

**MEDICINA DI GENERE**

# SCOMPENSO CARDIACO NELLA DONNA: NECESSITÀ DI UN APPROCCIO SESSO/ GENERE-SPECIFICO

## Heart failure in women: need for a sex/gender-specific approach

**FEDERICA MOSCUCCI<sup>1</sup>, FRANCO LAVALLE<sup>2</sup>, CECILIA POLITI<sup>3</sup>,  
ANTONELLA CAMPANALE<sup>4</sup>, GIOVANNELLA BAGGIO<sup>5</sup>, SUSANNA SCIOMER<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I, Università di Roma "Sapienza";

<sup>2</sup>Osservatorio Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità;

<sup>3</sup>Responsabile Medicina di Genere FADOI- Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti;

<sup>4</sup>Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico Ministero della Salute;

<sup>5</sup>Professore Ordinario f.r., Cattedra di Medicina di Genere Università degli Studi di Padova;

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma "Sapienza"

### SUMMARY

Heart failure is the main cause of hospitalization in the Western world and is continuously increasing as a result of the aging population. Recent studies have demonstrated the presence of substantial differences between the two sexes as far as the pathophysiology, symptoms and prognosis of heart failure are concerned. In particular, in women, heart failure has less evident clinical symptoms which appear later and with less use of implantable devices. Endothelial dysfunction and microcirculatory damage constitute the "primum movens" of impaired myocardial function. When dealing with heart failure it is therefore necessary to follow a sex/gender-specific diagnostic and therapeutic approach.

**Key words:** *Chronic heart failure, cardiovascular risk factors in women, heart failure with preserved ejection fraction, MINOCA, coronary microcirculation.*

### Indirizzo per la corrispondenza

Federica Moscucci  
Dipartimento di Medicina Interna  
e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I,  
Università di Roma "Sapienza"  
Email: federica.moscucci@uniroma1.it

Lo scompenso cardiaco cronico (SCC) costituisce la principale causa di ospedalizzazione in ambiente internistico e cardiologico nel mondo occidentale ed in particolare nei paesi della comunità europea (1). Lo SCC è spesso ingravescente e ad elevata prevalenza nella popolazione anziana. La

mortalità ad un anno dalla prima ospedalizzazione per SCC riacutizzato è del 40% e la sopravvivenza a 5 anni si attesta tra il 25 e il 38%, in base al sesso, all'età, alle comorbidità e alla severità clinica dello SCC stesso. Lo SCC è notoriamente classificato in base alla funzione ventricolare sinistra (2) ed è spesso conseguenza di una cardiopatia preesistente (es. ischemica, ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, ecc.) che causano profonde modificazioni della capacità contrattile del miocardio e della stabilità emodinamica del paziente.

Recentemente, molti studi hanno evidenziato come esistano sostanziali differenze tra i due sessi dal punto di vista fisiopatologico, sintomatologico e prognostico nello SCC (3-6). Profonde differenze coinvolgono, in primis, la fisiopatologia del danno miocardico; nelle donne, infatti, la disfunzione endoteliale e il danno del microcircolo costituiscono il "primum movens" dell'alterata funzionalità miocardica (7). La presenza dei recettori degli estrogeni a livello endoteliale e dei miocardiociti rende ragione del ruolo protettivo di questi ormoni durante l'età riproduttiva sul sistema cardiovascolare delle donne. Gli estrogeni hanno infatti la capacità di promuovere la produzione dell'ossido nitrico nelle cellule endoteliali, migliorando la vasodilatazione arteriolare, modulando i fenomeni infiammatori a livello intimale e migliorando la capacità di perfusione arteriolare e la "sopravvivenza" dell'endotelio stesso. Infatti, se la cardiopatia ischemica con ostruzione dei vasi epicardici coronarici è la prima causa di scompenso cardiaco nell'uomo, tra le donne è di maggiore riscontro uno scompenso cardiaco da danno microvascolare (infarto miocardico senza ostruzione delle arterie coronarie -MINOCA, miocardiopatia legata a condizioni sesso-specifiche) (8, 9). Frequentemente lo SCC nella donna è il punto di arrivo di condizioni pa-

tologiche durature nel tempo o condizioni morbose legate specificatamente al danno ai piccoli vasi cardiaci (es. diabete mellito, ipertensione arteriosa sistemica, malattia autoimmune, tossicità da farmaco per pregresse terapie oncologiche); tali condizioni sfociano spesso nella complessa sindrome clinica che caratterizza lo scompenso cardiaco più tardivamente e in età più avanzata nella donna rispetto all'uomo (3).

