

# **Protocollo Avanzato di Ematologia Clinica: Gestione dell'INR Sottoterapeutico e Ruolo del Metabolismo della Vitamina K nella Terapia con Antagonisti della Vitamina K (Warfarin)**

## **1. Fondamenti Fisiopatologici e Farmacocinetici della Terapia Anticoagulante Orale**

La gestione clinica della terapia anticoagulante orale (TAO) con antagonisti della vitamina K (AVK), in particolare il warfarin, rappresenta una delle sfide più complesse e sfumate nella medicina cardiovascolare ed ematologica moderna. Nonostante l'introduzione degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), il warfarin rimane la pietra miliare terapeutica per condizioni ad alto rischio trombotico, quali le protesi valvolari cardiache meccaniche, la stenosi mitralica reumatica e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi.<sup>1</sup> La comprensione profonda dei meccanismi che sottendono un International Normalized Ratio (INR) sottoterapeutico è il prerequisito indispensabile per qualsiasi decisione clinica. Non si tratta meramente di aggiustare un dosaggio numerico, ma di modulare un sistema biologico complesso influenzato da genetica, dieta, farmacocinetica e stato metabolico.

### **1.1 Il Meccanismo d'Azione e il Ciclo della Vitamina K**

Per comprendere le implicazioni di un INR sottoterapeutico e il ruolo della vitamina K, è necessario analizzare il ciclo della vitamina K a livello molecolare. Il warfarin non agisce direttamente sulla cascata della coagulazione nel circolo ematico; piuttosto, esercita il suo effetto nel reticolo endoplasmatico degli epatociti. Qui, i precursori dei fattori della coagulazione vitamina K-dipendenti (Fattore II o protrombina, VII, IX e X), così come le proteine regolatrici C e S, subiscono una modificazione post-traduzionale essenziale: la gamma-carbossilazione dei residui di acido glutammico nella regione N-terminale.<sup>2</sup>

Questa reazione richiede la forma ridotta della vitamina K (idrochinone) come cofattore, che durante il processo viene ossidata a vitamina K epossido. Per essere riutilizzata, l'eossido deve essere riconvertito alla forma ridotta attraverso due passaggi enzimatici critici mediati dal complesso enzimatico vitamina K eossido reduttasi (VKORC1). Il warfarin agisce inibendo la subunità C1 di questo complesso, bloccando la rigenerazione della vitamina K ridotta e

inducendo uno stato di carenza funzionale epatica di vitamina K. Di conseguenza, il fegato secerne proteine della coagulazione parzialmente o totalmente decarbossilate, note come PIVKA (Proteins Induced by Vitamin K Absence), che sono biologicamente inerti in quanto incapaci di legare gli ioni calcio e di ancorarsi alle superfici fosfolipidiche piastriniche.<sup>3</sup>

È cruciale notare che l'effetto anticoagulante non è immediato dopo la somministrazione del farmaco, né la sua cessazione porta a una normalizzazione istantanea della coagulazione. Questo ritardo farmacodinamico è dettato dall'emivita plasmatica dei fattori della coagulazione già circolanti, che devono essere degradati metabolicamente prima che la riduzione della sintesi dei nuovi fattori funzionali si rifletta nell'allungamento del Tempo di Protrombina (PT) e quindi dell'INR.

Il Fattore VII ha l'emivita più breve (circa 4-6 ore), seguito dal Fattore IX (24 ore), dal Fattore X (36-48 ore) e infine dal Fattore II (Protrombina), che ha un'emivita di circa 60-72 ore.<sup>2</sup>

