

Gestione della Terapia con Warfarin:

Controindicazioni, Eventi Avversi e Sospensione

Controindicazioni all'Uso del Warfarin

- **Controindicazioni Assolute:** Situazioni in cui **warfarin non va utilizzato in alcun caso** ¹ ² . Le principali controindicazioni assolute riconosciute dalle linee guida includono:
 - **Gravidanza (primo trimestre e ultime 4-6 settimane):** Il warfarin attraversa la placenta ed è teratogeno nel primo trimestre, causando note malformazioni fetali, ed espone a rischio emorragico fetale nelle ultime settimane di gestazione ³ ⁴ . Di conseguenza, la terapia con antagonisti della vitamina K è assolutamente controindicata durante il primo trimestre e a fine gravidanza ³ ⁵ . (Nel caso in cui sia necessaria anticoagulazione in gravidanza, si ricorre in alternativa all'eparina a basso peso molecolare, considerata più sicura ⁶ .)
 - **Emorragia maggiore recente (entro ~1 mese):** Dopo un episodio di sanguinamento grave (specie se potenzialmente *life-threatening*), è **obbligatorio evitare la terapia anticoagulante orale** per un periodo adeguato (almeno un mese) ³ ² . Un'emorragia intracranica o un sanguinamento maggiore attivo rappresentano controindicazioni assolute finché il rischio persiste ⁷ . In caso di **emorragia in corso di terapia** (ad es. emorragia intracranica), la sospensione immediata di warfarin è mandatoria e spesso accompagnata da misure di reversal (vitamina K, ecc.) ⁷ .
- **Controindicazioni Relative:** Condizioni in cui l'uso del warfarin **comporta un rischio elevato** e va valutato con estrema cautela (in base al rapporto rischio/beneficio individuale) ⁸ . Spesso vengono distinte in **controindicazioni "maggiori" (rischio molto alto)** e **altri fattori di rischio** ⁹ ¹⁰ . Le principali sono:
 - **Rischio emorragico elevato per condizioni cliniche:** ad esempio **sanguinamento gastrointestinale attivo o ulcera peptica in atto, ipertensione arteriosa grave non controllata, malformazioni vascolari suscettibili di sanguinamento significativo** (es. varici esofagee), **diatesi emorragiche o coagulopatie** congenite/acquisite (incluse piastrinopenia severa o disordini piastrinici) ⁹ ¹¹ . Anche una **storia recente di chirurgia o trauma a organi critici** (es. interventi neurochirurgici, chirurgia oculare, traumi cranici) o **pregressi ictus emorragici** aumentano enormemente il rischio di complicanze con warfarin ¹¹ ¹² . Tali situazioni, pur non essendo assolute, rappresentano controindicazioni *importanti* all'inizio o alla continuazione della TAO con warfarin.
 - **Condizioni del paziente che ostacolano una gestione sicura:** ** scarsa aderenza al trattamento (noncompliance) o incapacità di controllare adeguatamente l'INR (ad es. per problemi cognitivi, barriere linguistiche, mancanza di supporto) rendono rischioso l'uso di warfarin ¹³ . Anche alcolismo grave rientra tra le controindicazioni relative, sia per l'interferenza metabolica sul warfarin sia per l'aumentato rischio di trauma e scarsa aderenza ¹⁴ . Disturbi psichiatrici severi o un ambiente domestico inadeguato possono compromettere il monitoraggio regolare, configurando controindicazioni relative ¹⁰ ¹⁵ . Un rischio elevato di cadute** (paziente anziano

fragile con precedenti cadute) è spesso considerato una controindicazione relativa, poiché aumenta la probabilità di emorragie traumatiche intracraniche ¹⁶ .