Le donne presentano quadri di SCC a frazione di eiezione tendenzialmente più conservata, se non francamente conservata (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF, >50%) rispetto agli uomini a causa di fattori sesso specifici (condizioni antropometriche, impatto degli estrogeni sul sistema cardiovascolare durante l'età riproduttiva e per assunzione di terapia ormonale sostitutiva nel periodo post menopausale, cardiopatie legate al periodo gravidico) proprio a causa del più frequente danno al microcircolo coronarico.

Da questa condizione fisiopatologica di base deriva anche la differente sintomatologia associata allo SCC. È noto come anche in altri ambiti (cardiopatia ischemica) si parli spesso di sintomatologia "atipica" per definire quadri clinici non tradizionalmente descritti come standard, appunto "tipici" in popolazioni di pazienti per lo più fatte da uomini. Lo SCC rientra tra le condizioni che ancora oggi presentano questo bias e che necessitano pertanto di un cambio completo di paradigma, anche nell'approccio del clinico. La donna, infatti, tende a manifestare sintomi spesso più sfumati, con astenia più marcata e improvvisa, ridotta tolleranza allo sforzo (anche nei test diagnostici, diaforesi, dispnea più accentuata e palpitazioni con cardiopalmo (10) (*Tabella 1*).

Da tutto ciò deriva un minor numero di diagnosi per mancato o non tempestivo riconoscimento dei quadri clinici, con dia-

Tabella I - Peculiarità dello Scompenso Cardiaco Cronico nella donna.

Peculiarità dell'insufficienza cardiaca cronica nella donna	
<i>Fisiopatologia del danno differente</i>	Danno endoteliale e alterazione del microcircolo (diabete mellito e ipertensione arteriosa sistemica alla base del danno)
<i>Sintomatologia peculiare e non tipica</i>	Astenia più marcata, ridotta tolleranza allo sforzo, diaforesi, dispnea più accentuata, palpitazioni precordiali
<i>Ritardo diagnostico che condiziona diagnosi in età più avanzata</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto grado di polipatologia, polifarmacoterapia e danno iatrogeno</li> <li>- Ridotta possibilità di accesso al trapianto</li> <li>- Esclusione dai trial clinici</li> </ul>
<i>Difficile stratificazione prognostica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Score/carte del rischio formulati su modelli maschili quindi non pensati e studiati per il sesso femminile</li> <li>- Nessuno score al momento prende in considerazione i fattori di rischio sesso-specifici</li> </ul>
<i>Alto rischio di "revolving door"</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevati costi di gestione per il Servizio Sanitario Nazionale</li> <li>- Ridotta qualità di vita delle pazienti</li> </ul>

gnosi pertanto tardive, per mancata, specifica e accurata formazione degli stessi operatori sanitari. Le donne che ricevono diagnosi di SCC sono tendenzialmente più anziane e con quadri di polipatologia più severi (10). Ipertensione arteriosa sistemica, diabete mellito, osteoporosi, deterioramento cognitivo sono spesso concomitanti. Ciò comporta e ha comportato una minore possibilità di accesso al trapianto cardiaco, per limiti di età, e alla più facile esclusione delle pazienti dai grandi trial clinici randomizzati (CRT) per l'elevato grado di comorbidità. La scarsa inclusione di donne nei CRT ha contribuito nel tempo ad aumentare il gap qualitativo di gestione dello SCC tra i due sessi. Questo aspetto espone la popolazione femminile affetta da SCC a maggior rischio di danno iatrogeno da farmaci (testati su popolazioni di uomini più giovani e con differenti forme di SCC) e scarsa aderenza alla terapia con relativo fallimento terapeutico e maggior rischio di riacutizzazioni (3).

L'approccio terapeutico dello SCC nella donna è anche inficiato dallo scarso utilizzo di dispositivi impiantabili (pace maker, defibrillatori impiantabili, terapia di resincronizzazione), per i quali le donne ricevo-

no minor numero di indicazioni, pur essendo stata dimostrata l'efficacia. Ciò deriva principalmente dalle diagnosi più tardive (che avvengono ad età spesso più avanzate) e alla differente eziopatogenesi del danno miocardico (11).

Anche la stratificazione prognostica per morte o necessità di trapianto urgente nella donna affetta da SCC risulta difficoltosa poiché gli score di rischio più utilizzati (Heart Failure Survival Score (12), Seattle Heart Failure Model (13), Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (14), and Metabolic Exercise Cardiac Kidney Index (15)) non presentano una correzione per sesso dei singoli parametri impiegati. Spesso, infatti, ne derivano valutazioni prognostiche infauste a fronte di una migliore sopravvivenza globale (16-18), probabilmente proprio per la differente eziopatogenesi del danno cardiaco che sottende ai quadri di scompenso cardiaco negli uomini e nelle donne. Ciononostante, resta evidente che il quadro di severità clinica e la scarsa qualità di vita sono più evidenti nella popolazione femminile affetta da SCC rispetto a quella maschile (18).

