

Abordaje de la insuficiencia cardíaca en Atención Primaria

P. Vich Pérez^a, A. Kazemzadeh Khajoui^b, I. Ocaña Casas^b, A. López Faraldo^b, C. Escudero Lafont^c y M.A. Sánchez Chillón^c

^aEspecialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Especialista en Medicina Interna. Centro de Salud de Canillejas. Área 4 de Atención Primaria. Madrid.

^bResidentes de tercer año de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Canillejas. Área 4 de Atención Primaria. Madrid.

^cEspecialistas en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Canillejas. Área 4 de Atención Primaria. Madrid.

La insuficiencia cardíaca es una entidad prevalente en nuestro medio con una elevada morbimortalidad. El médico de Atención Primaria, desde su situación de accesibilidad y continuidad de cuidados, necesita conocer las medidas de prevención, diagnóstico precoz y las posibilidades terapéuticas que han demostrado mejorar el pronóstico de esta enfermedad para incorporarlas de forma rutinaria a su práctica clínica y aumentar la calidad de la atención a estos pacientes.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular, revisión, diagnóstico, tratamiento.

Heart failure is a prevalent disease in our setting with high morbidity and mortality. Primary Health Care physicians, due to their accessibility and continuity of providing care, need to know the prevention measures, early diagnosis, and therapeutic possibilities that have been shown to improve prognosis of this condition to incorporate them routinely into their clinical practice and increase the care quality of these patients.

Key words: heart failure, ventricular dysfunction, review, diagnosis, treatment.

INTRODUCCIÓN

Se entiende por insuficiencia cardíaca (IC) a la incapacidad del corazón para mantener una función adecuada a las demandas del organismo. Es posible diferenciar tres formas según la afectación miocárdica:

1) Insuficiencia cardíaca sistólica (ICS), cuando existe clínica de IC y la función ventricular se encuentra deprimida (por lo general, inferior al 40%).

2) Insuficiencia cardíaca diastólica (ICD), cuando existen síntomas y signos de IC pero la fracción de eyección ventricular es normal.

3) Disfunción ventricular asintomática (DVA), cuando a pesar de existir una función ventricular deprimida, el paciente no presenta manifestaciones de IC.

Según el grado de afectación funcional, la *New York Heart Association* (NYHA) estableció 4 clases en función de la limitación que por su disnea presentan los pacientes en

sus actividades habituales. Esta clasificación es de gran valor pronóstico y terapéutico:

1) Clase I: no existen limitaciones en la actividad física ordinaria. Sería el equivalente a la DVA descrita anteriormente.

2) Clase II: cierta limitación en la actividad física, disnea de grandes esfuerzos.

3) Clase III: el paciente puede realizar una actividad física inferior a la ordinaria apareciendo disnea de moderados esfuerzos.

4) Clase IV: disnea de mínimos esfuerzos o de reposo.

La incidencia y prevalencia de esta entidad han aumentado en los últimos años debido al envejecimiento progresivo de la población y al mejor pronóstico de las enfermedades que pueden originarla. Se estima que entre el 0,4% y el 2% de la población europea¹ y entre el 4% y el 10% de los individuos mayores de 65 años² padece IC. Entre el 3% y el 6% de la población general presenta DVA y hasta el 50% del total de las IC, en algunas series, son de origen diastólico. Adicionalmente, la IC constituye la causa más frecuente de hospitalización en pacientes mayores de 65 años.

Aunque las causas que pueden llevar al desarrollo de esta entidad pueden ser muy variadas y numerosas, aquí se considerarán las dos más frecuentes e importantes por su posibilidad de prevención, diagnóstico precoz, tratamien-

Correspondencia: P. Vich Pérez.

Centro de Salud de Canillejas.

C/ Boltaña n.º 5.

28022 Madrid.

Correo electrónico: mpvich@terra.es

Recibido el 23-04-04; aceptado para su publicación el 28-09-04.

to y seguimiento desde Atención Primaria. Éstas son la hipertensión arterial (HTA) y la cardiopatía isquémica (CPI). La CPI origina con más frecuencia disfunción cardíaca sistólica y la HTA insuficiencia cardíaca diastólica.

En cuanto al pronóstico, la IC continúa siendo una entidad de mal pronóstico, comparable a la de algunos tumores malignos. Así, la mitad de los pacientes fallecen a los 4 años del diagnóstico y el 50% de aquéllos con insuficiencia cardíaca intensa lo hacen en un año^{3,4}. No obstante, existen estudios que demuestran que la morbimortalidad de la IC es menor cuando es controlada por cardiólogos en relación con otros especialistas y médicos de familia, tal vez por la pronta instauración de medidas terapéuticas de evidencia contrastada⁵⁻⁷.

