφική ανασκόπηση και την προσωπική εμπειρία δεν έχουν επικαιροποιηθεί

κλινικά. Είναι σχεδιασμένα για να χρησιμοποιηθούν σε ένα γενικό παιδιατρικό νοσοκομείο και κυρίως για ασθενείς που θα υποβληθούν σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις.

Οι μη επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίπτωση της θρόμβωσης στα παιδιά όσον αφορά ορθοπεδικές πρακτικές καθώς και η σπανιότητα δεδομένων σχετικά με την εμπειρία, τις συμπεριφορές και τις πρακτικές όσον αφορά τη θρομβοπροφύλαξη σε παιδιατρικούς ορθοπαιδικούς ασθενείς αποτελούν ανασταλτικούς παράγοντες για την περαιτέρω μελέτη και έρευνα πάνω στο συγκεκριμένο θέμα. Παρόλο που έχουν καθιερωθεί οι κατευθυντήριες οδηγίες για θρομβοπροφύλαξη σε ενήλικες που υπόκεινται σε ορθοπαιδικά χειρουργεία, όπως αρθροπλαστική ισχίου και γόνατος [78], αντίστοιχα σαφείς συστάσεις κοινής αποδοχής σχετικά με τις ενδείξεις και τις μεθόδους θρομβοπροφύλαξης στα παιδιά με μυοσκελετικές διαταραχές που χρήζουν ορθοπαιδικής επέμβασης δεν υπάρχουν. Έχει υπάρξει μια πρόσφατη προσπάθεια δημιουργίας κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη σε παιδιά [79, 80, 81], αλλά οι ενδείξεις θρομβοπροφύλαξης στα παιδιά διαφέρουν μεταξύ ιδρυμάτων και βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην εμπειρία και την προσωπική γνώμη, παρά σε ισχυρά θεμελιωμένα τεκμήρια [82, 83]. Ελάχιστες κλινικές ακολουθούν κάποιο πρωτόκολλο σχετικά με την θρομβοπροφύλαξη συγκεκριμένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη η έλλειψη συνέπειας ως προς τη χρήση θρομβοπροφύλαξης ακόμη και στον παιδιατρικό ασθενή που έχει υψηλό κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης. Χρησιμοποιείται κυρίως μηχανική προφύλαξη παρά φαρμακευτική, σε ποσοστό 78% και 55% αντίστοιχα. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να σχετίζεται με παράγοντες όπως η έλλειψη εξοικείωσης και οι περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των αντιπηκτικών στα παιδιά [50].

8.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων τα παιδιά είναι φυσικώς προστατευμένα έναντι της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και της πνευμονικής εμβολής. Δεδομένου όμως ότι η επίπτωση για θρόμβωση στους παιδιατρικούς ασθενείς αυξάνεται θα πρέπει να δοθεί περισσότερη σημασία στην πρώιμη διάγνωση. Η χρήση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη έχειδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής ως τρόπος προφύλαξης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Είναι ανάγκη να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες σχετικά με τη θρομβοπροφύλαξη για τους παιδιατρικούς ορθοπεδικούς ασθενείς ώστε

να καθοριστεί εάν θα εφαρμοστεί ως ρουτίνα ή ποιος είναι ο παιδιατρικός πληθυσμός και υπό ποιες προϋποθέσεις χρήζει θρομβοπροφύλαξης και με ποιον τρόπο. Φυσικά, όσον αφορά τη φαρμακευτική θρομβοπροφύλαξη είναι αναγκαίο να διερευνηθεί ποιες κατηγορίες φαρμάκων (μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ΧΜΒΗ, από του στόματος νεότερα αντιπηκτικά) και σε ποιες δόσεις κα δοσολογίες θα πρέπει αυτά να χορηγηθούν , καθώς και για ποιο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, η θρομβοπροφύλαξη δε μπορεί να συστήνεται συστηματικά σε όλα τα περιστατικά, με τα διαθέσιμα μέχρι στιγμής δεδομένα και με βάση τη διαθέσιμη ως τώρα βιβλιογραφία.