Sostanziali differenze nella stratificazione prognostica sono state evidenziate an-

che per ciò che riguarda l'uso di marker elettrocardiografici non invasivi, relativi alla fase di ripolarizzazione ventricolare (19). Tale evidenza dovrà essere tenuta in considerazione nella creazione di devices per il telemonitoraggio, utile per il follow up e per intercettare in tempo, e possibilmente scongiurare, riacutizzazioni di SCC. Le donne anziane affette da SCC sono, infatti, a più alto rischio di frequenti riacutizzazioni che richiedono ricoveri ripetuti ("revolving door"). La possibilità di monitorare a distanza e in modo non invasivo i pazienti, uomini e donne, sarà sempre più importante nel prossimo futuro, per ridurre non solo i costi di gestione derivanti dal riacutizzarsi dello SCC, ma anche migliorare l'impatto della malattia sulla qualità di vita dei pazienti (20). Sarà, però, necessario valutare attentamente le differenze biologiche tra i due sessi nella individuazione di markers elettrocardiografici adeguati per una corretta e appropriata stratificazione del rischio di riacutizzazione dello SCC (20).

Non sono, però, solo i fattori biologici, ad avere un impatto sul sistema cardiovascolare e sulle patologie cardiache (cardiopatía ischemica e scompenso cardiaco), ma anche i fattori genere-specifici (21).

Gli stili di vita, i comportamenti sociali, le abitudini individuali hanno dimostrato di possedere un enorme impatto sulla salute cardiovascolare dell'individuo e nella popolazione femminile esistono ancora oggi bias di genere da individuare e superare: possibilità di accesso alle diagnosi e alle cure, status sociale, condizione di deprivazione o fragilità economica, mancata educazione sanitaria, stili di vita dannosi, sovraccarico assistenziale nel contesto familiare di riferimento, mancata aderenza alle cure. Anche nel trattamento dello SCC è pertanto auspicabile acquisire una nuova sensibilità in merito, promuovendo un approccio di ricerca maggiormente inclusivo e valuta-

zioni statistiche per dati disaggregati dedicati.

Per rendere più equo l'approccio alle cure è pertanto auspicabile porre in essere interventi normativi e organizzativi mirati alla più approfondita educazione del personale sanitario per il pronto riconoscimento dei quadri clinici tipici e peculiari di SCC e delle sue complicanze nel sesso femminile, considerando anche i costi non solo diretti e tangibili, ma anche quelli indiretti ed intangibili che hanno un impatto personale, sociale e sul sistema sanitario. Inoltre, è indispensabile garantire programmi di informazione della popolazione tutta e del genere femminile in particolare sulla percezione e consapevolezza dell'impatto che hanno le malattie cardiovascolari tutte, poiché la loro conseguenza più temibile a lungo termine è proprio lo scompenso cardiaco. Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta alle patologie che esitano in scompenso cardiaco (diabete mellito, ipertensione arteriosa, cardiotoxicità di alcuni farmaci, patologia cardiovascolare in gravidanza, ecc.).

Di vitale importanza risulta inoltre la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici dedicati alle donne e finalizzati alla diagnosi precoce ed ai relativi trattamenti medici e/o interventistici che permettano di evitare la latenza temporale diagnostico-terapeutica che ancora oggi si verifica dall'esordio della sintomatologia soggettiva all'accesso alle cure.

Alla luce di quanto esposto è indispensabile la predisposizione di un percorso diagnostico-terapeutico dedicato alla tempestiva messa in opera dei provvedimenti diagnostici e terapeutici finalizzati a ridurre morbilità e mortalità per scompenso cardiaco nella donna.

#### **Conflitti di interesse**

Nessuno.

**RIASSUNTO**

Lo scompenso cardiaco costituisce la principale causa di ospedalizzazione nel mondo occidentale ed è in continuo aumento in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione. Recenti studi hanno dimostrato la presenza di sostanziali differenze tra i due sessi dal punto di vista della fisiopatologia, sintomatologia e prognosi dello scompenso. In particolare, nelle donne, lo scompenso cardiaco ha una sintomatologia meno evidente che compare più tardivamente e con un minore utilizzo di dispositivi impiantabili. La disfunzione endoteliale e il danno del microcircolo costituiscono il "primum movens" dell'alterata funzionalità miocardica. Nell'affrontare lo scompenso cardiaco è pertanto necessario seguire un approccio diagnostico e terapeutico sesso/genere-specifico.