Questa discrepanza nelle emivite ha implicazioni cliniche profonde nella gestione dell'INR sottoterapeutico. Un aumento aggressivo della dose di carico ("loading dose") può portare a una rapida deplezione del Fattore VII, innalzando l'INR nelle prime 24-36 ore. Tuttavia, l'effetto antitrombotico reale, che dipende principalmente dalla riduzione della Protrombina (Fattore II), richiede diversi giorni (fino a 5-7 giorni) per stabilizzarsi. Un INR che sale rapidamente dopo una dose di carico potrebbe riflettere solo la riduzione del Fattore VII, offrendo una falsa sensazione di sicurezza mentre i livelli di Protrombina rimangono ancora potenzialmente trombogenici. Inoltre, la Proteina C, un anticoagulante naturale anch'esso vitamina K-dipendente, ha un'emivita breve simile al Fattore VII. Una soppressione rapida della Proteina C prima della Protrombina può paradossalmente creare uno stato transitorio di ipercoagulabilità, noto come necrosi cutanea da warfarin, sebbene raro. Pertanto, la gestione dell'INR sottoterapeutico deve privilegiare la stabilità e la gradualità rispetto alla velocità, salvo situazioni di rischio trombotico imminente che richiedono il bridging con eparina.<sup>4</sup>

## 1.2 Farmacogenetica e Variabilità della Risposta

La risposta al warfarin e la tendenza a sviluppare un INR sottoterapeutico sono fortemente influenzate dal profilo genetico del paziente. Due geni principali modulano la sensibilità al farmaco: CYP2C9 e VKORC1.

L'enzima citocromo P450 2C9 (CYP2C9) è responsabile del metabolismo dell'isomero S-warfarin, che è da 3 a 5 volte più potente dell'isomero R. Varianti genetiche alleliche come CYP2C9<sup>2\*</sup> e CYP2C9<sup>3\*</sup> comportano una ridotta attività enzimatica, portando a una clearance ridotta del farmaco e a una maggiore sensibilità (richiesta di dosi minori). Al contrario, i pazienti omozigoti per l'allele wild-type (CYP2C9<sup>1\*</sup>) o portatori di varianti che conferiscono un metabolismo ultrarapido possono richiedere dosi molto elevate per mantenere l'INR nel range. In questi pazienti ("fast metabolizers"), un INR sottoterapeutico è un evento frequente se la dose non è aggressivamente titolata verso l'alto, e possono presentare fluttuazioni rapide dell'INR in risposta a lievi variazioni dietetiche o farmacologiche.<sup>3</sup>

Il gene VKORC1 codifica per il bersaglio molecolare del warfarin. Polimorfismi nella regione promotrice di questo gene determinano la quantità basale di enzima disponibile. Pazienti con

aplotipi che portano a un'elevata espressione di VKORC1 ("warfarin resistance") avranno bisogno di concentrazioni epatiche di farmaco molto più alte per inibire efficacemente il ciclo della vitamina K. Un INR persistentemente sottoterapeutico in un paziente aderente alla terapia deve far sospettare una resistenza farmacocinetica (metabolismo accelerato) o farmacodinamica (alterazione del target VKORC1).<sup>3</sup> Sebbene l'uso routinario della genotipizzazione non sia raccomandato per la gestione delle emergenze acute, la conoscenza di questi fattori è essenziale per l'ematologo nel valutare la causa di un INR instabile e decidere la strategia di aggiustamento a lungo termine.

## 2. Definizione e Stratificazione del Rischio dell'INR Sottoterapeutico

L'INR sottoterapeutico non è un'entità binaria (in range vs fuori range), ma uno spettro di rischio continuo. La definizione numerica varia in base alla condizione patologica sottostante, poiché il "target" terapeutico riflette il bilanciamento tra il rischio trombotico specifico della patologia e il rischio emorragico.

### 2.1 Soglie di Intervento per Patologia

Le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) e della Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) identificano diversi target:

- **Protesi Valvolari Meccaniche (Target INR 2.5 - 3.5 o 2.0 - 3.0):** Per le protesi meccaniche in posizione mitrale, o protesi aortiche di vecchia generazione (es. a palla "Starr-Edwards", a disco singolo "Bjork-Shiley"), il target è generalmente 2.5-3.5. In questo contesto, un INR < 2.5 è già tecnicamente sottoterapeutico, ma un valore < 2.0 rappresenta una "zona critica" di alto rischio trombogenico. Per le protesi aortiche moderne bi-leaflet (es. St. Jude Medical, On-X) in pazienti senza altri fattori di rischio, il target è spesso 2.0-3.0; qui, un INR di 1.8-1.9 è considerato una deviazione minore, mentre < 1.5 è un allarme rosso.<sup>6</sup>
- **Fibrillazione Atriale (FA) e Tromboembolismo Venoso (TEV) (Target INR 2.0 - 3.0):** Per la maggior parte dei pazienti con FA non valvolare o TVP/EP, il target è 2.5 (range 2.0-3.0). Un INR tra 1.5 e 1.9 conferisce una protezione parziale ma ridotta; il rischio di stroke o recidiva trombotica aumenta esponenzialmente man mano che l'INR scende sotto 1.5. Studi osservazionali hanno dimostrato che il rischio di ictus ischemico nei pazienti con FA raddoppia per ogni punto di diminuzione dell'INR sotto 2.0, sebbene rimanga inferiore rispetto all'assenza totale di terapia.<sup>9</sup>