9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sabharwal S, Zhao C, Passanante M. Venous thromboembolism in children: Details of 46 cases based on a follow-up survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2013;33(7):768–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/bpo.0b013e31829d55e3>
2. Raffini L, Huang Y-S, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* [Internet]. 2009;124(4):1001–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-0768>
3. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* [Internet]. 1994;83(5):1251–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v83.5.1251.1251>
4. Kritsaneepaiboon S, Lee EY, Zurakowski D, Strauss KJ, Boiselle PM. MDCT pulmonary angiography evaluation of pulmonary embolism in children. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2009;192(5):1246–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.08.1299>
5. Vavilala M, Nathens A, Jurkovich G, Mackenzie E, Rivara F. Risk factors for venous thromboembolism in pediatric trauma. *J Trauma* [Internet]. 2002 [cited 2025 Jan 7];52(5):922–7. Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/fulltext/2002/05000/risk_factors_for_venous_thromboembolism_in.17.aspx
6. Biss TT, Brandão LR, Kahr WHA, Chan AKC, Williams S. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2009;7(10):1633–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03572.x>
7. Odent T, de Courtivron B, Gruel Y. Thrombotic risk in children undergoing orthopedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2020;106(1S):S109–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2019.05.026>
8. O'Brien S, Candrilli In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents and young adults: evidence of the national trauma data bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:251–6.
9. Andrew M, Schmidt B, Mitchell L, Paes B, Ofosu F. Thrombin generation in newborn plasma is critically dependent on the concentration of prothrombin. *Thromb Haemost*. 1990;63(1):27–30.

10. Andrew ME, Vegh PA, Mitchell LG. Thrombin (IIa) regulation in children differs from adults both in the absence and presence of heparin. *Thromb Haemost.* 1993;69.
11. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* [Internet]. 1992;80(8):1998–2005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v80.8.1998.bloodjournal8081998>
12. Rand ML, Kuhle S. Platelets and platelet function testing in children. *Prog Pediatr Cardiol* [Internet]. 2005;21(1):63–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ppedcard.2005.09.008>
13. Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ. Functional maturity of the coagulation system in children: an evaluation using thromboelastography. *Anesth Analg.* 1997;84:745–8.
14. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood *Semin Thromb Hemost.* 1995;21:341–56.
15. Kuhle S. Massicote Maturation of the coagulation system during childhood *Prog Pediatr Cardiol.* 2005;21:3–7.
16. Greenwald L, Yost M, Sponseller P, Abdullah F, Ziegfeld S. Ain The role of clinically significant thromboembolism and thromboprophylaxis in pediatric patients with pelvic or femoral fractures. *J Pediatr Orthop.* 2012;32:357–61.
17. Jain A, Karas D, Skolasky R. Sponseller Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery *Spine.* 2014;39:1325–9.
18. Truitt AK, Sorrells DL, Halvorson E, Starring J, Kurkchubasche AG, Tracy TF Jr, et al. Pulmonary embolism: which pediatric trauma patients are at risk? *J Pediatr Surg* [Internet]. 2005;40(1):124–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.09.017>
19. Buck JR, Connors RH, Coon WW, Weintraub WH, Wesley JR, Coran AG. Pulmonary embolism in children. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1981;16(3):385–91. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468\(81\)80700-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(81)80700-2)

20. B.A. Setty, S.H. O'Brien, B.A. Kerlin. Pediatric venous embolism in the United States : A tertiary care complications of chronic diseases. *Pediatric Blood Cancer*, 59 (2012), pp. 258-264;
21. Candrilli SD, Balkrishnan R, O'Brien SH. Effect of injury severity on the incidence and utilization-related outcomes of venous thromboembolism in pediatric trauma inpatients. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2009;10(5):554–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181a705d3>
22. Cairo S, Lautz T, Schaefer B, Yu G, Nassem HR. Rothstein Risk factors for venous thromboembolic events in pediatric surgical patients: defining indications for prophylaxis. *J Pediatr Surg*. 2018;53:1996–2002.
23. Von Arendonk K, Schneider E, Heider A. Venous thromboembolism after trauma. When do children become adults? *JAMA Surg*. 2013;148:1123–30.
24. Badawy SM, Rychlik K, Sharathkumar AA. Current practice of pharmacological thromboprophylaxis for prevention of venous thromboembolism in hospitalized children: A survey of pediatric Hemostasis and thrombosis experts in North America: A survey of pediatric hemostasis and thrombosis experts in north America. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2016;38(4):301–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mpb.0000000000000534>
25. Biss TT. Venous thromboembolism in children: Is it preventable? *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2016;42(6):603–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1581100>
26. Biss T, Alikhan R, Payne J, Alamelu J, Williams M, Richards M, et al. Venous thromboembolism occurring during adolescence. *Arch Dis Child* [Internet]. 2016;101(5):427–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-309875>
27. Ishola T, Kirk SE, Guffey D, Voigt K, Shah MD, Srivaths L. Risk factors and co-morbidities in adolescent thromboembolism are different than those in younger children. *Thromb Res* [Internet]. 2016;141:178–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.03.021>

