

# Gestione dell'INR Sovraterapeutico in Terapia con Warfarin

## Raccomandazioni Evidence-Based

*Documento di sintesi basato sulle linee guida ACCP, ESC e consensus internazionali*

### Messaggio Chiave

La gestione dell'INR sovraterapeutico si basa su tre elementi fondamentali:

- **Presenza o assenza di sanguinamento**
- **Livello di INR**
- **Rischio emorragico individuale**

La vitamina K è indicata principalmente nelle emergenze emorragiche o con INR >10. Per INR 4.5-10 senza sanguinamento, la semplice sospensione del warfarin è spesso sufficiente.

### Raccomandazioni per Situazione Clinica

#### 1. Sanguinamento Maggiore (qualsiasi INR)

**Definizione:** emorragia intracranica, gastrointestinale maggiore, retroperitoneale, o sanguinamento che richiede trasfusioni o mette a rischio la vita.

**Gestione:**

- Sospendere immediatamente il warfarin
- **Vitamina K 10 mg EV** (infusione lenta in 30 minuti)
- **Concentrati protrombinici a 4 fattori (4F-PCC) 25-50 UI/kg**
- In assenza di 4F-PCC: plasma fresco congelato 15 mL/kg
- Monitorare INR ogni 30-60 minuti dopo PCC fino a stabilizzazione

*Razionale: La vitamina K da sola richiede 6-12 ore EV e 18-24 ore per os. I PCC forniscono fattori della coagulazione immediatamente disponibili. La vitamina K garantisce un effetto duraturo dopo l'esaurimento dei PCC (6-8 ore).*

#### 2. INR >10 Senza Sanguinamento

**Gestione:**

- Sospendere il warfarin
- **Vitamina K 2.5-5 mg per os** (o 0.5-1 mg EV se alto rischio emorragico)
- Controllare INR dopo 12-24 ore
- Ripetere vitamina K se necessario
- Considerare 4F-PCC solo se alto rischio emorragico (es. recente neurochirurgia, storia di sanguinamento)

*Note: INR >10 comporta rischio emorragico aumentato in modo logaritmico. La vitamina K accelera il rientro in range terapeutico senza aumentare il rischio trombotico.*

### **3. INR 4.5-10 Senza Sanguinamento**

**Gestione standard (paziente a rischio emorragico standard):**

- Sospendere 1-2 dosi di warfarin
- Monitorare INR quotidianamente
- Riprendere warfarin a dose ridotta quando INR si avvicina al range terapeutico

**Gestione con vitamina K (considerare se alto rischio emorragico):**

- **Vitamina K 1-2 mg per os** (preferita) o 0.5-1 mg EV
- Controllare INR dopo 12-24 ore

*Alto rischio emorragico include: età >75 anni, scompenso cardiaco, neoplasia attiva, bassa dose settimanale di warfarin, recente chirurgia, cadute frequenti, storia di sanguinamento.*

*Evidenza: Le linee guida ACCP 2012 non raccomandano routinariamente la vitamina K per INR 4.5-10 senza sanguinamento, in quanto non dimostra riduzione del rischio emorragico maggiore. Tuttavia, accelera la correzione dell'INR (utile in pazienti ad alto rischio).*

### **4. INR <4.5 Sopra Range Terapeutico**

**Gestione:**

- Saltare 1 dose o ridurre la dose
- Riprendere a dose più bassa quando INR rientra in range
- **La vitamina K non è indicata**

### **5. Chirurgia Urgente (entro 6 ore)**

**Obiettivo:** INR ≤1.5 prima della procedura.

**Gestione:**

- Sospendere warfarin
- **Vitamina K 5-10 mg EV**
- **4F-PCC 25-50 UI/kg**
- Verificare INR 30 minuti dopo PCC

### **6. Chirurgia Elettiva (entro 24-36 ore)**

**Gestione:**

- Sospendere warfarin 5 giorni prima
- Se INR 1.4-1.9 il giorno prima: vitamina K 1-2 mg per os
- Verificare INR il giorno della procedura

## **Via di Somministrazione della Vitamina K**

**Via orale (preferita per urgenze non immediate):**

- Efficace quanto la via EV a 24 ore
- Inizio effetto: 12-24 ore
- Assorbimento prevedibile
- Nessun rischio di reazioni anafilattiche

**Via endovenosa (per emergenze):**

- Inizio effetto più rapido: 6-12 ore

- **Infusione lenta (30 minuti) obbligatoria** per ridurre rischio anafilattico
- Stessa efficacia della via orale a 24 ore

#### **Via sottocutanea/intramuscolare: NON raccomandata**

- Assorbimento erratico e imprevedibile
- Rischio di ematomi
- Efficacia non superiore al placebo (via SC)

## **Tabella Riassuntiva**

Situazione Clinica	INR	Vitamina K	Altre Misure
<b>Sanguinamento maggiore</b>	Qualsiasi	<b>10 mg EV</b>	Sospendere warfarin + 4F-PCC 25-50 UI/kg + monitoraggio INR
Nessun sanguinamento	>10	<b>2.5-5 mg PO o 0.5-1 mg EV</b>	Sospendere warfarin. Ripetere vit K se necessario. 4F-PCC solo se alto rischio
Nessun sanguinamento + rischio standard	4.5-10	<b>NON indicata</b>	Sospendere 1-2 dosi. Riprendere a dose ridotta
Nessun sanguinamento + alto rischio emorragico	4.5-10	<b>1-2 mg PO o 0.5-1 mg EV</b>	Sospendere warfarin. Monitoraggio stretto
Sopra range terapeutico	<4.5	<b>NON indicata</b>	Saltare 1 dose o ridurre dose
Chirurgia urgente (<6 ore)	Qualsiasi	<b>5-10 mg EV</b>	4F-PCC 25-50 UI/kg. Target INR ≤1.5
Chirurgia elettiva (24-36 ore)	1.4-1.9	<b>1-2 mg PO</b>	Sospendere warfarin 5 giorni prima

## **Punti Chiave per la Pratica Clinica**

- L'evidenza non supporta l'uso routionario di vitamina K per INR 4.5-10 senza sanguinamento
- La vitamina K accelera la correzione dell'INR ma non riduce il rischio di sanguinamento maggiore
- Via orale preferita (stessa efficacia a 24h, nessun rischio anafilattico)
- **Mai usare via sottocutanea** (assorbimento erratico)
- 4F-PCC + vitamina K sono la combinazione gold standard nelle emergenze
- La vitamina K da sola richiede almeno 6 ore per iniziare ad agire

- Dosi basse (1-2 mg) riducono il rischio di resistenza al warfarin alla ripresa
- Individualizzare sempre in base al rischio emorragico e trombotico del paziente

## Bibliografia e Fonti

1. Holbrook A, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e152S-e184S.
2. Ansell J, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126(3 Suppl):204S-233S.
3. Tran HA, et al. An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *Med J Aust.* 2013;198(4):198-9.
4. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123(12):1794-1801.
5. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008;111(10):4871-4879.
6. National Clinical Guideline Centre (UK). Atrial Fibrillation: Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.
7. Tomaselli GF, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(24):3042-3067.

*Database consultati: PubMed, Cochrane Library, linee guida ACCP (American College of Chest Physicians), ESC (European Society of Cardiology), NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Australian Red Cross Lifeblood, Canadian guidelines.*

*Documento aggiornato: Dicembre 2024*