

RELAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA: GESTIONE DELL'INR SOVRATERAPEUTICO E PROTOCOLLI DI UTILIZZO DELLA VITAMINA K NELLA TERAPIA CON WARFARIN

1. Introduzione e Contesto Epidemiologico

La gestione della terapia anticoagulante orale (TAO) con antagonisti della vitamina K (AVK), di cui il warfarin (Coumadin®) rappresenta il capostipite e il farmaco più diffuso a livello globale, costituisce una delle sfide cliniche più complesse e frequenti nella pratica ematologica e internistica quotidiana. Nonostante l'avvento degli Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC), il warfarin rimane il "gold standard" insostituibile per specifiche popolazioni di pazienti, in particolare portatori di protesi valvolari cardiache meccaniche, pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi ad alto rischio, e in contesti di insufficienza renale grave.¹

Il monitoraggio dell'International Normalized Ratio (INR) è il cardine della terapia con AVK. L'indice terapeutico ristretto del warfarin espone i pazienti a una "finestra" di efficacia e sicurezza estremamente sottile: valori di INR inferiori al target terapeutico (generalmente 2.0-3.0 o 2.5-3.5 per le valvole meccaniche) aumentano esponenzialmente il rischio trombotico, mentre valori superiori (sovrraterapeutici) correlano linearmente con il rischio emorragico.³ È stimato che circa un valore di INR su sei risulti al di fuori del range desiderato, e che il rischio di sanguinamento raddoppi per ogni punto di incremento dell'INR oltre il range terapeutico.⁴

L'obiettivo di questo documento è fornire una disamina esaustiva, basata sulle più recenti evidenze scientifiche e sulle linee guida delle maggiori società scientifiche internazionali (ACCP, ASH) e nazionali (FCSA), riguardo la gestione dell'INR sovraterapeutico. Il focus primario è l'uso razionale, sicuro ed efficace della vitamina K1 (fitomenadione) come antidoto, analizzando le indicazioni, le vie di somministrazione, i dosaggi e le implicazioni prognostiche a lungo termine.

2. Farmacologia Clinica e Fisiopatologia della Reversione

Per comprendere le raccomandazioni cliniche, è imperativo analizzare i meccanismi molecolari

sottostanti l'azione del warfarin e della vitamina K.

2.1 Il Ciclo della Vitamina K e l'Inibizione Enzimatica

Il warfarin esercita il suo effetto anticoagulante inibendo l'enzima vitamina K epossido reduttasi complesso 1 (VKORC1). In condizioni fisiologiche, i fattori della coagulazione II (protrombina), VII, IX e X, nonché le proteine anticoagulanti C e S, vengono sintetizzati dal fegato come precursori inattivi (PIVKA - *Proteins Induced by Vitamin K Absence*). L'attivazione biologica richiede la gamma-carbossilazione dei residui di acido glutammico nella regione N-terminale di queste proteine, un processo che permette loro di legare gli ioni calcio e di interagire con le superfici fosfolipidiche piastriniche.⁵

La vitamina K ridotta (idrochinone) agisce come cofattore essenziale per la gamma-glutamil-carbossilasi. Durante la reazione, la vitamina K viene ossidata a epossido. Il warfarin blocca la riconversione dell'epossido a vitamina K ridotta, esaurendo rapidamente le riserve di cofattore attivo. La somministrazione di vitamina K1 esogena (fitomenadione) bypassa questo blocco fornendo alte concentrazioni di substrato che possono essere ridotte da vie enzimatiche alternative (es. DT-diaforasi) meno sensibili al warfarin, ripristinando così la sintesi di fattori attivi.⁶

2.2 Cinetica dei Fattori della Coagulazione e Latenza dell'Effetto

Un concetto cruciale nella gestione del sovradosaggio è che la somministrazione di vitamina K non ha un effetto *immediato* sull'emostasi. Essa permette la sintesi di *nuovi* fattori, ma non attiva quelli già presenti in circolo (che sono decarbossilati e inattivi) né rimuove il farmaco. Il tempo necessario per la normalizzazione dell'INR dipende dall'emivita di eliminazione dei fattori già presenti e dalla velocità di sintesi dei nuovi:

- **Fattore VII:** Emivita brevissima (4-6 ore). È il primo a scendere durante l'inizio della terapia (causando l'innalzamento iniziale dell'INR) e il primo a risalire dopo somministrazione di vitamina K.
- **Fattore IX:** Emivita intermedia (24 ore).
- **Fattore X:** Emivita lunga (36-48 ore).
- **Fattore II (Protrombina):** Emivita molto lunga (60-72 ore).

Questa disparità cinetica spiega perché, anche dopo la somministrazione di vitamina K endovenosa, vi è un ritardo di 6-12 ore prima di osservare una correzione significativa dell'INR, e perché per una correzione completa e stabile spesso sono necessarie 24 ore o più.⁶ In contesti di emergenza emorragica, la sola vitamina K è insufficiente poiché non colma il "gap" temporale necessario alla sintesi proteica; in tali scenari, è obbligatorio l'uso di concentrati di fattori preformati (PCC) che forniscono immediata attività procoagulante.⁸

2.3 Farmacocinetica delle Diverse Vie di Somministrazione

La scelta della via di somministrazione del fitomenadione determina la rapidità e la

prevedibilità della risposta biologica.

- **Via Orale (OS):** Rappresenta la via di elezione per la maggior parte dei casi di sovradosaggio asintomatico o con sanguinamento lieve. L'assorbimento avviene nell'intestino tenue e richiede la presenza di sali biliari. L'inizio dell'effetto sull'INR si manifesta entro 6-10 ore, con un picco a 24-48 ore.⁸ Studi di confronto diretto hanno dimostrato che a 24 ore dalla somministrazione, la via orale è efficace quanto la via endovenosa nel riportare l'INR nel range terapeutico nei pazienti non sanguinanti.⁶
- **Via Endovenosa (IV):** Riservata alle emergenze. L'effetto è più rapido rispetto alla via orale, iniziando entro 1-2 ore, ma non istantaneo. Il rischio principale, sebbene raro (incidenza ~1:3000), è la reazione anafilattoides grave caratterizzata da broncospasmo, ipotensione e collasso cardiovascolare. Per mitigare questo rischio, le linee guida raccomandano l'infusione lenta (diluizione in 50-100 ml di fisiologica o glucosata infusi in 30-60 minuti) e il monitoraggio continuo dei parametri vitali.⁶
- **Via Sottocutanea (SC):** Storicamente utilizzata, è oggi **fortemente sconsigliata** dalle linee guida ACCP e FCSA per la correzione dell'anticoagulazione da warfarin.¹² La natura lipofila della vitamina K comporta un deposito nel tessuto adiposo sottocutaneo con assorbimento erratico e imprevedibile. Spesso si osserva una risposta iniziale insufficiente seguita da un rilascio tardivo e prolungato che causa una resistenza al warfarin per giorni o settimane, complicando enormemente la ripresa della terapia.⁷
- **Via Intramuscolare (IM):** È **assolutamente controindicata** nei pazienti in terapia anticoagulante a causa del rischio elevato di ematomi muscolari profondi che possono diventare foci infettivi o causare sindromi compartmentali, oltre a presentare gli stessi problemi farmacocinetici della via sottocutanea.¹²

3. Analisi delle Evidenze Scientifiche e dei Trial Clinici

Le raccomandazioni attuali derivano da un cambiamento di paradigma avvenuto nell'ultimo ventennio, passato da un approccio "correttivo aggressivo" a uno "conservativo vigile".

