

Resumen de los ensayos clínicos presentados en la 52 Sesión Científica Anual del American College of Cardiology (Chicago, EE.UU., 30 de marzo a 2 de abril de 2003)

Javier Bermejo^a, Fernando Alfonso^a y Xavier Bosch^b

^aEditores Asociados y ^bEditor Jefe de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA.

En la 52 Sesión Científica Anual del American College of Cardiology se seleccionaron algunos estudios clínicos para ser presentados en sesiones especiales. Estos estudios se eligieron porque se consideraron especialmente trascendentes y sus resultados fueron comunicados de forma oral.

A continuación se resumen los objetivos, métodos y resultados de estos estudios, de acuerdo con lo allí presentado. Puesto que los resultados de la mayor parte de estos estudios todavía no han sido publicados, la información que se ofrece en este artículo debe ser interpretada como preliminar.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Reducción en la incidencia de infarto agudo de miocardio tras la implantación de medidas antitabaco en la comunidad

Se trata del primer estudio de este tipo realizado hasta la fecha. Consiste en evaluar el efecto de la introducción de una ordenanza local de prohibición de fumar en cualquier sitio público sobre la incidencia de infarto agudo de miocardio en una gran comunidad. El estudio se llevó a cabo en el pueblo de Helena (Montana, EE.UU.) (población total superior a 46.000 habitantes). En esta localidad, en junio de 2002 los ciudadanos aprobaron una ordenanza local que prohibió el uso del tabaco en bares, restaurantes, casinos, salas de bolos y otros lugares públicos. A los 6 meses, la normativa hubo de ser derogada por una impugnación legal.

El estudio fue llevado a cabo por investigadores del Hospital Comunitario de St. Peter, que constituye la referencia de prácticamente todos los habitantes de la zona. Se comparó la tasa de infarto agudo de miocardio durante el período que estuvo vigente la ordenanza con las estadísticas retrospectivas del hospital, así como la tendencia observada en el mismo período en la población atendida procedente de áreas no afectadas por la disposición legal. Mediante técnicas de ajuste multivariante, pudo demostrarse que la ordenanza de prohibición de fumar en lugares públicos se asoció a una disminución del 60% del número de ingresos hospitalarios por infarto agudo de miocardio ($p = 0,002$). Sin embargo, no hubo cambio alguno en el número de ingresos en la población no residente en esta zona. Estos resultados se consideran biológicamente plausibles dado el efecto inmediato bien establecido del tabaquismo pasivo sobre la agregación plaquetaria, el endotelio y la variabilidad cardíaca. Los investigadores del estudio defendieron la repetición de un estudio similar en grandes ciudades de EE.UU. con vistas a reforzar la legislación restrictiva contra el tabaquismo pasivo.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Eficacia y seguridad del tratamiento con eplerenona en pacientes con insuficiencia cardíaca tras un infarto agudo de miocardio (estudio EPHEsus)

Este estudio demostró que el tratamiento con un antagonista selectivo de los receptores de aldosterona, la eplerenona, en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y clínica de insuficiencia cardíaca postinfarto agudo de miocardio se asocia con una reducción relativa del 15% de la mortalidad global, así como del 13% en el riesgo relativo de mortalidad o complicaciones cardiovasculares frente al tratamiento médico convencional. Los resultados definitivos fue-

ron publicados en forma de artículo original simultáneamente a su presentación en el congreso¹.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Estudio angloescandinavo de pronóstico cardíaco. Resultados de la rama de tratamiento hipolipemiente (estudio ASCOT)

El estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) constituye el mayor estudio clínico prospectivo, aleatorizado y controlado jamás realizado en Europa sobre hipertensión arterial. La rama hipolipemiente de este estudio demostró que la atorvastatina utilizada indiscriminadamente en pacientes hipertensos, independientemente de los valores de colesterol, se asocia a una reducción del 36% en la tasa de episodios coronarios fatales e infartos no fatales frente a los pacientes tratados con placebo. Estos resultados también han sido publicados en forma de artículo original simultáneamente a su presentación en el congreso².

Verapamilo y trandolapril frente a tratamiento convencional para el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad coronaria (estudio INVEST)

EL estudio INVEST (International Verapamil ST/Trandolapril Study) tuvo por objeto estudiar el efecto de una estrategia de tratamiento basada en un antagonista del calcio no dihidropiridínico, el verapamilo, con otra basada en el atenolol en pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica documentada. Se incluyó a 22.576 pacientes mayores de 50 años con hipertensión arterial y enfermedad coronaria procedentes de 15 países. La edad media fue de 66 años. Además de la hipertensión y la enfermedad coronaria, la mayoría de los sujetos asociaban además algún otro factor de riesgo, incluyendo diabetes mellitus (27%), dislipemia (53%) o tabaquismo (46%). Las cifras de presión arterial objetivo de tratamiento fueron las establecidas por las recomendaciones vigentes de 140/90 mmHg para pacientes exclusivamente hipertensos y de 130/85 para pacientes diabéticos o con insuficiencia renal asociada. Se utilizó una pauta de tratamiento ascendente en función del control de la presión arterial mediante la asociación de trandolapril seguido de hidroclorotiazida en el grupo de estrategia con verapamilo y de hidroclorotiazida seguida de trandolapril en el grupo tratado con atenolol. El objetivo primario fue la combinación de mortalidad global, ictus no fatal o infarto de miocardio no fatal.

