Nuova vita per i Glicosidi Digitali?

Data 07 giugno 2026
Categoria cardiovascolare

Un interessante articolo pubblicato su Jama rivaluta farmaci ancora clinicamente rilevanti: il ruolo dei glicosidi digitalici, soprattutto digossina e digitossina, nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta o lievemente ridotta, cioè HFrEF e HFmrEF.

Per molti anni la digossina è stata progressivamente marginalizzata perché il grande studio DIG del 1997 non aveva dimostrato una riduzione della mortalità totale. Tuttavia, già allora era emerso un dato importante: la digossina riduceva le ospedalizzazioni e gli eventi legati al peggioramento dello scompenso. Il recente articolo parte proprio da questa considerazione: oggi, nei trial moderni sullo scompenso, non si valuta soltanto la mortalità, ma anche il tempo al primo peggioramento dello scompenso o alla morte cardiovascolare. Con questo metro di giudizio più contemporaneo, il vecchio risultato della digossina appare meno "neutro" di quanto fosse stato interpretato in passato.

Gli autori hanno condotto una meta-analisi di tre grandi studi randomizzati, controllati con placebo, per un totale di 9013 pazienti. Gli studi inclusi sono il DIG, storico trial sulla digossina; il più recente DIGIT-HF, sulla digitossina a basso dosaggio; e il trial DECISION, sulla digossina a basso dosaggio in una popolazione più contemporanea e meglio trattata secondo le attuali linee guida. I pazienti avevano scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta o lievemente ridotta. L'età media ponderata era di circa 64,5 anni, con netta prevalenza maschile, circa il 78%.
L'esito principale analizzato era il composito di morte cardiovascolare o primo evento di peggioramento dello scompenso cardiaco. Questo endpoint si è verificato nel 41% dei pazienti trattati con glicosidi digitalici contro il 45% dei pazienti trattati con placebo. Il risultato corrisponde a un hazard ratio di 0,85, con intervallo di confidenza 95% 0,80-0,90, statisticamente significativo. In termini semplici, l'impiego dei digitalici si associa a una riduzione relativa del rischio di circa il 15% per questo esito composito.
Il dato più importante, però, è che il beneficio deriva quasi interamente dalla riduzione degli eventi di peggioramento dello scompenso, non dalla riduzione della mortalità. Il primo evento di peggioramento dello scompenso si è verificato nel 26% dei pazienti trattati con digitalici contro il 33% del gruppo placebo, con hazard ratio 0,75. Al contrario, non vi è stata alcuna riduzione significativa né della morte cardiovascolare, praticamente identica nei due gruppi, né della mortalità totale, pari al 32% nei trattati e al 33% nei controlli. Questo è il cuore del messaggio clinico dell'articolo: i digitalici non "salvano più vite" in senso stretto, ma possono ridurre il rischio di riacutizzazioni e peggioramenti dello scompenso, soprattutto ospedalizzazioni o visite urgenti per insufficienza cardiaca.
Un altro elemento interessante è che il risultato appare sostanzialmente coerente tra studi vecchi e nuovi. Nel trial DIG, condotto in un'epoca in cui la terapia di fondo era molto meno avanzata, il beneficio era simile a quello osservato nei trial contemporanei, nei quali i pazienti ricevevano più frequentemente beta-bloccanti, antagonisti dei mineralcorticoidi, ARNI, SGLT2-inibitori e dispositivi impiantabili. Questo suggerisce che il possibile ruolo dei digitalici non sia semplicemente un residuo della cardiologia del passato, ma possa avere ancora spazio come terapia aggiuntiva, soprattutto nei pazienti che restano sintomatici o che presentano frequenti peggioramenti nonostante la terapia standard.
Quanto alla sicurezza, l'articolo riferisce che gli eventi avversi gravi e le ospedalizzazioni cardiovascolari sono risultati complessivamente simili tra digitalici e placebo. Nei trial più recenti, condotti con dosaggi bassi e monitoraggio più attento, non emerge un segnale netto di incremento della mortalità o di tossicità maggiore. Questo dato è importante perché la digossina, nella pratica clinica, è spesso percepita come un farmaco "pericoloso", soprattutto per il suo ristretto margine terapeutico. L'articolo non nega questa prudenza, ma suggerisce che, se usati a basso dosaggio e con adeguato controllo clinico, i digitalici possano essere più sicuri di quanto una lettura superficiale della tradizione faccia pensare.