3.1 Efficacia vs Sicurezza: La vitamina K riduce davvero i sanguinamenti?

La domanda centrale che ha guidato la revisione delle linee guida ACCP e ASH è se la correzione farmacologica di un INR moderatamente elevato (4.5 – 10.0) in assenza di sanguinamento riduca effettivamente il rischio di eventi avversi emorragici futuri. Diverse revisioni sistematiche e meta-analisi hanno affrontato il quesito. Uno studio cardine citato nelle linee guida (Crowther et al.) ha randomizzato pazienti asintomatici con INR tra 4.5 e 10.0 a ricevere basse dosi di vitamina K orale (1-2.5 mg) o placebo.

- **Risultati sull'INR:** Il gruppo trattato con vitamina K ha mostrato una discesa dell'INR significativamente più rapida e una maggiore probabilità di rientrare nel range terapeutico a 24 ore.⁷
- **Risultati Clinici:** Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa

nell'incidenza di sanguinamenti maggiori o mortalità a breve (7 giorni) o medio (90 giorni) termine tra i due gruppi.⁷

- **Interpretazione:** Sebbene la vitamina K corregga il "numero" (l'INR), non sembra modificare la prognosi clinica nei pazienti asintomatici con rialzi moderati. Al contrario, l'uso della vitamina K aumenta il rischio di "overshoot" (correzione eccessiva), portando a INR subterapeutici e potenziale rischio trombotico, oltre a indurre resistenza al farmaco.¹⁵

3.2 Il Rischio Trombotico da Sovra-Correzione

Un'analisi aggregata dei dati suggerisce che l'uso liberale di vitamina K può essere dannoso. Una rapida normalizzazione o un abbassamento eccessivo dell'INR può esporre il paziente a recidive trombotiche (es. ictus ischemico in FA, trombosi di valvola meccanica). Le linee guida ASH 2018 riportano una "certezza molto bassa" nelle evidenze a favore dell'intervento, suggerendo che i rischi potenziali (trombosi, difficoltà di gestione) potrebbero superare i benefici teorici nella prevenzione di sanguinamenti che, in questo range di INR, sono eventi rari (tasso di sanguinamento maggiore a 30 giorni < 1% in alcune coorti osservazionali).⁷

4. Linee Guida a Confronto: ACCP, ASH e FCSA

Esiste un consenso sostanziale tra le maggiori autorità, ma con sfumature operative importanti per il clinico italiano.

4.1 American College of Chest Physicians (ACCP)

Le linee guida ACCP (Chest) rimangono il riferimento internazionale più citato.

- **INR < 4.5:** Nessuna vitamina K. Riduzione dose o omissione singola dose.
- **INR 4.5 – 10.0 (No bleeding):** Sconsigliano l'uso routinario di vitamina K. Suggeriscono la sola sospensione del warfarin. La vitamina K è considerata solo in casi selezionati ad alto rischio emorragico individuale.¹²
- **INR > 10.0 (No bleeding):** Raccomandano la vitamina K orale (2.5 – 5 mg) a causa del rischio emorragico ritenuto inaccettabilmente alto a questi livelli.¹⁸

4.2 American Society of Hematology (ASH) 2018

L'ASH adotta una posizione ancora più restrittiva.

- Per INR > 4.5 ma < 10.0 senza sanguinamento, suggeriscono la sospensione temporanea del VKA da sola **senza** aggiunta di vitamina K (raccomandazione condizionale).
- L'enfasi è posta sulla mancanza di beneficio clinico dimostrato e sul costo/complessità aggiuntiva della somministrazione di vitamina K.¹⁷

4.3 FCSA (Federazione Centri Sorveglianza Anticoagulati) - Contesto Italiano

La FCSA, che coordina i Centri Emostasi e Trombosi in Italia, fornisce indicazioni pratiche adattate alla realtà nazionale, dove il monitoraggio è spesso gestito da specialisti dedicati.