28. Azu MC, McCormack JE, Scriven RJ, Brebbia JS, Shapiro MJ, Lee TK. Venous thromboembolic events in pediatric trauma patients: is prophylaxis necessary? *J Trauma* [Internet]. 2005;59(6):1345–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ta.0000196008.48461.47>
29. Jackson PC, Morgan JM. Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management. *Paediatr Anaesth* [Internet]. 2008;18(6):478–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2008.02597.x>
30. Stokes S, Breheny P, Radulescu A. Radulescu Impact of obesity on the risk of venous thromboembolism in an inpatient pediatric population *Pediatr Hematol Oncol. Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31:475–80.
31. Sharathkumar A, Mahajerin A, Heidt L. Risk prediction tool for identifying hospitalized children with a predisposition for development of venous thromboembolism. *Peds-clot Clinical Decision Rule.*
32. Harris D. Lam Venous thromboembolism in the setting of pediatric traumatic brain injury *J. J Neurosurg Pediatr.* 2014;13:448–55.
33. Branchford B, Mourani P, Bajaj L, Manco-Johnson M, Wang M. Goldenberg Risk factors for in-hospital venous thromboembolism in children: a case-control study employing diagnostic validation. *Haematologica.* 2012;509–15.
34. Chalmers EA. Epidemiology of venous thromboembolism in neonates and children. *Thromb Res* [Internet]. 2006;118(1):3–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2005.01.010>
35. Joffe S. Post-operative deep vein thrombosis in children. *J Pediatr Surg.* 1975;10:539–40.
36. Baker S, Neill B, Haddon W. Long The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma.* 1974;14:187–96.

37. Cyr C, Michon B, Pettersen G, David M. Brossard Venous thromboembolism after severe injury in children *Acta Haematol.* 2006;115:198–200.
38. Raffini L, Trimarchi T, Beliveau J, Davis D. Thromboprophylaxis in a pediatric hospital: a patient-safety and quality-improvement initiative. *Pediatrics* [Internet]. 2011;127(5):e1326-32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3282>
39. Baker D, Shjerrod B, Mc Gwin G, Ponce B. Gilbert Complications and 30-day outcomes associated with venous thromboembolism in the pediatric orthopedic surgical population *J. J Am Acad Orthop Surg.* 2016;24:196–206.
40. Greenwald LJ, Yost MT, Sponseller PD, Abdullah F, Ziegfeld SM, Ain MC. The role of clinically significant venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pediatric patients with pelvic or femoral fractures. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2012;32(4):357–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/BPO.0b013e31824b2a07>
41. Jain A, Karas D, Skolasky R. Thromboembolic complications in children after spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39:1325–9.
42. Baker D, Sherrod B, McGwin G Jr, Ponce B, Gilbert S. Complications and 30-day outcomes associated with venous thromboembolism in the pediatric orthopaedic surgical population. *J Am Acad Orthop Surg* [Internet]. 2016;24(3):196–206. Available from: <http://dx.doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00481>
43. Grandas OH, Klar M, Goldman MH, Filston HC. Deep venous thrombosis in the pediatric trauma population: an unusual event: report of three cases. *Am Surg.* 2000;66(3):273–6.
44. Murphy R, Naqvi M, Miller P, Feldman L. Shore Pediatric orthopedic lower extremity trauma and venous thromboembolism *J. J Child Orthop.* 2015;9:381–4.
45. Kaabachi O, Alkaissi A, Koubaa W, Aloui N. Toumi Screening for deep venous thrombosis after idiopathic scoliosis surgery in children: A Pilot Study.

46. Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland (APAGBI). *Paediatr Anaesth* [Internet]. 2018;28(5):382–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/pan.13355>
47. Kakkos SK, Warwick D, Nicolaides AN, Stansby GP, Tsolakis IA. Combined (mechanical and pharmacological) modalities for the prevention of venous thromboembolism in joint replacement surgery. *J Bone Joint Surg Br* [Internet]. 2012;94(6):729–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.94B6.28128>
48. Crary S, Buchanan G, Drake C, Crary J, Buchanan G, Drake C. Journeycake Venous thrombosis and thromboembolism in children with osteomyelitis. *J Pediatr*. 2006;149:537–41.
49. Latalski M, Fatyga M, Misztal M, Gregosiewicz A, Danilewicz Bromberek A. Clinical experience with the use of low molecular weight heparin in orthopaedic treatment of paediatric patients. *Ortop Traumatol Rehabil* [Internet]. 2012;14(4):329–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.5604/15093492.1005092>
50. Sabharwal S, Passannante MR. Venous thromboembolism in children: preliminary results of a survey of POSNA members. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2013;33(8):852–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/BPO.0b013e3182a35c7e>
51. Dix D, Andrew M, Marzinotto V, Charpentier K, Bridge S, Monagle P, et al. The use of low molecular weight heparin in pediatric patients: a prospective cohort study. *J Pediatr* [Internet]. 2000;136(4):439–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(00\)90005-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(00)90005-2)
52. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin compared to heparin and coumadin for the treatment of venous thromboembolic events in children: the REVIVE trial. *Thromb Res* [Internet]. 2003;109(2–3):85–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00059-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00059-8)
53. Ignjatovic V, Najid S, Newall F, Summerhayes R, Monagle P. Dosing and monitoring of enoxaparin (Low molecular weight heparin) therapy in children: Enoxaparin (LMWH) Therapy in Children. *Br J Haematol* [Internet]. 2010;149(5):734–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08163.x>

54. Schobess R, Düring C, Bidlingmaier C, Heinecke A, Merkel N, Nowak-Göttl U. Long-term safety and efficacy data on childhood venous thrombosis treated with a low molecular weight heparin: an open-label pilot study of once-daily versus twice-daily enoxaparin administration. *Haematologica*. 2006;91(12):1701–4.
55. Jackson P. Morgan Perioperative thromboprophylaxis in children: development of a guideline for management.
56. Reiter P, Wathen B, Valuck R. Dobyns Thrombosis risk factors assessment and implications for prevention in critically ill children.
57. Connelly CR, Laird A, Barton JS, Fischer PE, Krishnaswami S, Schreiber MA, et al. A clinical tool for the prediction of venous thromboembolism in pediatric trauma patients. *JAMA Surg* [Internet]. 2016;151(1):50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2015.2670>
58. Morgan J, Checketts M, Arana A, Chalmers E, Maclean J, Powis M. Morton Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland Guidelines Working Group on Thromboprophylaxis in Children. Prevention of perioperative venous thromboembolism in pediatric patients: Guidelines from the Association of Paediatric Anaesthetists of. APAGBI;
59. Rohrer MJ, Cutler BS, MacDougall E, Herrmann JB, Anderson FA Jr, Wheeler HB. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg* [Internet]. 1996;24(1):46–9; discussion 50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214\(96\)70143-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0741-5214(96)70143-x)
60. Britt LD, Zolfaghari D, Kennedy E, Pagel KJ, Minghini A. Incidence and prophylaxis of deep vein thrombosis in a high risk trauma population. *Am J Surg* [Internet]. 1996;172(1):13–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610\(96\)00079-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9610(96)00079-7)
61. Sandoval JA, Sheehan MP, Stonerock CE, Shafique S, Rescorla FJ, Dalsing MC. Incidence, risk factors, and treatment patterns for deep venous thrombosis in hospitalized children: an increasing population at risk. *J Vasc Surg* [Internet]. 2008;47(4):837–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2007.11.054>