Un estudio reciente⁸ muestra que sólo el 4,7% de los pacientes con IC cumplen todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos recomendados para esta enfermedad.

Las medidas de prevención (captación y tratamiento precoces de la HTA y la CPI), el diagnóstico de IC en fases tempranas y la aplicación sistemática de tratamientos que han demostrado de forma contundente la disminución de la morbimortalidad de esta enfermedad son accesibles y necesarias desde Atención Primaria y objeto de este artículo.

DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

El diagnóstico de insuficiencia cardíaca es eminentemente clínico (criterios de Framingham, tabla 1). No obstante los síntomas y signos con los que se presenta son inespecíficos y difíciles de valorar en algunos pacientes tales como ancianos, mujeres y personas obesas, ya que la intolerancia

Tabla 1. Criterios de Framingham de insuficiencia cardíaca

Criterios mayores	Criterios menores
Disnea paroxística nocturna	Edema de miembros inferiores
Ingurgitación yugular	Tos nocturna
Esteriores	Disnea de esfuerzo
Cardiomegalia	Hepatomegalia
Edema agudo de pulmón	Derrame pleural
Tercer tono	Capacidad vital menor a un tercio de la prevista
Reflujo hepatoyugular	Taquicardia mayor a 120 lpm
Pérdida superior a 4,5 kilos de peso con el tratamiento	(Criterios sólo válidos si se excluyen otras causas)

Dos criterios mayores o un criterio mayor y dos criterios menores.

al ejercicio y la disnea son a menudo de comienzo gradual permitiendo a los pacientes su adaptación progresiva mediante cambios en sus estilos de vida.

Se considera, según la Sociedad Europea de Cardiología, que para el diagnóstico de IC han de existir además de los signos y síntomas característicos, una evidencia objetiva de disfunción cardíaca. La respuesta favorable al tratamiento refuerza su confirmación.

La demostración de IC en un paciente con factores de riesgo y sintomatología típica es relativamente sencillo. La dificultad radica esencialmente en aquellos casos con escasos síntomas o ante la presencia simultánea de otras patologías que presentan algunas características de la enfermedad. En estos supuestos, la aplicación de un algoritmo diagnóstico (fig. 1) puede ser de utilidad.