### 2.2 Stratificazione del Rischio Trombotico Acuto

La gestione dell'INR sottoterapeutico deve essere guidata non solo dal valore numerico dell'INR, ma dal rischio trombotico intrinseco del paziente nel breve termine. Un INR di 1.6 in un paziente con una protesi meccanica mitrale e pregressi ictus richiede un intervento

immediato e aggressivo (bridging), mentre lo stesso valore in un paziente con una FA isolata e un punteggio CHA2DS2-VASc di 2 può essere gestito con un semplice aggiustamento della dose e vigile attesa.

La classificazione del rischio, derivata dalle linee guida ACCP e ASH <sup>7</sup>, è fondamentale per decidere se instaurare una terapia ponte con eparina:

- **Rischio Alto (> 10% rischio annuo di tromboembolismo):**
  - Protesi valvolare meccanica mitrale (qualsiasi tipo).
  - Protesi valvolare meccanica aortica di vecchia generazione.
  - Ictus ischemico o TIA recenti (negli ultimi 3-6 mesi).
  - Tromboembolismo venoso (TEV) recente (< 3 mesi).
  - Trombofilia grave (es. deficit di antitrombina III, sindrome da anticorpi antifosfolipidi).
- **Rischio Moderato (4-10% rischio annuo):**
  - Protesi aortica bi-leaflet con fattori di rischio aggiuntivi (FA, ipertensione, diabete, scompenso cardiaco).
  - FA con punteggio CHA2DS2-VASc di 3-4.
  - TEV pregresso (> 3 mesi ma < 12 mesi).
- **Rischio Basso (< 4% rischio annuo):**
  - Protesi aortica bi-leaflet senza fattori di rischio aggiuntivi.
  - FA con punteggio CHA2DS2-VASc 0-2 (senza stroke pregresso).
  - TEV remoto (> 12 mesi).<sup>1</sup>

### 3. Analisi Critica della "Somministrazione di Vitamina K" per INR Sottoterapeutico

Il quesito posto riguarda le "indicazioni alla somministrazione di vitamina K in caso di INR sottoterapeutico". È imperativo, in qualità di ematologo esperto, chiarire un concetto fondamentale che spesso genera confusione nella pratica clinica non specialistica.

#### 3.1 La Contrapposizione Fisiologica

La somministrazione farmacologica di Vitamina K1 (Fitomenadione) è l'antidoto specifico per l'**INR sovra-terapeutico** (rischio emorragico). Quando l'INR è eccessivamente alto (es. > 4.5 o > 9.0), la somministrazione di vitamina K esogena bypassa il blocco del warfarin fornendo un substrato diretto per la carbossilazione dei fattori della coagulazione, abbassando rapidamente l'INR.<sup>11</sup>

Al contrario, in presenza di un **INR sottoterapeutico**, il paziente si trova in uno stato di "eccessiva coagulabilità" rispetto al target desiderato. Somministrare vitamina K in questa fase sarebbe un **errore terapeutico grave**, in quanto antagonizzerebbe ulteriormente l'effetto del warfarin residuo, portando a una riduzione ancora più marcata dell'INR e aumentando drasticamente il rischio di trombosi valvolare o embolia sistemica. Pertanto, **non esistono**

**indicazioni cliniche per la somministrazione acuta di vitamina K (fiale o compresse ad alto dosaggio) per correggere un INR basso.** L'obiettivo è, all'opposto, ridurre l'apporto di vitamina K o aumentare l'inibizione del ciclo tramite il warfarin.