- Allineata sostanzialmente alle direttive internazionali per la riduzione dell'interventismo farmacologico.
- In caso di INR > 9.0 (o > 10.0 a seconda degli aggiornamenti locali) senza sanguinamento, suggerisce dosi basse di vitamina K (2-5 mg os) per abbattere rapidamente il picco di rischio, con stretto monitoraggio a 24 ore.¹⁰
- Pone forte accento sull'educazione del paziente e sulla gestione integrata con il Medico di Medicina Generale (MMG).²⁰
- Per le emergenze, protocolli chiari favoriscono l'uso dei concentrati protrombinici (PCC) rispetto al plasma, in linea con la disponibilità ospedaliera italiana.²¹

5. Protocolli Clinici di Gestione

Di seguito si dettagliano i comportamenti raccomandati in base alla stratificazione del rischio (INR e Clinica).

5.1 Valutazione Iniziale del Paziente

Prima di decidere l'intervento, è mandatorio eseguire una rapida ma accurata valutazione:

1. **Conferma dell'INR:** Se il valore è inaspettato e non vi sono segni clinici, considerare un errore di laboratorio o pre-analitico (es. prelievo da braccio con infusione). Se possibile, ripetere il test in urgenza.
2. **Ricerca di Sanguinamenti Attivi:** Esplorare gengive, naso, tratto urinario (stick urine), rettorragia/melena, presenza di cefalea improvvisa (sospetto intracranico) o dolore addominale/lombare (ematoma retroperitoneale).
3. **Identificazione della Causa:** Interazioni farmacologiche recenti (antibiotici, amiodarone, antimicotici), errori di assunzione (doppia dose), dieta povera di vitamina K, diarrea, febbre, consumo di alcol.
4. **Stratificazione del Rischio Emorragico Individuale:** Pazienti con HAS-BLED elevato, storia di sanguinamenti pregressi, piastrinopenia, o rischio di cadute richiedono una soglia di intervento più bassa.

5.2 Gestione del Paziente Asintomatico (Nessun Sanguinamento Attivo)

Scenario A: INR Sopra il Range Terapeutico ma < 4.5

In questo range, il rischio di sanguinamento imminente è basso.

- **Raccomandazione: Non somministrare vitamina K.**
- **Azione:**
 - Se INR è poco sopra il target (es. 3.2 su target 3.0): Spesso non è necessario alcun aggiustamento se i controlli precedenti erano stabili (effetto "bounce"). Ridurre la

dose settimanale del 5-10% solo se la tendenza è al rialzo.¹⁸

- Se INR è vicino a 4.0-4.5: Omettere una singola dose di warfarin e riprendere a dosaggio ridotto (es. 10-20% in meno sulla dose settimanale).
- **Monitoraggio:** Controllo INR in 3-7 giorni.¹⁸

Scenario B: INR 4.5 – 10.0

Questa è la "zona grigia" dove la pratica clinica deve essere personalizzata.

- **Raccomandazione Standard (Paziente a basso rischio emorragico): Sospendere il warfarin senza somministrare vitamina K.**
 - L'INR scenderà fisiologicamente in 2-4 giorni. La somministrazione di vitamina K in questi casi aumenta il rischio di resistenza successiva senza ridurre gli eventi avversi.¹²
 - Monitorare l'INR ogni 24-48 ore fino al rientro nel range terapeutico.
- **Eccezione (Paziente ad alto rischio emorragico):** In pazienti anziani, fragili, con rischio di caduta, storia di sanguinamento GI, o INR verso l'estremo superiore (8-10), è ragionevole somministrare una **bassa dose di vitamina K orale (1.0 – 2.5 mg)**.
 - *Nota Tecnica:* Poiché compresse da 1 mg non sono sempre disponibili, si possono utilizzare le fiale da 10 mg/ml (es. Konakion) somministrate per os: prelevare con siringa da insulina la quantità necessaria (es. 0.1 - 0.25 ml) e diluire in acqua o zucchero. Questo approccio è supportato dalla farmacocinetica e ampiamente usato nella pratica.⁷
 - Evitare dosi > 2.5 mg in assenza di sanguinamento per non causare refrattarietà.