- **Altre condizioni cliniche a rischio: Insufficienza epatica grave** (il fegato malato sintetizza meno fattori della coagulazione e metabolizza meno il farmaco, predisponendo a sanguinamento) ¹⁷ ⁶ ; **insufficienza renale grave** (specie se in dialisi, il warfarin può causare calcifilassi e complicanze cutanee); **malnutrizione, steatorrea o diete fortemente ipocaloriche** (carenza di vitamina K e alterato assorbimento possono rendere l'INR instabile) ¹⁸ ¹⁹ ; **età molto avanzata (>80 anni)**, **ipertiroidismo non trattato** (accentua il turnover dei fattori della coagulazione) o **ipotiroidismo severo** (effetto opposto), **meno-metrorragie importanti** o altre fonti di sanguinamento potenziale (es. retinopatia diabetica proliferante, malattie infiammatorie intestinali con lesioni sanguinanti) – tutte situazioni in cui il trattamento con warfarin comporta un rischio emorragico maggiore e va ponderato attentamente ¹⁹ ¹⁸ . In alcuni casi, interventi risolutivi (es. polipectomia, eradicazione di varici, isterectomia in caso di metrorragie incontrollabili) possono rimuovere la controindicazione e rendere possibile la TAO ²⁰ ²¹ .

Nota: In generale, le linee guida italiane (FCSA-SIMG) sottolineano che in presenza di controindicazioni relative il warfarin **andrebbe evitato se esistono terapie alternative** o utilizzato solo se il beneficio tromboembolico supera nettamente i rischi ⁸ . Le linee guida americane ACCP concordano sui principali fattori di rischio: ad esempio, indicano come controindicazioni all'uso di warfarin **sanguinamento attivo, ipersensibilità al farmaco, gravidanza, storia di emorragia maggiore, nonché rischio di cadute o grave non-aderenza** che impedisca un monitoraggio sicuro ¹³ . Tali condizioni vanno considerate caso per caso, privilegiando approcci alternativi (come eparina o nuovi anticoagulanti orali) quando possibile.

Eventi Avversi da Warfarin (per Gravità e Frequenza)

Gli **effetti indesiderati della terapia con warfarin** sono prevalentemente legati all'azione anticoagulante (sanguinamento di varia gravità), ma esistono anche reazioni rare idiosincratice. Di seguito gli eventi avversi organizzati per gravità e incidenza, con particolare evidenza a quelli tipici dell'inizio terapia:

- **Complicanze Emorragiche – le più comuni:** Il **sanguinamento è l'evento avverso più frequente del warfarin** ¹⁶ . Nella maggioranza si tratta di **emorragie minori**: *ecchimosi* e facile formazione di lividi, **epistassi** (sangue dal naso), **sanguinamenti gengivali**, lievi ematurie o rettorragie (tracce di sangue nelle urine/feci), mestruazioni abbondanti, piccoli ematomi cutanei, etc. ²² ²³ . Questi episodi minori sono relativamente **comuni** soprattutto nei pazienti con INR fluttuante nella fase iniziale di terapia o in politerapia farmacologica ²⁴ . Ci si può aspettare una certa facilità al sanguinamento cutaneo o mucoso come fenomeno **abbastanza frequente** (non sempre quantificato precisamente, ma segnalato come uno degli effetti più prevedibili) ²⁵ . Di solito tali eventi sono gestibili con piccoli aggiustamenti della dose di warfarin o misure locali (ad esempio, compressione in caso di epistassi). È fondamentale educare il paziente a riconoscere questi segni e riferirli, poiché **un piccolo sanguinamento può progredire verso uno più grave** se l'INR risulta eccessivamente elevato ²⁶ . Anche sintomi come **stanchezza inusuale, pallore, capogiri** possono indicare anemie da sanguinamenti occulti e vanno monitorati.
- **Emorragie Maggiori – eventi rari ma gravi:** Comprendono emorragie potenzialmente **pericolose per la vita** o che richiedono intervento medico urgente, sospensione del farmaco e terapia di reversal. Esempi: **emorragie gastrointestinali severe**, con melena o ematemesi (sangue rosso vivo o "caffè" in feci/vomito) ²² ²⁷ ; **emorragie intracraniche** (ictus emorragico, ematoma subdurale) –