### 3.2 L'Eccezione: Supplementazione a Basso Dosaggio per la Stabilizzazione (Daily Low-Dose Vitamin K)

Esiste tuttavia una sfumatura avanzata nella letteratura specialistica che merita di essere discussa, sebbene non rappresenti una terapia d'urgenza per l'INR basso isolato. Alcuni pazienti presentano un INR estremamente labile e fluttuante, alternando periodi di sovradosaggio a periodi di sottodosaggio, spesso a causa di un apporto dietetico di vitamina K estremamente erratico.

Studi clinici hanno esplorato l'uso di una supplementazione giornaliera costante a basso dosaggio di vitamina K (es. 100-150 mcg/die) in aggiunta al warfarin. Il rationale non è alzare o abbassare l'INR acutamente, ma saturare le riserve epatiche di vitamina K, rendendo il sistema meno sensibile alle piccole variazioni dietetiche giornaliere. In questo scenario, il dosaggio del warfarin viene titolato verso l'alto per superare questa "resistenza controllata". Tuttavia, questa è una strategia di gestione cronica per la labilità dell'INR, non un trattamento per un singolo episodio di INR sottoterapeutico. Nel contesto della richiesta utente, se un paziente si presenta con INR 1.5, l'indicazione non è mai "dare vitamina K", ma indagare se un eccesso di vitamina K dietetica ha causato il problema.<sup>14</sup>

### 3.3 Gestione dell'Apporto Dietetico in Fase di INR Sottoterapeutico

La "somministrazione" di vitamina K rilevante in caso di INR basso è quella che avviene involontariamente attraverso la dieta. L'anamnesi nutrizionale è il primo passo diagnostico. Le raccomandazioni FCSA e i dati nutrizionali indicano che un improvviso aumento del consumo di alimenti ricchi di fillochinone può precipitare l'INR.

- **Alimenti "Colpevoli":** Spinaci, broccoli, cavoli, cavolini di Bruxelles, cime di rapa, lattuga scura, prezzemolo, olio di soia.<sup>15</sup>
- **Integratori:** Molti integratori multivitaminici da banco contengono 20-80 mcg di vitamina K, sufficienti a destabilizzare un paziente sensibile. Anche bevande "salutistiche" a base di tè verde o frullati di verdure concentrati possono essere la causa.
- **Azione:** L'indicazione non è eliminare questi cibi (che porterebbe a carenze e instabilità futura), ma **riportare l'assunzione ai livelli abituali**. Se il paziente ha iniziato una "dieta verde" intensiva, deve essere istruito a moderare le porzioni e renderle costanti, mentre il dosaggio del warfarin viene adeguato.<sup>16</sup>

## 4. Strategie Terapeutiche: Aggiustamento del Dosaggio e Watchful Waiting

La correzione dell'INR sottoterapeutico richiede un approccio algoritmico che bilanci la necessità di ripristinare la protezione trombotica con il rischio di causare un effetto "yo-yo"



(overshoot dell'INR).

#### 4.1 Il Concetto di "Watchful Waiting" (Vigile Attesa)

Per i pazienti con un INR storicamente stabile che presentano una deviazione minore e isolata sotto il target (es. INR 1.8 con target 2.0-3.0), le linee guida ACCP raccomandano spesso di non modificare la dose.

Questo approccio, definito "Watchful Waiting", si basa sull'osservazione che molte fluttuazioni minori sono transitorie (dovute a variazioni dietetiche temporanee o errori di laboratorio) e tendono a correggersi spontaneamente (regressione verso la media). Modificare la dose in risposta a ogni minima variazione (es.  $\pm 0.2$  unità) aumenta la variabilità complessiva dell'INR e riduce il tempo nel range terapeutico (TTR).<sup>10</sup>

- **Indicazione:** INR 0.5 unità sotto il target (es. 1.5-1.9 per target 2.5) in paziente a basso rischio.
- **Azione:** Confermare l'assunzione corretta della terapia, mantenere la dose attuale, ripetere INR in 7-14 giorni.