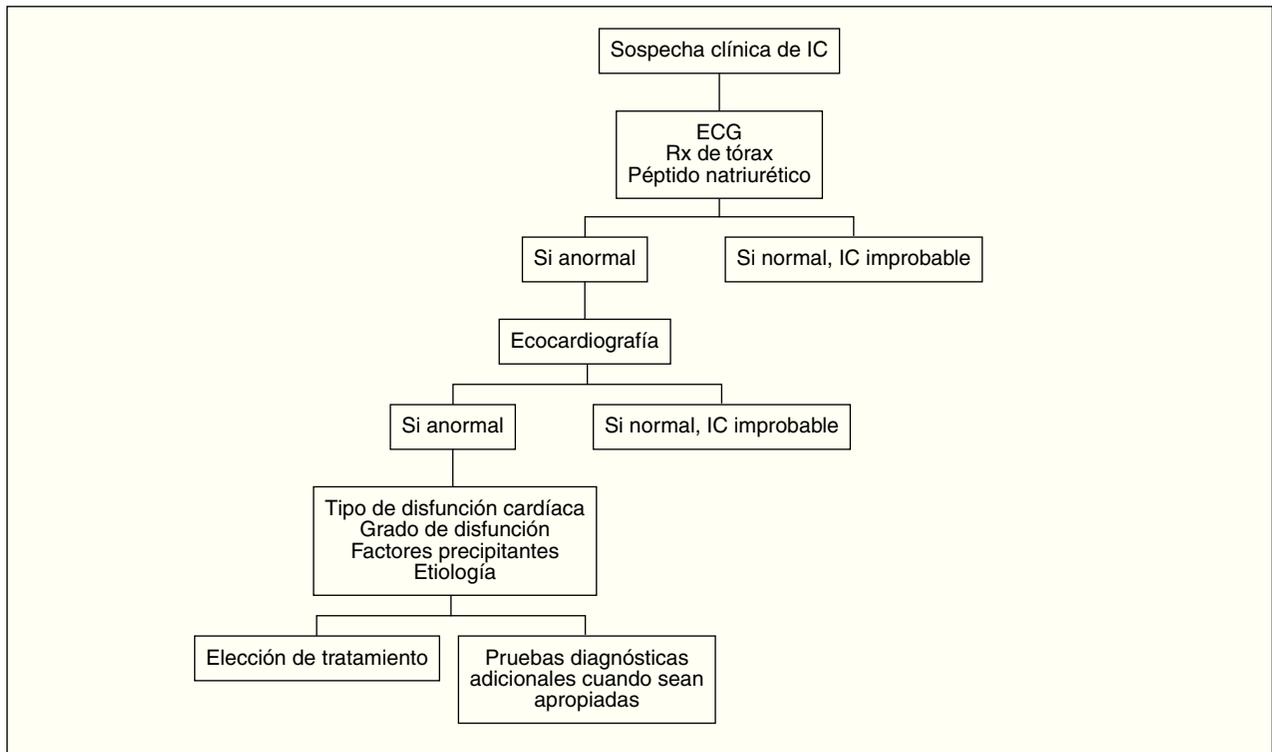


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de insuficiencia cardíaca (IC). ECG: electrocardiograma; Rx: radiografía.

La DVA sólo puede ser diagnosticada bajo un elevado índice de sospecha en pacientes con factores de riesgo (cardiopatía isquémica, HTA de larga evolución, HTA grave, valvulopatías, etilismo crónico, etc.) y/o alteraciones en pruebas diagnósticas como electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax.

Un ECG normal tiene un valor predictivo negativo (VPN) superior a un 90% para el diagnóstico de IC⁹. Por el contrario, la presencia de bloqueo de rama izquierda (BRI), fibrilación auricular (FA) o hipertrofia ventricular izquierda (HVI) deben obligar a una valoración más exhaustiva y a la práctica de otras pruebas complementarias como la ecocardiografía (ECO).

La determinación de péptido natriurético en plasma ofrece asimismo un elevado VPN, pero se trata de una prueba diagnóstica no disponible de rutina en nuestro medio.

La presencia de cardiomegalia en la radiografía de tórax aconseja descartar una IC o DVA. Signos radiológicos más floridos de IC son, además del aumento del índice cardio-torácico, la redistribución vascular, líneas B de Kerley, edema pulmonar y derrame pleural.

La prueba diagnóstica por excelencia de IC es la ECO¹⁰, que permite objetivar el grado de disfunción ventricular, etiquetarlo, establecer el tipo de disfunción (sistólica o diastólica) y ofrece información acerca de la etiología (vascular, isquémica, miocardiopatía, etc.).

El diagnóstico precoz de la DVA y su tratamiento con fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) permitirá mejorar el pronóstico de estos pacientes y su progresión a IC.

La ICD es una entidad probablemente tan frecuente como la ICS con un relativo mejor pronóstico, y en la que las medidas farmacológicas destinadas a modificar el pronóstico de la enfermedad no están tan demostradas.

Su presentación clínica resulta indistinguible de la ICS y el diagnóstico definitivo se obtiene mediante ECO.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

El tratamiento de la IC abarca:

1) La prevención y control de las enfermedades causales como la HTA y la cardiopatía isquémica.

2) El retraso en la progresión de la enfermedad una vez establecida, para lo cual es preciso su diagnóstico precoz.

Debe considerarse el diagnóstico de IC en pacientes con disnea y/o edemas, sobre todo si presentan enfermedades subyacentes relacionadas o factores de riesgo. En estos casos de sospecha, habrán de practicarse pruebas diagnósticas tal y como se indica en el algoritmo.

En pacientes de alto riesgo (cardiopatía isquémica, bloqueo de rama izquierda en el ECG, alcoholismo crónico, HTA mal controlada de larga evolución, crecimiento o hipertrofia de cavidades en el ECG, cardiomegalia en la radiografía de tórax, etc.) debería realizarse un cribado diagnóstico para esta enfermedad.

3) El tratamiento etiológico cuando sea posible (por ejemplo, cirugía valvular o coronaria).

4) El abordaje de aspectos no farmacológicos (tabla 2).