Scenario C: INR > 10.0

A questi livelli, il rischio di sanguinamento spontaneo (anche intracranico) diventa clinicamente inaccettabile.

- **Raccomandazione: Sospendere il warfarin e somministrare Vitamina K orale.**
- **Dosaggio:** 2.5 – 5.0 mg per os.⁷
 - Non somministrare dosi massicce (10 mg) se non vi è sanguinamento, per evitare di rendere il paziente incoagulabile per settimane.
 - La via orale è preferita per la prevedibilità e sicurezza.
- **Monitoraggio:** Controllo INR tassativo a 24 ore.
 - Se INR ancora alto: Ripetere dose di vitamina K orale.
 - Se INR crollato (< 2.0): Valutare copertura con LMWH (Eparina a Basso Peso Molecolare) se il rischio trombotico è alto (es. valvola meccanica).

5.3 Gestione delle Emergenze Emorragiche

Scenario D: Emorragia Minore (Epistassi, Ematomi superficiali)

- **Azione:** Sospendere il warfarin.
- **Vitamina K:** Somministrare 2.5 – 5.0 mg per os. In casi di assorbimento intestinale

dubbio o necessità di azione leggermente più rapida, si può considerare la via endovenosa a basso dosaggio, ma la via orale rimane preferibile.¹²

- **Misure Locali:** Tamponamento nasale, compressione meccanica. Spesso sufficienti.
- **Monitoraggio:** Controllo INR giornaliero fino a stabilizzazione.

Scenario E: Emorragia Maggiore o Pericolo di Vita (ICH, GI massiva, Shock)

È un'emergenza medica assoluta. L'obiettivo è la normalizzazione immediata dell'INR.

- **Azione Combinata (Cocktail Emostatico):**
 1. **Sospensione immediata del Warfarin.**
 2. **Concentrato del Complesso Protrombinico (PCC) a 4 Fattori (es. Confidex, Beriplex, Uman Complex):** È il trattamento di prima scelta raccomandato da ACCP, ASH e FCSA.
 - Contiene i fattori II, VII, IX, X concentrati.
 - Dosaggio: Può essere calcolato sul peso e sull'INR (es. 25-50 UI/kg) o, secondo evidenze più recenti e pratiche, a dose fissa (es. 1000-1500 UI) che ha mostrato efficacia comparabile e tempi di somministrazione ridotti.²²
 - Vantaggi rispetto al plasma: Volume ridotto (nessun rischio di sovraccarico/TACO), nessuna necessità di gruppo sanguigno, inattivazione virale, rapidità di infusione.²⁵
 3. **Vitamina K Endovena:** 5 – 10 mg EV lenta (in 30-60 min).
 - *Razionale:* Il PCC agisce subito ma ha un'emivita breve (quella del fattore VII esogeno è ~6 ore). Senza la vitamina K che riattiva la sintesi endogena, l'INR risalirebbe ("rebound") dopo 6-12 ore. La Vitamina K EV garantisce il mantenimento dell'emostasi dopo l'esaurimento dell'effetto del PCC.¹²
 4. **Plasma Fresco Congelato (FFP):** Da usare solo se i PCC non sono disponibili. Richiede grandi volumi (15-30 ml/kg), tempi di scongelamento e ha rischi trasfusionali (TRALI, reazioni allergiche).²⁶

6. Popolazioni Speciali e Considerazioni Avanzate

6.1 Portatori di Valvole Cardiache Meccaniche

Questa popolazione rappresenta la sfida maggiore. Il rischio di trombosi di valvola (spesso fatale) in caso di INR basso è reale.