evenienza rara ma devastante, la cui probabilità aumenta con INR molto elevati (>4) o in pazienti anziani e fragili ²⁴. L'incidenza di emorragie maggiori in pazienti in TAO varia a seconda dei fattori di rischio: le stime generali indicano ~1-3% per anno per emorragie maggiori nella popolazione generale in trattamento, ma sale oltre il 5-6% annuo nei pazienti ad alto rischio (es. età >75 anni, comorbidità) ²⁴. In particolare, il **rischio di sanguinamento è più alto nei primi mesi di terapia** (fase di assestamento) e in corrispondenza di variazioni di dose o introduzione di farmaci interagenti ²⁴. Le linee guida ACCP evidenziano che i **fattori di rischio chiave per le emorragie da warfarin** includono: intensità eccessiva dell'anticoagulazione (INR molto alto), **inizio della terapia (prime settimane)**, età avanzata, anamnesi di sanguinamento gastrointestinale, comorbidità come insufficienza renale o tumori, uso concomitante di antiaggreganti/NSAID, abuso alcolico, ecc. ²⁴ ²⁸. Ogni episodio di sanguinamento maggiore richiede **sospensione immediata di warfarin e trattamento antagonista** (vitamina K, plasma o concentrati di complesso protrombinico a seconda della gravità), seguendo protocolli d'urgenza ²⁹.

- **Altri effetti avversi comuni/minori:** Alcuni pazienti riportano effetti non emorragici **di grado lieve**, sebbene meno comuni: ad esempio **disturbi gastro-intestinali** (nausea, scarso appetito, gonfiore) o **alterazioni del gusto** ³⁰ ³¹, che tendono a manifestarsi all'inizio ma spesso regrediscono con il tempo o aggiustando la dose. Un altro possibile effetto a lungo termine è la **alopecia** (perdita o assottigliamento dei capelli), segnalata raramente in terapia cronica con warfarin ³². Possono verificarsi anche **rash cutanei o orticaria** (reazioni di ipersensibilità minori) ³³. Tali effetti collaterali "minori" sono *poco frequenti* e in genere non pericolosi, ma possono influire sulla qualità di vita e vanno monitorati; se persistenti e fastidiosi, si può valutare un cambio di terapia.

- **Reazioni Avverse Rare ma Gravi (idiosincratice):**

- **Necrosi cutanea da warfarin:** È una complicanza **rara (circa 0,01-0,1% dei pazienti)** ma **molto seria**, causata da paradossale trombosi diffusa del microcircolo cutaneo. Si manifesta tipicamente **entro i primi 3-8 giorni di terapia** con dolore e lesioni cutanee emorragico-necrotiche a livello di aree adipose (mammelle, cosce, natiche, addome) ³⁴ ³⁵. All'origine vi è un transitorio squilibrio procoagulante (rapida caduta delle proteine C e S anticoagulanti rispetto ai fattori pro-coagulanti) all'inizio del trattamento ³⁶. Questa condizione richiede **intervento immediato: sospensione del warfarin** (fondamentale arrestare il farmaco causale) e passaggio ad anticoagulazione alternativa (eparina) oltre alla somministrazione di vitamina K per ripristinare i fattori carenti ³⁷. Non riconoscendola in tempo, le lesioni cutanee possono estendersi fino a richiedere debridement chirurgico e innesti cutanei ³⁸. Fortunatamente, la necrosi cutanea warfarin-indotta è molto rara e prevenibile avviando la TAO con dosi moderate e associando eparina nei primi giorni nei pazienti a rischio (ad es. deficit congeniti di Proteina C o S) ³⁹ ⁴⁰.
- **Sindrome del "dito viola" (purple toe syndrome):** Rara complicanza non emorragica caratterizzata da un'improvvisa colorazione violacea dolorosa delle dita dei piedi. È dovuta a **microemboli cholesterolici** che occludono arteriole periferiche, presumibilmente mobilizzati dall'effetto del warfarin sulle placche aterosclerotiche ⁴¹. Tende a manifestarsi **dopo qualche settimana di terapia** (spesso 3-8 settimane dall'inizio) in pazienti con aterosclerosi diffusa. Sebbene non comune, è un segnale di allarme: se compare **cianosi dolorosa alle dita dei piedi** sotto warfarin, occorre sospendere il farmaco per evitare ulteriore embolizzazione ⁴² ⁴³. La sindrome generalmente regredisce dopo la sospensione, ma può lasciare danni tissutali se non si interviene in tempo.
- **Calcifilassi:** grave condizione di **arteriopatologia con calcificazioni e necrosi cutanea** favorita dal warfarin (che inibisce le proteine vitamina K-dipendenti che proteggono dai depositi di calcio). È

molto rara, osservata quasi solo in pazienti con insufficienza renale terminale, ma possibile anche in altri casi ⁴⁴ ⁴⁵. Si presenta con lesioni ischemiche dolorose a rete (livedo reticularis) e ulcerazioni cutanee. Richiede sospensione immediata del warfarin e gestione specialistica.