Tabla 2. Medidas no farmacológicas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Evitar el sobrepeso
Realización de ejercicio aeróbico regular que no ocasione disnea
Dieta pobre en sal. Precaución con los sustitutos de la sal, pues pueden contener potasio y ocasionar hipercaliemia si se administran conjuntamente con IECA y antialdosterónicos
Limitación en la ingesta hídrica en grados avanzados (1,5-2 litros/día)
Limitar o evitar el uso de determinados medicamentos tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del calcio, antiarrítmicos de la clase I y antidepresivos tricíclicos, entre otros
Control del peso corporal de forma regular. Una ganancia rápida e injustificada de peso (mayor de 2 kg en 3 días) podría indicar la necesidad de ajuste del tratamiento
La ingesta de alcohol está permitida en pequeñas cantidades excepto en los casos de miocardiopatía dilatada de origen etílico
Abandono definitivo del consumo de tabaco
Los viajes a lugares muy húmedos, cálidos o a grandes altitudes están desaconsejados. Evitar los viajes largos en avión
Adaptación de la actividad sexual al grado funcional de la IC
La vacuna antigripal y antineumocócica son aconsejables
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IC: insuficiencia cardíaca.

5) Evitar el tratamiento puramente sintomático.

6) El uso racional y sistemático de fármacos que han demostrado disminuir la morbimortalidad.

En la tabla 3 se describen los principales fármacos de utilidad en IC y se diferencian aquellos que han demostrado mejorar el pronóstico en cuanto a morbimortalidad.

Las dosis de los principales IECA y bloqueadores beta empleados en el tratamiento de la IC se resumen en las tablas 4 y 5.

En la figura 2 se representa de forma esquemática la terapia farmacológica de la insuficiencia cardíaca crónica por disfunción sistólica.

Consideraciones en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada

La mayoría de los ensayos clínicos en IC realizados hasta el momento actual incluyen pacientes con ICS y fracción de eyección (FE) inferior al 40%. De ahí que los resultados obtenidos en estos estudios sean aplicables a este grupo de población con IC y no a otros.

No obstante, y aunque el pronóstico vital es algo mejor en los pacientes con ICD que en aquéllos con ICS, parece que todas las medidas que han demostrado su utilidad en ICS lo son también en ICD, aunque con un nivel de evidencia científica menor.

Algunas consideraciones importantes en este tipo de disfunción cardíaca son las siguientes:

1) Es fundamental el mantenimiento del ritmo sinusal en estos pacientes. Al existir un problema en la distensibilidad ventricular, la pérdida de la ayuda auricular en el llenado del ventrículo izquierdo (VI) favorece la descompensación en estos pacientes.

2) Se debe mantener una frecuencia cardíaca entre 55 y 75 lpm con la finalidad de alargar el tiempo diastólico. Para tal efecto pueden emplearse fármacos como bloqueado-