Al final de los 2,7 (2-5) años del estudio, más del 80% de los pacientes estaban recibiendo 2 fármacos. Las cifras de presión arterial obtenidas con el tratamiento no difirieron en los dos grupos, y se consiguió

una gran proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de tratamiento. El análisis de los objetivos primarios demostró equivalencia de las dos estrategias de tratamiento, sin observarse diferencias significativas en la mortalidad global, ictus o infarto no fatales. Tampoco se encontraron diferencias en ninguno de los subgrupos preespecificados. Sin embargo, sí se observó una reducción absoluta del 1,5 al 2% de la incidencia de diabetes mellitus de reciente aparición en el grupo tratado con verapamilo. Este hallazgo se puso en relación con la menor utilización de hidroclorotiazida en el grupo tratado con antagonistas del calcio, puesto que se demostró que la utilización del diurético fue el mayor predictor de la aparición de diabetes.

INTERVENCIONISMO CORONARIO

Seguimiento a 12 meses del estudio Taxus II de *stent* recubierto de paclitaxel

El programa Taxus se basa en una serie de ensayos clínicos destinados a evaluar un *stent* recubierto de paclitaxel para la reducción de la reestenosis tras angioplastia coronaria percutánea. El estudio Taxus II evalúa, específicamente, la eficacia de 2 tipos de *stent* de liberación bifásica: 1) liberación lenta y sostenida, y 2) liberación rápida (8 a 10 veces mayor) en las primeras 48 h seguido de liberación lenta. A partir de las 48 h, la liberación de paclitaxel es idéntica en ambos dispositivos. Las cohortes tratadas con *stent* Taxus no fueron comparadas entre sí, sino que los pacientes fueron aleatorizados a recibir un *stent* recubierto o uno metálico convencional. Se presentaron los resultados de seguimiento a 1 año de 131 pacientes del grupo de liberación lenta frente a 136 controles, y de 135 pacientes del grupo de liberación rápida frente a 134 controles. Las características demográficas y angiográficas basales fueron comparables entre los grupos tratados y sus respectivos grupos control.

El objetivo principal del estudio fue el volumen neto de obstrucción del *stent* evaluado mediante ultrasonidos intravasculares (IVUS) a los 6 meses del estudio. Como objetivos secundarios se establecieron el éxito del procedimiento y la incidencia de episodios cardíacos mayores (muerte cardíaca, infarto agudo de miocardio o revascularización de la arteria tratada) a los 6 meses y al año y medio de seguimiento. También se establecieron otros objetivos secundarios angiográficos y de IVUS.

A los 6 meses de seguimiento se observó una obstrucción neta por volumen intra-*stent* del 21,9% en el grupo control y del 7,9% en cada uno de los grupos que recibieron el *stent* Taxus ($p < 0,0001$). El estudio angiográfico demostró una tasa de reestenosis del 19% en el grupo control, frente al 2,3 y el 4,7% en los grupos de Taxus de liberación lenta y rápida, respectivamente. El seguimiento a los 12 meses (96% de los pacientes)

demostró una menor incidencia de episodios cardíacos mayores en el grupo tratado con *stent* Taxus. Esta diferencia fue debida especialmente a una menor tasa de revascularización del vaso y de la lesión tratada en el grupo Taxus que en el grupo control. Sólo se observó una oclusión aguda del *stent* en el grupo tratado con *stent* recubierto y no se produjo ningún fallecimiento en este grupo. Los beneficios en la necesidad de revascularización en el seguimiento se mantuvieron a los 12 meses y se observaron también en los pacientes diabéticos.

Análisis de coste-eficacia de los *stents* recubiertos con sirolimus para el tratamiento de las lesiones coronarias complejas (estudio SIRIUS)

El estudio tuvo por objetivo realizar un estudio coste-eficacia para comprobar si el mayor coste de los dispositivos de *stent* recubierto de fármaco se ven compensados por la reducción que con ellos se ha demostrado en la necesidad de rehospitalización y de repetir los procedimientos de revascularización.