- **Reazioni allergiche gravi:** estremamente rare con warfarin, ma possibili. Sono stati riportati casi isolati di **anafilassi** o **angioedema** in pazienti trattati, manifestati da orticaria diffusa, broncospasmo, edema facciale. In caso di sospetta reazione di ipersensibilità acuta, il warfarin va interrotto e trattata l'emergenza (antistaminici, adrenalina).
- **Epatotossicità:** il warfarin può raramente provocare danno epatico (ad esempio epatite colestatica). Segni come **ittero (occhi e pelle gialli)**, elevati enzimi epatici, urina scura e feci acoliche sono segnali di allarme ⁴⁶ ⁴⁷. Tali eventi sono molto inusuali; se comparissero, sarebbe indicato sospendere il warfarin e indagare la causa del danno epatico.

Eventi all'esordio della terapia: È importante sottolineare che alcune complicanze **tendono a manifestarsi all'inizio del trattamento**. Oltre alla già menzionata necrosi cutanea (tipicamente nella prima settimana) ³⁵, i **primi 10-14 giorni** sono critici per l'aggiustamento della dose di warfarin: in questa fase l'INR può fluttuare più ampiamente e il paziente è più suscettibile a **sovra-anticoagulazione e sanguinamenti** se il dosaggio non è calibrato ²⁴. Ecco perché le linee guida ACCP e FCSA raccomandano controlli ravvicinati dell'INR all'inizio (es. ogni 2-3 giorni nella prima settimana) e cautela nei carichi di dose iniziali ²⁹. Anche la **purple toe syndrome** spesso insorge entro il primo mese di terapia: va tenuta presente in caso di sintomatologia vascolare periferica sopravvenuta in questo periodo ⁴² ⁴³. In generale, **l'inizio della TAO con warfarin** è una fase delicata che richiede stretto monitoraggio per intercettare precocemente eventuali eventi avversi.

Situazioni che Richiedono la Sospensione della Terapia con Warfarin

Vi sono circostanze cliniche in cui la terapia con warfarin **deve essere temporaneamente o definitivamente sospesa** per salvaguardare il paziente. Le più rilevanti, supportate da raccomandazioni di linee guida (FCSA, ACCP), includono:

- **Emorragia maggiore o rischio emorragico acuto:** In presenza di un sanguinamento grave **in atto** (es. emorragia intracranica, sanguinamento gastrointestinale massivo, emorragia retroperitoneale), **il warfarin va immediatamente sospeso**. Le linee guida enfatizzano che durante un'emorragia potenzialmente fatale l'anticoagulante **deve essere interrotto** e si devono adottare misure urgenti per correggere la coagulazione (vitamina K endovenosa, plasma fresco congelato o concentrati di complesso protrombinico) ⁷. Anche di fronte a un **INR eccessivamente elevato** (>> target) **senza ancora un sanguinamento ma con rischio imminente**, è prudente **tenere il warfarin in sospeso** fino a correzione: ad esempio, le linee guida ACCP suggeriscono che se l'INR è >9.0 (in assenza di sanguinamento) si omettano alcune dosi di warfarin e si somministri vitamina K orale per ridurre rapidamente l'INR ⁴⁸ ⁴⁹. In ogni caso, **qualunque segno di sanguinamento significativo** durante la terapia è motivo di sospensione temporanea finché il paziente non è stabilizzato e il rapporto rischio/beneficio di riprendere il farmaco non venga rivalutato.
- **Necessità di intervento chirurgico o procedura invasiva:** Prima di interventi chirurgici programmati o procedure invasive a elevato rischio di sanguinamento, è necessario **sospendere temporaneamente il warfarin** per consentire la normalizzazione della coagulazione. Le tempistiche dipendono dall'emivita del warfarin e dal target di INR: in genere **5 giorni di sospensione** sono sufficienti a far scendere l'INR <1,5 (livello considerato sicuro per la maggior parte degli interventi)