**Parole chiave:** *Scompenso cardiaco cronico, fattori di rischio cardiovascolari nella donna, scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata, MINOCA, microcircolo coronarico.*

**Bibliografia**

- Gallego-Colon E, Bonaventura A, Vecchié A, Cannatà A, Fitz-Patrick CM. Cardiology on the cutting edge: updates from the European Society of Cardiology (ESC) Congress 2020. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020; 20: 448.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 42: 3599-3726.
- Crousillat DR, Ibrahim NE. Sex Differences in the Management of Advanced Heart Failure. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. 2018; 20: 88.
- Han Z, Chen Z, Lan R, Di W, Li X, Yu H, et al. Sex-specific mortality differences in heart failure patients with ischemia receiving cardiac resynchronization therapy. *PLoS ONE*. 2017;12: 0180513.
- Shuaishuai D, Jingyi L, Zhiqiang Z, Guanwei F. Sex differences and related estrogenic effects in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2023 Jul; 28 (4): 937-948. doi: 10.1007/s10741-022-10274-2. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36190606.
- Cesaroni G, Mureddu GF, Agabiti N, Mayer F, Stafoggia M, Forastiere F, et al. Sex differences in factors associated with heart failure and diastolic left ventricular dysfunction: a cross-sectional population-based study. *BMC Public Health*. 2021; 21: 415.
- Yerly A, van der Vorst EPC, Baumgartner I, Bernhard SM, Schindewolf M, Döring Y. Sex-specific and hormone-related differences in vascular remodelling in atherosclerosis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2023; 53: e13885.
- de Miguel-Balsa E. Risk stratification and health inequalities in women with acute coronary syndrome: time to move on. *The Lancet*. 2022; 400: 710-711.
- Wenzl FA, Kraler S, Ambler G, Weston C, Herzog SA, Räber L, et al. Sex-specific evaluation and redevelopment of the GRACE score in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes in populations from the UK and Switzerland: a multinational analysis with external cohort validation. *The Lancet*. 2022; 400: 744-756.
- Scicchitano P, Paolillo C, De Palo M, Potenza A, Abruzzese S, Basile M, et al. Sex Differences in the Evaluation of Congestion Markers in Patients with Acute Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022; 9: 67.
- Ahmad J, Ahmad HA, Surapaneni P, Penagaluri A, Desai S, Dominic P. Women are underrepresented in cardiac resynchronization therapy trials. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2022; 33: 2653-2657.
- Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011; 30: 315-325.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006; 113: 1424-1433.
- Sartipy U, Dahlström U, Edner M, Lund LH. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *European Journal of Heart Failure*. 2014; 16: 173-179.
- Agostoni P, Corrà U, Cattadori G, Veglia F, La Gioia R, Scardovi AB, et al. Metabolic exercise test data combined with cardiac and kidney indexes, the MECKI score: a multiparametric approach to heart failure prognosis. *International Journal of Cardiology*. 2013; 167: 2710-2718.

16. Salvioni E, Corrà U, Piepoli M, Rovai S, Correale M, Paolillo S, et al. Gender and age normalization and ventilation efficiency during exercise in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020; 7: 371-380.
17. Corrà U, Agostoni P, Giordano A, Cattadori G, Battaia E, La Gioia R, et al. Sex Profile and Risk Assessment With Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure: Propensity Score Matching for Sex Selection Bias. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2016; 32: 754-759.
18. Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, et al. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020; 27: 46-51.
19. Moscucci F, Sciomer S, Maffei S, Meloni A, Lospinuso I, Carnovale M, Corrao A, Di Diego I, Caltabiano C, Mezzadri M, Mattioli AV, Gallina S, Rossi P, Magri D, Piccirillo G. Sex Differences in Repolarization Markers: Telemonitoring for Chronic Heart Failure Patients. *J Clin Med*. 2023 Jul 16; 12 (14): 4714. doi: 10.3390/jcm12144714. PMID: 37510828; PMCID: PMC10381165.
20. Son YJ, Won MH. Gender differences in the impact of health literacy on hospital readmission among older heart failure patients: A prospective cohort study. *Journal of Advanced Nursing*. 2020; 76: 1345-1354.
21. Sciomer S, Moscucci F, Maffei S, Gallina S, Mattioli AV. Prevention of cardiovascular risk factors in women: The lifestyle paradox and stereotypes we need to defeat. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Apr; 26 (6): 609-610. doi: 10.1177/2047487318810560. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30373379.