Tabla 3. Medicamentos en la insuficiencia cardíaca

Grupo farmacológico	Comentarios
IECA (nivel de evidencia A)	<i>Deben emplearse de forma sistemática en todos los grados funcionales de la NYHA a menos que existan contraindicaciones o intolerancia.</i> La dosis objetivo de cada IECA será la empleada en los ensayos clínicos ^{11,12} , siempre que la presión arterial y el estado clínico del paciente lo permitan. Deben vigilarse la función renal y la hipercalemia, sobre todo en pacientes sometidos a tratamiento con espironolactona
Bloqueadores beta (nivel de evidencia A)	<i>De uso universal en los grados II-IV de la NYHA y también en el grado I post-IAM.</i> Deben emplearse aquellos bloqueadores beta que han demostrado reducir la morbimortalidad en los ensayos clínicos ¹³⁻¹⁵ . Estos son: carvedilol, metoprolol y bisoprolol. Se utilizará la dosis máxima tolerada teniendo como dosis objetivo la utilizada en los ensayos clínicos El inicio del tratamiento será con dosis muy bajas que se incrementarán de forma gradual cada 2 semanas aproximadamente, con mucha precaución, aumentando los diuréticos si fuese necesario. Se consideran contraindicaciones para el empleo de bloqueadores beta, el asma y la broncopatía crónica obstructiva intensa, la hipotensión arterial, bloqueos auriculoventriculares de grado II y III, diabetes mellitus de difícil control, arteriopatía periférica grave y bradicardia inferior a 55-60 lpm
Espironolactona (nivel de evidencia A)	Ha demostrado beneficios si es añadida al tratamiento convencional a dosis entre 25 y 50 mg/día en pacientes con clases funcionales III y IV ¹⁶ . Se recomienda la monitorización del potasio al inicio del tratamiento, sobre todo en pacientes con deterioro en la función renal y en asociación con IECA o ARA II
ARA II	Recientes estudios muestran que fármacos como losartán, candesartán o valsartán pueden ser buenas alternativas al uso de IECA cuando éstos no puedan ser empleados ¹⁷⁻¹⁹ y algunos de ellos, incluso, añadidos a la terapia convencional, mejoran el pronóstico global de estos pacientes ¹⁹ . No obstante, la incidencia de efectos adversos se incrementa (insuficiencia renal, hipotensión e hipercalemia), debiendo considerar su uso en cada caso particular
Diuréticos	Muy útiles para el control de síntomas de retención hidrosalina (nivel de evidencia A), aunque no hay estudios que demuestren la reducción de la morbimortalidad. Producen una rápida mejoría de la disnea e incrementan la tolerancia al ejercicio. Puede emplearse cualquier diurético aunque los más utilizados por su potencia y rapidez de acción son los de asa, en especial la furosemida
Digoxina	Recomendada en las clases III y IV de la NYHA. Se puede mantener si tras su empleo se desciende a la clase II (nivel de evidencia A) Ha demostrado reducir la frecuencia de hospitalizaciones y mejorar la categoría clínica sin impacto sobre la supervivencia ²⁰⁻²² Cuando además de la IC existe fibrilación auricular o dilatación ventricular y tercer tono (nivel de evidencia A) La dosis oscila entre 0,125 y 0,25 mg al día y debe ajustarse según función renal. No existen evidencias que recomienden el descanso de fin de semana La digoxina está contraindicada en situaciones de bradicardia, bloqueos AV de segundo y tercer grado, síndrome de WPW, miocardiopatía hipertrófica obstructiva e hipocalcemia
Hidralacina-dinitrato de isosorbide	Pueden emplearse en pacientes en los que estén contraindicados los IECA y los ARA II (nivel de evidencia B) En estos casos, parecen tener cierto beneficio sobre la mortalidad aunque no en reducir las hospitalizaciones por IC

En negrita: medicamentos que han demostrado reducir la morbimortalidad en IC.

Nivel de evidencia A: existen metaanálisis o revisiones sistemáticas de ensayos clínicos que sirven como base para la recomendación.

Nivel de evidencia B: existe evidencia de revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o casos-contrroles, o evidencia extrapolada de revisiones sistemáticas de ensayos controlados y aleatorizados.

Nivel de evidencia C: recomendación según consenso de expertos basado en estudios o en la experiencia clínica.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*; IAM: infarto agudo de miocardio; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IC: insuficiencia cardíaca; AV: auriculoventriculares; WPW: Woly-Parkinson-White.

Tabla 4. Dosis de los principales inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Principio activo/nombre comercial	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Captopril (<i>Captopril EFG[®], Capoten[®], Cesplon[®]</i>)	6,25 mg/8 h	25-50 mg/8 h
Enalapril (<i>Enalapril EFG[®], Renitec[®]</i>)	2,5 mg/día	10 mg/12 h
Lisinopril (<i>Linisopril EFG[®], Prinivil[®], Zestril[®], Doneka[®]</i>)	2,5 mg/día	5-20 mg/día
Quinapril (<i>Acuprel[®], Lidaltrin[®]</i>)	2,5-5 mg/día	5-10 mg/día
Perindopril (<i>Coversyl[®]</i>)	2 mg/día	4 mg/día
Ramipril (<i>Acovil[®]</i>)	1,25-2,5 mg/día	2,5-5 mg/12 h
Cilazapril (<i>Inhibace[®], Inocar[®]</i>)	0,5 mg/día	1-2,5 mg/día
Fosinopril (<i>Fositens[®], Tenso-stop[®]</i>)	10 mg/día	20 mg/día
Trandolapril (<i>Gopten[®]</i>)	1 mg/día	4 mg/día

Tabla 5. Dosis de los principales bloqueadores beta recomendados en la insuficiencia cardíaca

Principio activo/nombre comercial	Dosis inicial	Escalonamiento	Dosis final o máxima
Bisoprolol (<i>Emconcor[®], Euradal[®]</i>)	1,25 mg/día	2,5-3,75-5-7,5-10	10 mg/día
Metoprolol tartrato (<i>Beloken[®], Lopresor[®]</i>)	5 mg/día	10-15-30-50-75-100	150 mg/día
Metoprolol succinato (<i>Beloken Retard[®]</i>)	12,5-25 mg/día	25-50-100-200	200 mg/día
Carvedilol (<i>Coropres[®]</i>)	3,125 mg/día	6,25-12,5-25-50	25 mg/12 h

Modificada de: Melchor S, Ortigosa J. Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca: indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2003;27: 90-6.