⁵⁰ . Le linee guida FCSA indicano infatti che dopo aver interrotto la TAO servono circa 3-5 giorni per ottenere un INR <1,5 idoneo alla chirurgia ⁵⁰ . Durante questo periodo, per pazienti ad alto rischio tromboembolico, si attua una *bridging therapy* con eparina a dose terapeutica (es. eparina a basso peso molecolare) finché l'INR è fuori range terapeutico ⁵¹ . **Situazioni tipiche in cui va sospeso warfarin prima della procedura:** interventi di chirurgia maggiore, neurochirurgia, chirurgia oculare intraoculare, procedure endoscopiche con biopsia estesa o polipectomia, anestesia spinale/epidurale (il warfarin in atto è *controindicazione assoluta* a manovre neuroassiali) ⁵² . In tali casi, il warfarin si sospende nei giorni precedenti (spesso 5 giorni prima) e si riprende dopo l'intervento, appena il rischio emorragico lo consente ⁵³ ⁵⁴ . *NB:* Per interventi minori a basso rischio (es. piccole chirurgie dermatologiche, estrazioni dentarie semplici), le evidenze suggeriscono che **potrebbe non essere necessaria la sospensione** purché l'INR sia nel range terapeutico basso ⁵⁵ . La decisione va comunque condivisa tra chirurgo ed ematologo, considerando i rischi specifici.

- **Gravidanza o pianificazione della gravidanza:** Come già accennato, il warfarin è teratogeno e può causare embriopatia (soprattutto esposizione tra la 6^a e 12^a settimana) oltre a rischio di emorragie fetali e aborto. **Se una paziente in terapia con warfarin risulta incinta, il farmaco va prontamente sospeso** e si deve passare a un anticoagulante più sicuro in gravidanza (eparina) ⁶ . Idealmente, le donne in età fertile dovrebbero essere informate di evitare la gravidanza durante terapia orale (utilizzando contraccezione efficace) ¹³ . In caso di necessità di anticoagulazione in gravidanza (es. trombosi venosa profonda acuta, protesi valvolare meccanica ad alto rischio), le linee guida raccomandano l'uso di eparina a basso peso molecolare per tutta la gestazione in luogo del warfarin ⁶ . Il warfarin può eventualmente essere reintrodotta solo dopo il parto (tenendo conto che è controindicato anche durante l'allattamento nelle prime settimane, poiché può causare emorragie neonatali). Dunque **la scoperta di una gravidanza in corso di TAO impone la sospensione immediata** del warfarin.

- **Gravi reazioni avverse idiosincratice:** Se il paziente sviluppa una complicanza grave attribuibile al warfarin, **la terapia va sospesa**. Ad esempio, nell'**eventualità (rara) di necrosi cutanea da warfarin**, il trattamento di prima linea consiste nell'**interrompere il warfarin** immediatamente e iniziare terapia alternativa con eparina e vitamina K ³⁷ . Analogamente, la comparsa della **sindrome dei diti viola** richiede di cessare il warfarin (pena l'aggravarsi delle lesioni ischemiche) ⁴² . Qualsiasi segno di **ipersensibilità severa** (es. anafilassi) implica la sospensione definitiva del farmaco. In sintesi, **nessun effetto avverso grave va "tollerato" pur di continuare la TAO:** in presenza di reazioni potenzialmente pericolose o intollerabili, si deve interrompere la terapia anticoagulante orale e optare per alternative (come eparina EV/SC o altri anticoagulanti se appropriati).

- **Altre situazioni particolari:**

- **Sovradosaggio di warfarin/INR fuori range senza emorragie:** se l'INR risulta significativamente sopra il range terapeutico (ad es. >4,5-5) anche in assenza di sintomi emorragici, si **sospende temporaneamente il warfarin** (saltando una o più dosi) finché l'INR rientra nel range desiderato ⁴⁸ . In caso di **INR molto alto (>9)** senza sanguinamento, le linee guida (es. ACCP) consigliano di omettere il warfarin e somministrare basse dosi di vitamina K orale, poiché il rischio di sanguinamento grave è elevato ⁴⁸ ⁴⁹ . Dopo la correzione, la terapia potrà essere ripresa a dose ridotta, ma solo dopo attenta rivalutazione.