#### 4.2 Aggiustamento della Dose di Mantenimento

Quando l'INR è significativamente basso ( $< 1.5$ ) o persistentemente sotto il target in controlli successivi, è necessario un intervento farmacologico. Poiché esiste una relazione lineare tra la dose e la risposta dell'INR nella fase di mantenimento, le modifiche si basano sulla **dose settimanale totale** (TWD - Total Weekly Dose).<sup>18</sup>

- **Regola del 10-20%:** Per un INR sottoterapeutico, l'aumento standard è del 10-20% della TWD.<sup>9</sup>
  - *Esempio Pratico:* Paziente assume 5 mg/die (35 mg/settimana). INR rilevato 1.4.
  - Aumento del 15% = +5.25 mg. Nuova dose: 40 mg/settimana.
  - Schema: 5 mg per 4 giorni, 7.5 mg per 3 giorni (alternati o nel weekend).
- **Dose Singola di Carico ("Booster Dose"):** Per correggere più rapidamente un INR pericolosamente basso, si può somministrare una singola dose aumentata (es. 1.5 o 2 volte la dose giornaliera) seguita da un aumento della dose di mantenimento. Questo fornisce un picco plasmatico che accelera la riduzione dei fattori della coagulazione, anche se l'effetto sull'INR richiede comunque 24-48 ore. Le linee guida suggeriscono cautela con questa pratica nei pazienti anziani o fragili per evitare emorragie.<sup>17</sup>

### 5. Terapia Ponte (Bridging Therapy) con Eparina

Il "bridging" è l'uso temporaneo di un anticoagulante a breve durata d'azione (solitamente Eparina a Basso Peso Molecolare - LMWH, o Eparina Non Frazionata - UFH) per proteggere il paziente mentre l'INR è sottoterapeutico. Questa è una decisione critica: il bridging riduce il rischio trombotico ma aumenta significativamente il rischio di sanguinamento.

#### 5.1 Indicazioni al Bridging per INR Sottoterapeutico

A differenza del bridging peri-operatorio (dove si sospende il warfarin volontariamente), qui ci troviamo di fronte a una "falla" non pianificata nella copertura anticoagulante.

Le linee guida attuali (ASH 2018, ACCP) sono molto più conservative rispetto al passato, raccomandando il bridging solo per i pazienti ad altissimo rischio trombotico. Per la maggior parte dei pazienti a rischio moderato o basso, i rischi emorragici del bridging superano i benefici della prevenzione trombotica per i pochi giorni necessari a ripristinare l'INR.<sup>21</sup>

### **Pazienti che NECESSITANO di Bridging (Alto Rischio)**

In questi casi, se l'INR è significativamente sotto il target (es. < 2.0), si deve iniziare LMWH a dosaggio terapeutico (non profilattico) <sup>6</sup>:

#### **1. Protesi Valvolari Meccaniche:**

- Qualsiasi protesi meccanica in posizione **Mitrale** o **Tricuspidale** (alto rischio embolico e di trombosi valvolare).
- Protesi meccaniche aortiche di **vecchia generazione** (es. a palla, a disco singolo).
- Protesi aortiche bi-leaflet in pazienti con **fattori di rischio aggiuntivi**: Fibrillazione atriale concomitante, pregresso tromboembolismo, disfunzione ventricolare sinistra (LVEF < 35%), ipercoagulabilità.<sup>1</sup>

#### **2. Fibrillazione Atriale:**

- Punteggio CHA2DS2-VASc molto elevato (es. > 6).
- Ictus ischemico o TIA recente (negli ultimi 3 mesi).
- Tromboembolismo intracardiaco documentato.
- Stenosi mitralica reumatica significativa.

#### **3. Tromboembolismo Venoso (TEV):**

- TVP o EP recente (< 3 mesi), periodo di massima recidiva.
- Trombofilia severa (deficit proteina C/S, antitrombina, sindrome antifosfolipidi attiva).

### **Pazienti che NON necessitano di Bridging (Basso/Moderato Rischio)**

Per questi gruppi, l'approccio raccomandato è l'aumento della dose di warfarin senza aggiunta di eparina, data la scarsità di evidenze di beneficio netto <sup>7</sup>:

- Protesi meccanica aortica bi-leaflet senza altri fattori di rischio.
- Protesi biologiche.
- Fibrillazione atriale senza stroke recente (anche con CHADS2 2-4).
- TEV pregresso (> 3 mesi).