- **Approccio:** Estremamente cauto con la vitamina K.
- **INR < 10 asintomatico:** Mai dare vitamina K. Sospendere warfarin e attendere.
- **INR > 10 asintomatico:** Usare dosi minimali di vitamina K (es. 1 mg os) e monitorare strettamente. Evitare la correzione completa a INR < 2.0.¹
- **Refrattarietà:** Se si usa troppa vitamina K e l'INR scende a 1.0, il paziente necessita di bridging immediato con Eparina (UFH o LMWH) a dosi terapeutiche fino a quando il warfarin non torna efficace, il che può richiedere 7-14 giorni.¹⁰

6.2 Anziani e Insufficienza Renale

- Gli anziani hanno una sensibilità aumentata al warfarin (ridotta clearance, ridotta massa epatica). Spesso richiedono dosi di vitamina K più basse per ottenere lo stesso effetto.
- Nei pazienti nefropatici, il rischio emorragico è intrinsecamente più alto (disfunzione piastrinica uremica). In questi pazienti, la soglia per l'uso di vitamina K (anche per INR 8-10) può essere abbassata, privilegiando la sicurezza emorragica.²⁸

6.3 Interazioni Farmacologiche e Farmacogenetica

- L'INR sovraterapeutico è spesso scatenato da antibiotici (cotrimoxazolo, chinolonici, macrolidi) che inibiscono il metabolismo del warfarin (CYP2C9). In questi casi, oltre alla vitamina K, è fondamentale sospendere o sostituire l'antibiotico responsabile o ridurre preventivamente il warfarin.⁷
- Polimorfismi genetici di CYP2C9 e VKORC1 influenzano non solo la dose di mantenimento ma anche la risposta alla vitamina K. Pazienti con varianti "slow metabolizer" potrebbero richiedere tempi più lunghi per normalizzare l'INR spontaneamente, rendendo l'uso di basse dosi di vitamina K più appropriato rispetto alla sola attesa.²⁹

7. Ripresa della Terapia e Bridging

Dopo un episodio di INR sovraterapeutico trattato con o senza vitamina K, la gestione successiva è critica.

- **Quando riprendere:** Appena l'INR scende nel range terapeutico (o leggermente sotto, es. < 2.5 per target 2-3).
- **Dosaggio alla ripresa:** Se la causa era transitoria (es. antibiotico ora sospeso), riprendere alla dose usuale. Se la causa è ignota o sistemica (es. peggioramento funzione renale/epatica), riprendere con una dose ridotta del 10-20%.¹⁸
- **Resistenza da Vitamina K:** Se è stata somministrata vitamina K, specialmente a dosi > 5 mg, il paziente potrebbe mostrare una resistenza al warfarin per una settimana. In questa fase, se l'INR è sub-terapeutico (< 2.0) e il rischio trombotico è alto (es. CHADS2-VASC > 4 o valvola meccanica), è necessario associare LMWH (bridging) fino al ripristino dell'INR target.¹³
- Le linee guida recenti (BRIDGE trial, ecc.) suggeriscono tuttavia di minimizzare il bridging per semplici sospensioni (es. procedure) nei pazienti a rischio moderato, poiché aumenta il rischio emorragico senza benefici trombotici chiari. Tuttavia, nel contesto post-reversione da Vitamina K, se l'INR crolla a 1.0, il bridging diventa spesso una necessità clinica cautelativa.¹

8. Tabella Riassuntiva Operativa

La seguente tabella sintetizza le raccomandazioni per il clinico, integrando le linee guida

ACCP, ASH e le prassi FCSA.

Situazione Clinica (INR)	Sintomatologia	Azione sul Warfarin	Indicazione Vitamina K (Fitomenadione)	Note Gestionali e Terapie Aggiuntive	Monitoraggio INR
> Range Target ma < 4.5	Asintomatico	Ridurre dose settimanale (10-20%) o saltare 1 somministrazione.	NON INDICATA	Indagare cause (dieta, farmaci). Non necessario accesso ospedaliero .	3 - 7 giorni
4.5 – 10.0	Asintomatico (Basso rischio emorragico)	Sospendere (1-2 dosi).	NON RACCOMANDATA di routine (ACCP, ASH).	Attendere discesa fisiologica. Evitare Vit K per non causare resistenza.	24 - 48 ore
4.5 – 10.0	Asintomatico (Alto rischio emorragico o anziano fragile)	Sospendere .	Considerare 1.0 – 2.5 mg OS.	Usare fiale EV per via orale o gocce. Evitare via sottocutanea.	24 ore
> 10.0	Asintomatico	Sospendere .	RACCOMANDATA: 2.5 – 5.0 mg OS.	Il rischio emorragico supera il rischio di resistenza.	Tassativo a 24 ore. Ripetere dose se necessario.