Commentocritico

L'articolo è interessante perché propone una sorta di riabilitazione critica della digitale. Non si tratta di un ritorno nostalgico alla vecchia medicina, ma di una rivalutazione basata su endpoint oggi considerati clinicamente rilevanti. La riduzione delle ospedalizzazioni e dei peggioramenti dello scompenso non è un risultato secondario: per il paziente significa meno accessi in ospedale, meno instabilità clinica, migliore qualità di vita; per il sistema sanitario significa anche minore carico assistenziale.
Tuttavia, è importante non forzare il messaggio. I digitalici non dimostrano un beneficio sulla mortalità. Non possono quindi essere messi sullo stesso piano dei farmaci cardine dello scompenso a frazione di eiezione ridotta, come beta-bloccanti, ACE-inibitori/ARB/ARNI, antagonisti dei mineralcorticoidi e SGLT2-inibitori. Il loro posto, se confermato nella pratica clinica e recepito dalle linee guida, sembra essere quello di farmaco aggiuntivo, utile in pazienti selezionati, non una terapia da proporre indiscriminatamente.
Un secondo punto critico riguarda il peso del vecchio studio DIG. La meta-analisi comprende tre studi, ma il DIG contribuisce con la maggioranza dei pazienti. Questo rende il risultato robusto numericamente, ma anche parzialmente

dipendente da uno studio condotto quasi trent'anni prima, in un contesto terapeutico molto diverso. Gli studi recenti, DIGIT-HF e DECISION, sono importanti perché aggiornano il quadro, ma sono più piccoli e quindi meno potenti nel definire con precisione sottogruppi di pazienti che potrebbero beneficiare maggiormente.
Dal punto di vista metodologico, gli autori riconoscono alcune limitazioni: si tratta di una meta-analisi su dati aggregati di studio, non su dati individuali dei pazienti; gli endpoint non erano identici nei tre trial; il numero degli studi inclusi è piccolo; e la capacità di esplorare differenze tra sottogruppi è limitata. Questo significa che restano aperte domande pratiche rilevanti: quali pazienti traggono maggiore vantaggio? Quelli con fibrillazione atriale? Quelli con frequenza cardiaca elevata? Quelli più sintomatici? Quelli con frequenti riacutizzazioni? E qual è il dosaggio ottimale in relazione a età, funzione renale, peso corporeo, comorbilità e polifarmacoterapia?
Per il medico di medicina generale, il messaggio può essere così sintetizzato: la digossina non va riscoperta come farmaco "miracoloso", ma non va nemmeno liquidata come residuo del passato. Può ridurre gli eventi di peggioramento dello scompenso, ma richiede selezione del paziente, dosaggio prudente, attenzione alla funzione renale, agli elettroliti, alle interazioni farmacologiche e ai segni di tossicità. In altre parole, è un farmaco potenzialmente utile, ma non "facile".
In conclusione, questa meta-analisi suggerisce che i glicosidi digitalici possano avere ancora un ruolo nello scompenso cardiaco HFrEF/HFmrEF come terapia aggiuntiva per ridurre i peggioramenti clinici. Il valore dell'articolo sta nel correggere una lettura forse troppo sbrigativa della storia della digossina: non riduce la mortalità, ma può ridurre morbilità e instabilità clinica. È quindi un invito a una cardiologia meno ideologica e più sfumata, capace di distinguere tra farmaci che prolungano la vita e farmaci che, pur senza ridurre la mortalità, possono rendere il decorso della malattia meno accidentato.

Riccardo De Gobbi

Bibliografia
Damman K. et al. "Efficacy and Safety of Digitalis Glycosides in Heart Failure. A Meta-Analysis". JAMA, pubblicato online 10 maggio 2026.

Bibliografia

Damman K. et al. "Efficacy and Safety of Digitalis Glycosides in Heart Failure. A Meta-Analysis". JAMA, pubblicato online 10 maggio 2026.