## **5.2 Protocolli di Dosaggio delle LMWH**

Quando indicato, il bridging si effettua con dosaggi terapeutici aggiustati per il peso corporeo e la funzione renale.

La Dalteparina e l'Enoxaparina sono le molecole più utilizzate.

### **Tabella A: Protocollo di Bridging con Dalteparina (Fragmin)**

7

Peso Corporeo (kg)	Dose Sottocutanea (UI anti-Xa)	Frequenza
< 46 kg	7.500 UI	Una volta al dì
46 - 56 kg	10.000 UI	Una volta al dì
57 - 68 kg	12.500 UI	Una volta al dì
69 - 82 kg	15.000 UI	Una volta al dì
83 - 98 kg	18.000 UI	Una volta al dì
> 99 kg	Consultare specialista (spesso 18.000 UI o bid)	Una volta al dì

*Nota: Nei pazienti ad altissimo rischio o con obesità importante, si può considerare la somministrazione bis in die (100 UI/kg ogni 12 ore).*

### **Tabella B: Protocollo di Bridging con Enoxaparina (Clexane)**

*Standard terapeutico:* 1 mg/kg ogni 12 ore (bid) oppure 1.5 mg/kg ogni 24 ore (die). Per il bridging in protesi meccaniche, si preferisce spesso il regime bis in die per garantire una copertura più costante.<sup>7</sup>

Aggiustamento per Insufficienza Renale (Clearance Creatinina < 30 ml/min):

L'accumulo di LMWH può causare sanguinamenti fatali.

- Enoxaparina: Ridurre a 1 mg/kg **una volta al giorno**.
- Dalteparina: Monitoraggio dell'attività anti-Xa raccomandato; in assenza, riduzione dose o switch a Eparina Non Frazionata (UFH) in infusione endovenosa per maggiore controllabilità.<sup>7</sup>

## **6. Cause "Nascoste" di INR Sottoterapeutico: Interazioni Farmacologiche**

Un'analisi esaustiva deve considerare le interazioni farmacologiche che riducono l'effetto del warfarin (riduzione INR). Questo avviene principalmente attraverso l'induzione del citocromo



P450 (CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4) che accelera il metabolismo del farmaco, o attraverso la riduzione dell'assorbimento.<sup>12</sup>

#### Farmaci Induttori (Causa di INR Basso):

- **Antibiotici:** Rifampicina (effetto potente e duraturo, può richiedere un aumento del warfarin del 100-200%).
- **Antiepilettici:** Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoina, Primidone.
- **Fitoterapici:** *Hypericum perforatum* (Erba di San Giovanni) è un potente induttore del CYP e della P-glicoproteina; causa frequente di fallimento terapeutico e trombosi in pazienti che ricorrono all'automedicazione per la depressione lieve.
- **Altri:** Colestiramina (sequestra il warfarin nell'intestino riducendo l'assorbimento; deve essere assunta a distanza di almeno 4 ore), Sucralfato.

Nota sull'Effetto Paradosso degli Antibiotici:

Mentre molti antibiotici (es. macrolidi, fluorochinoloni, cotrimoxazolo) inibiscono il metabolismo aumentando l'INR, alcuni regimi (es. nafcillina, dicloxacillina) possono ridurlo. Inoltre, se un paziente interrompe un antibiotico che in precedenza potenziava il warfarin, l'INR può crollare se la dose non viene riaggiustata verso l'alto al termine della terapia antibiotica.<sup>12</sup>

## 7. Sintesi delle Raccomandazioni e Tabella Decisionale Integrata

Sulla base delle evidenze analizzate (ACCP, ASH, FCSA), si propone il seguente algoritmo decisionale per l'ematologo.