Qualsiasi	Emorragia Minore	Sospendere .	Considerare 2.5 – 5.0 mg OS.	Misure locali. Valutare se necessario ricovero breve.	Giornaliero fino a risoluzione
Qualsiasi	Emorragia Maggiore / Pericolo di Vita	Sospensione Immediata.	RACCOMANDATA: 5 – 10 mg EV LENTA (in 50ml SF in 30-60 min).	PCC a 4 fattori (25-50 UI/kg o dose fissa 1500 UI). Plasma (FFP) solo se PCC non disponibili.	Post-infusione (30 min) e poi ogni 4-6 ore.
Pre-Chirurgia Urgente	Necessità di operare in < 24h	Sospendere .	2.5 – 5.0 mg OS o EV (a seconda dell'urgenza).	Se chirurgia immediata (< 6h): associare PCC .	Pre-operatorio

9. Conclusioni

La gestione dell'INR sovraterapeutico richiede un equilibrio clinico raffinato. L'istinto di "correggere il numero" deve essere temperato dalla consapevolezza che la vitamina K non è priva di conseguenze a lungo termine sulla stabilità della terapia. Le evidenze attuali supportano fortemente un approccio conservativo ("watch and wait") per la maggior parte dei pazienti asintomatici con INR < 10.0, riservando l'antidoto farmacologico ai casi di rischio emorragico estremo o sanguinamento attivo.

L'ematologo esperto deve padroneggiare non solo i dosaggi, ma anche la farmacocinetica delle diverse vie di somministrazione (preferendo l'orale per i non urgenti e l'endovenosa per le emergenze, bandendo la sottocutanea) e l'uso combinato con i concentrati protrombinici nelle situazioni critiche. L'aderenza a questi protocolli, validati da istituzioni come FCSA, ACCP e ASH, garantisce la massimizzazione della sicurezza del paziente, minimizzando sia le complicanze emorragiche immediate che quelle trombotiche tardive dovute a una gestione

inappropriata della reversione.

Bibliografia

1. Guideline in Focus Perioperative Management of Antithrombotic Therapy - American College of Chest Physicians, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.chestnet.org/guidelines-and-topic-collections/guidelines/pulmonary-vascular/perioperative-management-of-antithrombotic-therapy>
2. Does vitamin K supplementation improve vitamin K antagonist therapy? A case report and update of the literature - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9169004/>
3. Dosaggio del Coumadin secondo INR - Doctorium, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.doctorium.it/dosaggio-del-coumadin-secondo-inr-2/>
4. Study Details | NCT00143715 | Oral Vitamin K for Warfarin Associated Coagulopathy, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00143715>
5. Prothrombin complex concentrates: an update - PMC - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2906185/>
6. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy | Circulation, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000063575.17904.4e>
7. Reversal of Warfarin | Circulation - American Heart Association Journals, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.111.081489>
8. How quickly does vitamin K (Vitamin K1, phytonadione) work to reverse anticoagulation?, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.droracle.ai/articles/241761/how-quickly-does-vitamin-k-vitamin-k1-phytonadione-work>
9. Optimal Dosage and Administration Practices for Vitamin K Antagonist Reversal With 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://cdr.lib.unc.edu/downloads/ws859q95f>
10. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
http://alimentazione.fimmg.org/articoli_approfondimenti/2007/settembre/manuale.pdf
11. Anticoag Reversal Guidelines - Johns Hopkins Medicine, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
https://www.hopkinsmedicine.org/-/media/suburban-hospital/documents/for_physicians/anticoagulation_reversal_guide.pdf
12. Anticoagulation Reversal Guideline for Adults - American Heart Association, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
https://www.heart.org/-/media/files/professional/quality-improvement/hemorrhagic-stroke/hemorrhagic-stroke-toolkit-page/5_18_2021/anticoagulation-reversal-