- **Interruzione definitiva per cessata indicazione o rischio eccessivo:** se il motivo per cui il warfarin era prescritto viene meno (es. termine di terapia di 3-6 mesi per TVP provoked completata) o se

sopravvengono condizioni che rendono troppo pericolosa la prosecuzione (es. peggioramento importante della funzionalità epatica, neoplasia con alto rischio emorragico), si procede alla sospensione definitiva del warfarin. In alcuni casi sarà necessario **scalare o convertire la terapia**: ad esempio passando a eparina per un breve periodo o ad un diverso anticoagulante, a seconda delle circostanze cliniche e delle linee guida. La **decisione di sospendere definitivamente** va sempre condivisa con lo specialista, considerando il bilancio rischio trombotico vs. rischio emorragico.

In conclusione, la gestione ottimale del warfarin richiede **vigilanza costante**: conoscere **quando non iniziarlo (controindicazioni)**, monitorare e mitigare i **possibili eventi avversi** (soprattutto nelle fasi iniziali e nei pazienti fragili), ed essere pronti a **sospendere tempestivamente la terapia** nelle situazioni in cui la sicurezza del paziente lo impone. Le raccomandazioni delle linee guida FCSA-SIMG italiane e ACCP statunitensi forniscono un quadro chiaro per orientare queste decisioni, enfatizzando l'importanza del giudizio clinico individuale e di un attento equilibrio tra efficacia antitrombotica e rischio emorragico ⁸

²⁴ .

Fonti: Linee guida FCSA-SIMG (Guida alla terapia anticoagulante orale) ¹ ⁹ ; Linee guida ACCP/Chest e documenti internazionali ¹⁶ ¹³ ; Letteratura clinica su eventi avversi da warfarin ³⁴ ⁵⁶ .

1 2 3 4 5 8 9 10 11 12 14 18 19 20 21 praximedica.it

<https://www.praximedica.it/download/documenti/praximedica/terapia-anticoagulante-orale.pdf>

6 7 17 Warfarin – indications, risks and drug interactions

<https://www.racgp.org.au/getattachment/a0ba24d0-c8f7-4470-acba-024df7f9709d/Warfarin-indications-risks-and-drug-interactions.aspx>

13 15 Microsoft Word - CCAMP.12.11.2012.doc

<https://my.clevelandclinic.org/-/scassets/files/org/anticoagulation/6-anticoagulation-management.ashx?la=en>

16 24 28 29 Warfarin and Adverse Drug Events

<https://www.uspharmacist.com/article/warfarin-and-adverse-drug-events>

22 23 27 31 32 33 42 43 44 45 46 47 56 Warfarin Side Effects: Common, Severe, Long Term

<https://www.drugs.com/sfx/warfarin-side-effects.html>

25 Possible warfarin side effects and signs of a blood clot - UIHC.org

<https://uihc.org/educational-resources/possible-warfarin-side-effects-and-signs-blood-clot>

26 Coumadin (warfarin): cos'è, come si usa e come agisce

<https://www.micuro.it/enciclopedia/pharma/coumadin-warfarin>

30 Warfarin - StatPearls - NCBI Bookshelf - NIH

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>

34 35 36 37 38 39 40 Warfarin induced skin necrosis

<https://dermnetnz.org/topics/warfarin-induced-skin-necrosis>

41 Why does warfarin cause purple toe syndrome? - Drugs.com

<https://www.drugs.com/medical-answers/why-warfarin-cause-purple-toe-syndrome-3573837/>

48 [PDF] GUIDELINE for ANTITHROMBOTIC REVERSAL

https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/-2017-12-04-104240.pdf

49 Evaluation of Education on the Appropriate Use of Vitamin K in ... - NIH

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3847984/>

50 51 52 53 54 55 Microsoft Word - FCSAchirurgia291105.doc

<https://www.centrifcsa.it/Content/DocumentiRaccomandazioni/FCSAchirurgiaDefinitiva.pdf>