



**Guidelines for the Prevention of Stroke in Women: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association**  
Cheryl Bushnell, Louise D. McCullough, Issam A. Awad, Monique V. Chireau, Wende N. Fedder, Karen L. Furie, Virginia J. Howard, Judith H. Lichtman, Lynda D. Lisabeth, Ileana L. Piña, Mathew J. Reeves, Kathryn M. Rexrode, Gustavo Saposnik, Vineeta Singh, Amytis Towfighi, Viola Vaccarino and Matthew R. Walters  
on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Council for High Blood Pressure Research  
*Stroke*. published online February 6, 2014;

## La prima mappa del rischio cerebrovascolare specifica per le donne

**Gravidanza** Il rischio di ictus nella gestante è basso (34/100000 parti), ma è superiore a quello di donne non gestanti di simile età (21/100000), è massimo nel terzo trimestre della gravidanza e nel puerperio, e trova come fattori patogenetici principali i disturbi ipertensivi propri della gravidanza (ipertensione gestazionale e pre-eclampsia). Inoltre, la presentazione precoce di pre-eclampsia (prima della settimana 32 di gestazione) aumenta il rischio di ictus 5 volte in confronto all'inizio più tardivo. Queste condizioni non solo rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità materna, di nascita prematura, di ritardo della crescita del feto e di morte fetale, ma determinano anche un aumento del rischio di sviluppare ipertensione cronica e ictus molti anni più tardi.

Le linee guida AHA/ASA riconoscono la scarsa evidenza disponibile riguardo agli effetti dei trattamenti specifici di queste complicanze della gravidanza sul rischio di ictus e gli esperti si astengono di fare raccomandazioni, tranne l'uso di basse dosi di aspirina dalla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione delle donne con ipertensione cronica o precedente ipertensione gestazionale con l'obiettivo di prevenire la pre-eclampsia. Il trattamento tempestivo della ipertensione severa nella donna gestante con i farmaci appropriati (è segnalata la sicurezza di metildopa, pindololo e metoprololo, nifedipina e diuretici di tipo tiazidici e la controindicazione all'uso di atenololo, ACE inibitori, sartanici e inibitori diretti della renina) e il controllo di altri fattori di rischio concomitanti.

Le linee guida dedicano grande spazio alla trombosi venosa cerebrale, una patologia che si può manifestare primariamente come cefalea pertinace, per cui richiede un alto indice di sospetto. L'incidenza di trombosi venosa cerebrale è relativamente bassa, ma più del 70% dei casi è di sesso femminile (1.86/100000 vs 0.75/100000), in rapporto alla gravidanza (terzo mese o puerperio) o all'uso di anticoncezionali orali, specialmente in donne con un fattore protombotico ereditario (come il fattore V di Leiden, la mutazione del gene della protrombina, deficit di proteina C, S o antitrombina), o la sindrome antifosfolipidica. L'interruzione del trattamento anticoagulante è gravata da ricorrenza nel 2-5% dei casi, maggiormente durante il primo anno dell'evento iniziale, per cui è raccomandato di considerare in queste situazioni di diatesi trombofilica l'anticoagulazione a lungo termine.

**Anticoncezionali orali** Gli anticoncezionali orali (ACO) estro-progestinici, d'accordo a diversi meta-analisi di studi caso-controllo e di coorte, aumentano il rischio di ictus, fondamentalmente ischemico, da 2.13 a 2.75 volte, e questo rischio non sembra essere molto minore (odds ratio OR 2.12) con le formule di seconda e terza generazione a più basso dosaggio ormonale, così come con l'uso di estro progestinici trans dermici o rilasciati da anelli vaginali (OR 2.49). Fattori addizionali che possono amplificare sostanzialmente il rischio di ictus nelle donne che fanno uso di ACO sono: fumo di sigarette, ipertensione arteriosa, cefalea con aura visuale, obesità, ipercolesterolemia, diatesi genetica protrombotica (fattore V di Leiden, mutazione 677TT della MTHFR) o presenza di anticorpi anti beta2 glicoproteina-1, anticoagulante lupico o alti livelli di fattore di von Willebrand. Un esempio clamoroso del sinergismo tra queste condizioni è l'incremento del rischio di ictus delle donne che presentano cefalea con aura visuale, con un OR 1.5 – 2.5 vs controlli sani, e che aumenta a OR 7 in quelle che anche utilizzano ACO e a OR 9.0 in quelle che fumano. Sulla base di questi dati, le LG sconsigliano l'uso di ACO in donne con fattori di rischio reversibili non controllati (in primis il fumo) e raccomandano vivamente interventi per la cessazione del fumo in pazienti con cefalea con aura o che usano ACO. Invece, vista la bassa prevalenza di disturbi genetici pro trombotici, le LG scoraggiano lo screening genetico

universale in candidate all'uso di ACO, e lo propongono soltanto per chi ha una storia familiare o personale di episodi trombotici venosi in qualsiasi distretto.