[guideline-for-adults-5182021.pdf](#)

13. Evaluation of Education on the Appropriate Use of Vitamin K in Warfarin Reversal in Adult Inpatients - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://PMC3847984/>
14. GUIDA PRATICA PER IL PAZIENTE IN TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE - ASL Vercelli, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
https://www.aslvc.piemonte.it/images/downloads/strutture/po-vercelli/telemedicina_Guida_Pazienti_TAO.pdf
15. Management of Supratherapeutic International Normalized Ratio without Bleeding after Warfarin Use: An Evaluation of Vitamin K Administration (SUPRA-WAR-K Study) - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://PMC5491196/>
16. Oral vitamin K versus placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial - PubMed, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19258557/>
17. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy - ASH Publications, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/2/22/3257/16107/American-Society-of-Hematology-2018-guidelines-for>
18. WARFARIN DOSING GUIDELINE - Anticoagulation Centers of Excellence, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/-2021-02-10-125746.pdf
19. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy - PubMed Central, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://PMC6258922/>
20. Futuri sviluppi del documento Consensus FCSA/SIMG : dalla clinica alla realtà organizzativa, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
https://www.centrifcsa.it/Content/DocumentiCongressi/XXIX/23ott/09_Parretti_Futuri%20sviluppi%20del%20documento%20Consensus%20FCSA.pdf
21. Indicazioni sulla gestione delle emergenze emorragiche in corso di trattamento con farmaci anticoagulanti orali - Regione Emilia-Romagna Salute, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/228_NAO_emergenze_agg/@@download/file/DocPTR228_NAO%20emergenze.pdf
22. Update: What is the optimal dosing of 4-factor prothrombin complex concentrate in patients with warfarin-associated bleeding? | Drug Information Group | University of Illinois Chicago, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2021-2/may-2021-faqs/update-what-is-the-optimal-dosing-of-4-factor-prothrombin-complex-concentrate-in-patients-with-warfarin-associated-bleeding/>
23. Weight-Based Dosing Versus a Fixed-Dose Regimen of 4-Factor Prothrombin

Complex Concentrate in Obese Patients Requiring Vitamin K Antagonist Reversal
- PubMed, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33150496/>

24. Full article: Efficacy and safety of four-factor prothrombin complex concentrate fixed, weight-based dosing for reversal of warfarin anticoagulation, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/16078454.2020.1855745>
25. Management of Anticoagulation Therapy - American Society of ..., accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.hematology.org/-/media/hematology/files/education/clinicians/guidelines-quality/documents/ash-vte-anticoagulation-pocket-guide.pdf>
26. Use of Prothrombin Complex Concentrates (PCC) CONTENTS, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://todd-roat.squarespace.com/s/PCC-Use.pdf>
27. Suggestions For Warfarin Management Before And After Invasive Procedures - UW Sites, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://sites.uw.edu/anticoag/conditions/peri-procedural-anticoagulation/suggestions-for-warfarin-management-before-and-after-invasive-procedures/>
28. Anticoagulation Foundational Resources - ACCP, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.accp.com/docs/tae/2023-24/Anticoagulation.pdf>
29. Reversal of Oral Anticoagulation - PMC - PubMed Central, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3800206/>
30. Periprocedural Guidelines for the Management of Patients on long-term Anticoagulant and Antiplatelet Agents, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,
<https://www.bidmc.org/-/media/files/beth-israel-org/centers-and-departments/neurology/stroke-and-cerebrovascular-diseases/mgt-supratherp-inr.ashx?la=en&hash=B7D97F43AAFF966F615C67B5A9DA1A979DC2F8CA>