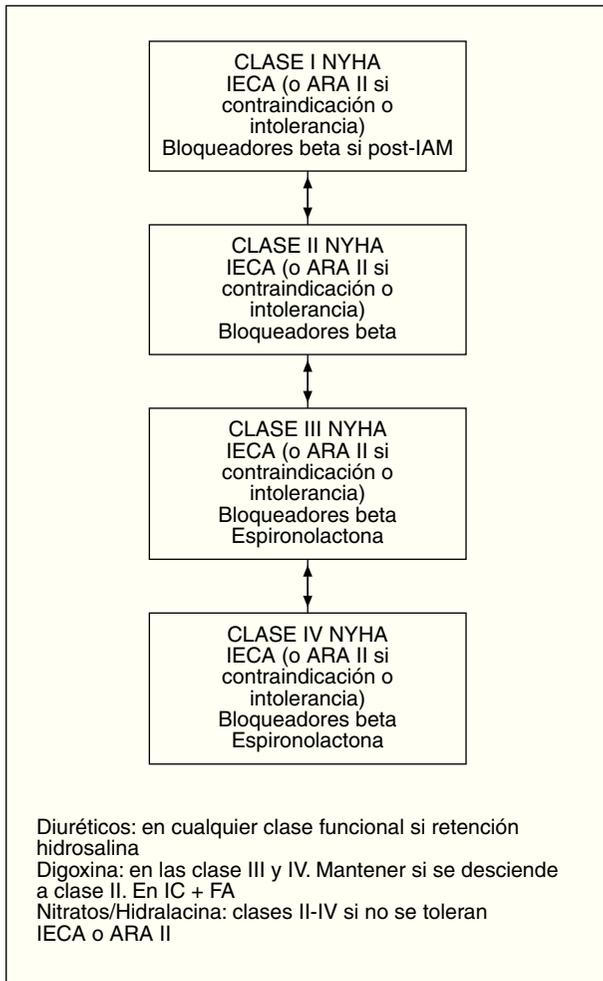


Figura 2. Esquema del tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardíaca sistólica según la clase funcional. NYHA: *New York Heart Association*; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca; FA: fibrilación auricular.

res beta, verapamilo, diltiacem o incluso digoxina si el paciente presenta FA.

3) La digoxina se empleará únicamente si fuese necesaria para el control de la frecuencia cardíaca si fracasan o están contraindicadas otras medidas o si coexiste FA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Remme WJ, Swedberg K. European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22:1527-60.
2. Mc Cullough PA, Philbin EF, Spertis JA, Sandberg KR, Sullivan RA, Kaetz S. Opportunities for improvement in the diagnosis and treatment of heart failure. *Clin Cardiol.* 2003;26(5):231-7.
3. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure. Rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J.* 1997;133:703-12.

4. Bonow RO, Carabello B, de LA Jr, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular Heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation.* 1998;98:1949-84.
5. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JU. Care and outcomes of patients newly hospitalised for heart failure in the community treated by cardiologist compared with other specialists. *Circulation.* 2003;108(2):184-91.
6. Rutten FH, Grobbee DE, Hoes AW. Differences between general practitioners and cardiologists in diagnosis and management of heart failure: a survey in every practice. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(3):337-44.
7. Indriarson OS, Coffman CJ, Oddone EZ. Is speciality care associated with improved survival of patients with congestive heart failure? *Am Heart J.* 2003;145(2):300-9.
8. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA, Sandberg KR, Sullivan RA, Kaatz S. Opportunities for improvement in the diagnosis and treatment on heart failure. *Clin Cardiol.* 2003;26(5):231-7.
9. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction in left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1995;75:220-3.
10. Jorge García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:396-406.
11. The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
12. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-81.
13. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-8.
14. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). *Lancet.* 1999;353:9-13.
15. Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. *Lancet.* 1999;353:2001-7.
16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
17. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality of patients with symptomatic heart failure. Losartan Heart Failure Survival Study. ELITE II. *Lancet.* 2000;355:1582-7.
18. Cohn JN, Tonguing G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomised trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
19. Pfeiffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
20. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE. On behalf of the PROVED investigative group: Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: Results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol.* 1993;2:955-62.
21. Packer M, Gheorgiade M, Young JB, et al, for the RADIANCE Study: withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med.* 1993;329:1-7.
22. The Digitalis Investigations Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.