**Menopausa** Sia la menopausa spontanea precoce (prima dei 42 anni), sia la menopausa chirurgica precoce per ovariectomia bilaterale sono associate a un incremento del rischio di ictus (di circa 2 volte), sebbene non tutti gli studi sono coincidenti al riguardo. D'altro canto, nello studio WHI, l'uso di ormonoterapia sostitutiva nella menopausa, in particolare in donne ultrasessantenne, è stato associato a un aumento del rischio di ictus ischemico, paradossalmente limitato alle donne senza storia di patologie cardiovascolari conclamate (HR 1.73). Infatti, sia nel sottogruppo con pregressa malattia CV di questo studio, sia in altri due studi precedenti eseguiti in questo tipo di popolazione (studi HERS e WEST), l'incidenza di ictus non differiva tra terapia ormonale e placebo. La questione del rischio associato all'ormonoterapia sostitutiva è complicata dalle diverse dosi e sistemi di somministrazioni utilizzate. Ad esempio, la LG segnalano che la via trans dermica è stata associata a un aumento del rischio di ictus (RR 1.89) soltanto con l'utilizzo di prodotti che rilasciano > 50 microgrammi di estrogeno. Nell'insieme, l'informazione disponibile indica che, in menopausa, la terapia estrogenica sostitutiva non riduca il rischio di stroke (come peraltro neanche il rischio coronarico) e, in certe condizioni (di età e di dosi) possa aumentarlo significativamente. Simili considerazioni si possono fare anche per raloxifene e tibolone. Rimangono pertanto ancora da definire i tempi e la via di somministrazione, le dosi e il tipo di composti più appropriati per ottimizzare la terapia ormonale sostitutiva e ridurre i rischi.

**Altri fattori di rischio vascolare** Oltre alle condizioni di rischio di ictus esclusivamente femminili, sopra menzionati, le LG fanno presente il fatto che alcuni fattori di rischio vascolare convenzionali quale l'ipertensione arteriosa, la cefalea con aura visuale, la fibrillazione atriale (FA), il diabete, sono più forti fattori predittivi di ictus nella donna che nell'uomo. Nello studio INTERSTROKE, per esempio, l'aumento del rischio di ictus nei pazienti ipertesi riguardo ai soggetti normotesi è stato maggiore nella donna (OR 4.89) che nel uomo (OR 3.88). Fortunatamente, la riduzione degli eventi cerebrovascolari indotta dal trattamento con farmaci anti-ipertensivi (del 38% di eventi fatali e non fatali in un recente meta-analisi di 31 trial randomizzati) è di simile entità nelle donne, peraltro ben rappresentate nei trial clinici, che negli uomini. Tuttavia, le donne ipertese, specialmente quelle anziane, sono trattate con più farmaci anti-ipertensivi e raggiungono un buon controllo della pressione arteriosa più raramente che i maschi (44.8% vs 51.1%). Ciò potrebbe essere spiegato in parte da un atteggiamento medico più "accomodante" nei confronti dell'ipertensione nella donna, e in parte da una minore compliance delle donne al trattamento per via di una minore tollerabilità nel confronto di diversi tipi di farmaci anti-ipertensivi (disturbi elettrolitici con diuretici, tosse con ACE inibitori, edema con bloccanti del calcio) o da altri fattori.

Il genere femminile è un fattore predittivo indipendente di ictus in pazienti con fibrillazione atriale (FA). Infatti, lo score CHADS-VASC assegna un punto a questa condizione. Ad esempio, in uno studio svedese su pazienti con FA non valvolare, l'incidenza di ictus è stata di 6.2% nelle donne versus 4.2% per anno negli uomini. Tuttavia, il rischio aggiuntivo di ictus nelle donne con FA sembra essere confinato alle donne maggiori di 75 anni di età. Infatti, le donne < 65 anni con FA e senza altri fattori di rischio hanno un relativamente basso rischio di ictus. La decisione di utilizzare anticoagulanti orali per la prevenzione dell'ictus nella FA dipende pertanto dell'esito degli strumenti di stratificazione del rischio che giustamente tengono in conto sia l'età sia il sesso del paziente.

**Prevenzione primaria** Le linee guida raccomandano l'uso profilattico di aspirina a bassa dosi (75-325 mg/di) per la prevenzione primaria dell'ictus e della malattia coronarica in donne con diabete e in quelle con rischio stimato di malattia cardiovascolare > 10% in 10 anni, soltanto se questo rischio supera il aumento del rischio di emorragia gastrointestinale e cerebrovascolare indotto dal farmaco. Altresì, sulla base di un livello di evidenza minore, ritengono potenzialmente utile l'uso di aspirina a basse dosi (81 a 100 mg a giorni alterni) nelle donne ≥65 anni di età con pressione arteriosa ben controllata e nelle quali il beneficio preventivo di ictus e infarto di miocardio superi il rischio di complicanze emorragiche. Dunque, su questo tema le nuove linee guida si limitano a riprodurre i suggerimenti di linee guida pubblicate in precedenza.

*Pablo Werba, Responsabile Unità Prevenzione Aterosclerosi*

#### Fonti

- Bushnell C et al. Stroke 2014;45(5):1545-1588.
- Mitka M. JAMA 2014;311(10):1003-1004.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. Circulation. 2011 Mar 22;123(11):1243-62.