62. Victoria T, Mong A, Altes T, Jawad AF, Hernandez A, Gonzalez L, et al. Evaluation of pulmonary embolism in a pediatric population with high clinical suspicion. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2009;39(1):35–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-008-1037-0>
63. Monagle P, Adams M, Mahoney M, Ali K, Barnard D, Bernstein M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res* [Internet]. 2000;47(6):763–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-200006000-00013>
64. Newall F, Wallace T, Crock C, Campbell J, Savoia H, Barnes C, et al. Venous thromboembolic disease: a single-centre case series study. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2006;42(12):803–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2006.00981.x>
65. Newall F, Barnes C, Ignjatovic V, Monagle P. Heparin-induced thrombocytopenia in children. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2003;39(4):289–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1754.2003.00139.x>
66. Murphy R, Naqvi M, Miller P, Feldman L. Shore Pediatric orthopedic lower extremity trauma and venous thromboembolism.
67. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis: Prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg* [Internet]. 2004;239(2):162–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000109149.77194.6c>
68. Sajid MS, Tai NRM, Goli G, Morris RW, Baker DM, Hamilton G. Knee versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep venous thrombosis: A systematic review. *J Vasc Surg* [Internet]. 2006;44(6):1373. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2006.10.030>
69. British National Formulary and Medicines for Children. Joint Formulary Committee British National Formulary and Medicines for Children. 2010:148–50.
70. Chow SL, Zammit K, West K, Dannenhoffer M, Lopez-Candales A. Correlation of antifactor xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003;43(6):586–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0091270003043006004>

71. Barrera LM, Perel P, Ker K, Cirocchi R, Farinella E, Morales Uribe CH. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;(3):CD008303. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008303.pub2>
72. Leung M, Ho SH, Hamilton DP, Wu JK, Dix DB, Wadsworth LD, et al. Utility of anti-xa monitoring in children receiving enoxaparin for therapeutic anticoagulation. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2005;10(1):43–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-10.1.43>
73. Ho KM, Tan JA. Stratified meta-analysis of intermittent pneumatic compression of the lower limbs to prevent venous thromboembolism in hospitalized patients. *Circulation* [Internet]. 2013;128(9):1003–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002690>
74. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Tsolakis IA, et al. Can combined (mechanical and pharmacological) modalities prevent fatal VTE? *Int Angiol*. 2011;30(2):115–22.
75. Dubois J, Rypens F, Garel L. Incidence of deep vein thrombosis related to peripherally inserted central catheters in children and adolescents. *J Vasc Surg* [Internet]. 2008;47(5):1120. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.03.023>
76. Dakin MJ, Yentis SM. Latex allergy: a strategy for management: Latex allergy. *Anaesthesia* [Internet]. 1998;53(8):774–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2044.1998.00531.x>
77. MacNevin W, Padhye K, Alkhalife Y, Price V, El-Hawary R, Branchford BR, et al. Optimizing pharmacologic thromboprophylaxis use in pediatric orthopedic surgical patients through implementation of a perioperative venous thromboembolism risk screening tool. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2021;68(2):e28803. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.28803>
78. Jacobs JJ, Mont MA, Bozic KJ, Della Valle CJ, Goodman SB, Lewis CG, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone*

Joint Surg Am [Internet]. 2012;94(8):746–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.9408.ebo746>

79. Molinari AC, Saracco P, Cecinati V, Miano M, Parodi E, Grassi M, et al. Venous thrombosis in children: an emerging issue. Blood Coagul Fibrinolysis [Internet]. 2011;22(5):351–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e3283424824>

80. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children: Guideline. Br J Haematol [Internet]. 2011;154(2):196–207. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08543.x>

81. Parker RI. Thrombosis in the pediatric population. Crit Care Med [Internet]. 2010;38(2 Suppl):S71–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c9cce9>

82. Parker RI. Thromboprophylaxis in critically ill children: how should we define the “at risk” child? Crit Care Med [Internet]. 2011;39(7):1846–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821cb035>

83. Braga AJ, Young A. Preventing venous thrombosis in critically ill children: what is the right approach? Paediatr Anaesth. Paediatr Anaesth. 2011;21:435–40.