**Tabella C: Gestione Integrata dell'INR Sottoterapeutico**

INR Attuale	Contesto Clinico / Rischio	Azione Farmacologica (Warfarin)	Bridging con LMWH (Eparina)	Follow-up INR
<b>1.8 - 1.9</b> <i>(Target 2.0-3.0)</i>	<b>Rischio Basso/Moderato</b>  (FA, TEV stabile, Protesi Ao bi-leaflet)	<b>Nessuna modifica</b> (Watchful Waiting).  Verificare aderenza e dieta.	<b>NO</b>	7-14 giorni
<b>1.5 - 1.9</b>	<b>Protesi Meccanica</b>	Aumento dose settimanale	<b>Considerare Sì</b>	5-7 giorni

(Target 2.5-3.5)	<b>Aortica</b>  (Vecchia generazione o fattori rischio)	<b>5-10%.</b>  Considerare singola dose extra (metà dose giornaliera).	Solo se fattori rischio multipli o storia di trombosi.	
<b>&lt; 1.5</b>  (Gravemente basso)	<b>Rischio Basso</b>  (FA stabile, TEV remoto)	Aumento dose settimanale <b>10-20%.</b>  Dose di carico singola (es. 1.5x dose die).	<b>NO</b>  (Raramente indicato, rischio emorragico > beneficio).	7 giorni
<b>&lt; 1.7 - 1.9</b>	<b>Alto Rischio</b>  (Protesi Mitrale, Ictus recente, TEV < 1 mese)	Aumento dose settimanale <b>10-20%.</b>	<b>Sì - RACCOMANDATO</b>  Dose terapeutica (es. Enoxaparina 1mg/kg bid) fino a INR > 2.0.	3-5 giorni
<b>Qualsiasi &lt; Target</b>	<b>Sospetta Interazione Farmacologica</b>  (es. inizio Rifampicina o Carbamazepina)	Aumento dose aggressivo e monitoraggio stretto.  Prevedere raddoppio dose con Rifampicina.	<b>Sì</b>  Fino a stabilizzazione del nuovo equilibrio metabolico.	Ogni 2-3 giorni
<b>Qualsiasi &lt; Target</b>	<b>Dimenticanza Dosi</b>  (Non aderenza)	Non modificare dose basale.	<b>NO</b>  A meno che le dosi perse	7 giorni

	riferita)	Somministrare la dose persa se entro 12h, altrimenti dose booster.	siano > 2 consecutive in paziente alto rischio.	
--	-----------	--------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	--

## 8. Conclusioni

La gestione dell'INR sottoterapeutico richiede un approccio clinico rigoroso che va oltre la semplice correzione numerica. Le raccomandazioni chiave per l'ematologo sono:

1. **Nessuna Vitamina K:** Non esiste indicazione all'uso di vitamina K per correggere un INR basso; questa pratica è fisiopatologicamente errata e pericolosa. L'unica eccezione (rara e specialistica) è la supplementazione cronica a basso dosaggio per stabilizzare pazienti con apporto dietetico erratico, mai per la correzione acuta.
2. **Bridging Selettivo:** L'uso di eparina a ponte non deve essere universale ("reflex bridging") ma riservato strettamente ai pazienti ad alto rischio trombotico (protesi meccaniche mitraliche, vecchie protesi aortiche, eventi recenti), seguendo i protocolli di dosaggio basati sul peso.
3. **Gradualità:** Privilegiare il "Watchful Waiting" per deviazioni minori in pazienti stabili per evitare l'instabilità dell'INR.
4. **Educazione:** Indagare sempre le cause dietetiche (aumento consumo verdure verdi) e farmacologiche (induttori, scarsa aderenza) prima di modificare permanentemente la dose. La stabilità dell'apporto di vitamina K è più importante della sua restrizione.

L'integrazione di queste strategie permette di minimizzare la finestra temporale di rischio trombotico senza esporre il paziente a rischi emorragici iatrogeni non necessari, in linea con i più alti standard di cura ematologica attuali.

## Bibliografia

1. 2020 ACC/AHA Heart Valve Disease Guideline: Key Perspectives, Part 3, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/ten-points-to-remember/2020/12/16/22/01/2020-ACC-AHA-VHD-GL-Pt-3-GL-VHD>
2. NOTA 97 – Allegato 2 Allegato 2 – Guida alla prescrizione della terapia anticoagulante orale con AVK e NAO/DOAC nella FANV I - AIFA, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728116/nota-97-all-2.pdf>
3. Algoritmo farmacogenetico vs algoritmo clinico nel dosaggio del warfarin, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.farmacovigilanzasardegna.it/2013/12/11/algoritmo-farmacogenetico-vs-algoritmo-clinico-nel-dosaggio-del-warfarin-2/>

4. Practical tips for warfarin dosing and monitoring - Cleveland Clinic Journal of Medicine, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.ccjm.org/content/ccjom/70/4/361.full.pdf>
5. Validation of an algorithm to predict decline in INR following warfarin cessation in patients undergoing invasive procedures - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7182614/>
6. Periprocedural Bridging Therapy in Patients With Mechanical Heart Valves - PMC, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11024885/>
7. Management of Subtherapeutic INRs in Patients on ... - BSW Together, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://bswtogether.org.uk/medicines/documents/management-of-subtherapeutic-inrs-in-patients-on-vitamin-k-antagonists-e-g-warfarin/>
8. Anticoagulation for Prosthetic Valves - PMC - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3835169/>
9. 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](https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/-2021-02-10-125746.pdf)
10. Management strategies following slightly out-of-range INRs: watchful waiting vs dose changes - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9131906/>
11. LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, [http://alimentazione.fimmg.org/articoli\\_approfondimenti/2007/settembre/manuale.pdf](http://alimentazione.fimmg.org/articoli_approfondimenti/2007/settembre/manuale.pdf)
12. Updated Guidelines on Outpatient Anticoagulation - AAFP, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2013/0415/p556.html>
13. Guidelines for the management of an elevated INR on warfarin, with or without bleeding - Sonic Healthcare, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://protocols.sonichealthcare.com/shared/IP401.pdf>
14. Warfarin (Coumadin) - UW Sites - University of Washington, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://sites.uw.edu/anticoag/drugs/warfarin/>
15. CONSIGLI DIETETICI PER PAZIENTI IN TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI - Asugi, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, [https://asugi.sanita.fvg.it/export/sites/aas1/it/documenti/all\\_dao/mat\\_info/go\\_dao\\_alimentazione\\_vitamina\\_k\\_01.pdf](https://asugi.sanita.fvg.it/export/sites/aas1/it/documenti/all_dao/mat_info/go_dao_alimentazione_vitamina_k_01.pdf)
16. Terapia anticoagulante orale (TAO): guida pratica per il paziente e il caregiver - Azienda sanitaria universitaria Friuli Centrale (ASU FC), accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, [https://asufc.sanita.fvg.it/export/sites/asufc/it/schede/riab\\_cardiologica/immagini-e-documenti/opuscoli\\_materiale\\_informativo/Terapia-anticoagulante-orale-TAO-guida-pratica-per-il-paziente-e-il-caregiver.pdf](https://asufc.sanita.fvg.it/export/sites/asufc/it/schede/riab_cardiologica/immagini-e-documenti/opuscoli_materiale_informativo/Terapia-anticoagulante-orale-TAO-guida-pratica-per-il-paziente-e-il-caregiver.pdf)
17. Clinical Guides - Warfarin: Management of Out-of-Range INRs | Thrombosis

- Canada, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,  
[https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical\\_guides?language=en-ca&guideID=45](https://thrombosiscanada.ca/hcp/practice/clinical_guides?language=en-ca&guideID=45)
18. Warfarin Dose Adjustments, Anticoagulation Clinic - UC San Diego Health, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,  
<https://health.ucsd.edu/for-health-care-professionals/anticoagulation-guidelines/warfarin/dose-adjustments/>
  19. How to manage warfarin therapy - PMC - NIH, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4653986/>
  20. Guideline for Warfarin Management in the Community - Queensland Health, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,  
[https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0025/443806/warfarin-guide-line.pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0025/443806/warfarin-guide-line.pdf)
  21. 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>
  22. 1 Pharmacy Procedure Bridging Warfarin with Parenteral Anticoagulants - American Heart Association, accesso eseguito il giorno dicembre 13, 2025,  
<https://www.heart.org/-/media/Files/Professional/Quality-Improvement/Get-With-the-Guidelines/Get-With-The-Guidelines-AFIB/Anticoagulation-Toolkit/Bridging-Warfarin-with-Parenteral-AgentsPeriProcedural-Management-of-Anticoagulation-and-Subtherapeu.pdf>