Para ello se analizaron los datos del estudio SIRIUS (Sirolimus-Eluting Stent in De Novo Native Coronary Lesions) y se analizaron los costes médicos totales al cabo de un año. El estudio SIRIUS comparó de forma aleatorizada los resultados clínicos y angiográficos de 533 pacientes que recibieron *stent* recubierto con sirolimus frente a 525 pacientes a los que se implantó un *stent* convencional. A efectos de la realización del estudio se consideró un precio del *stent* recubierto de 3.000 dólares y de 1.000 para el convencional. Puesto que el número de dispositivos, balones y guías fue idéntico en ambos grupos, los costes relativos al procedimiento fueron unos 3.000 dólares superiores en el grupo de *stent* recubierto. Los resultados del estudio SIRIUS demostraron una reducción de las tasas de revascularización del 28,4% al 13,3% en el grupo tratado con *stent* recubierto. Esto indujo una drástica reducción de los costes en el seguimiento a los 12 meses, con una diferencia de 2.571 dólares a favor del grupo tratado con *stent* recubierto. Combinado con la diferencia de costes del procedimiento inicial de implantación, la diferencia neta final es de 309 dólares menos en el grupo control. Se observó un beneficio económico máximo en los pacientes con vasos de referencia menores de 2,5 mm y con lesiones de más de 20 mm de longitud.

Estudio aleatorizado de *stent* recubierto con paclitaxel frente a los metálicos para el tratamiento de lesiones coronarias (estudio DELIVER)

El DELIVER es un estudio destinado a evaluar la seguridad y eficacia de un nuevo *stent* recubierto con

paclitaxel de liberación sostenida frente a uno metálico convencional para el tratamiento de lesiones coronarias *de novo*.

En total se incluyó a 1.041 pacientes, con los siguientes criterios: vasos de referencia de 2,5 a 4,0 mm de diámetro y longitud de la lesión a tratar menor o igual a 25 mm, lesión significativa (mayor o igual al 50%, pero sin oclusiones completas) y un flujo en el vaso a tratar mayor o igual a 1. Se excluyó a pacientes con lesiones aortoostiales, tronco coronario no protegido, con evidencia angiográfica de trombo, calcificación grave, extrema tortuosidad, así como una FEVI inferior al 30%. El objetivo primario del estudio fue definido como la combinación de muerte, infarto agudo de miocardio o revascularización de la lesión o el vaso tratado. Asimismo, se evaluó la tasa de reestenosis angiográfica a los 240 días de la inclusión en el estudio.

No se encontraron diferencias significativas en las características clínicas basales entre los dos grupos. El estudio angiográfico evidenció mayor diámetro luminal mínimo y menor pérdida tardía en el seguimiento. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el objetivo primario del estudio, si bien se encontró una fuerte tendencia no significativa hacia una menor tasa de revascularización del vaso tratado en el grupo de paclitaxel ($p = 0,1$). La tasa de reestenosis fue del 16,7% y del 22,4% en los grupos de paclitaxel y control, respectivamente ($p = 0,14$). Mediante análisis multivariante, los factores asociados a la reestenosis en el seguimiento fueron la diabetes, un menor diámetro del vaso y la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa. En conclusión, la utilización de este dispositivo demuestra ser segura, y se muestra muy efectiva para prevenir la hiperplasia neointimal. Sin embargo, a la dosis utilizada en el estudio, la magnitud de este efecto se mostró insuficiente para alcanzar los objetivos preestablecidos. Asimismo se identificó un efecto perjudicial de la asociación del *stent* recubierto con paclitaxel con la utilización de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Efecto del abciximab en pacientes sometidos a implantación de *stent* coronarios tras pretratamiento con dosis de carga de clopidogrel

El objetivo del estudio fue analizar si la utilización de antiagregantes potentes como el inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, el abciximab, proporciona protección adicional sobre la máxima inhibición de la agregación plaquetaria obtenida con la utilización de una tienopiridina activa vía oral como el clopidogrel, en pacientes sometidos a procedimientos percutáneos de implantación de *stent* coronario.

Los pacientes fueron tratados con 600 mg de clopidogrel al menos 2 horas previas al procedimiento, así

como aspirina y un bolo de heparina (70 U/kg). Posteriormente, se aleatorizaron a recibir una infusión de abciximab o placebo durante 12 horas. Tras el procedimiento, los pacientes fueron tratados con clopidogrel a dosis de 75 mg dos veces al día hasta el alta y una vez al día durante 4 semanas tras el alta. La aspirina se administró a dosis de 100 mg al día. Se incluyó a pacientes con cardiopatía isquémica estable sometidos a procedimientos reglados de revascularización percutánea. El objetivo principal de eficacia fue la incidencia del episodio combinado de muerte, infarto de miocardio o revascularización urgente del vaso tratado en los 30 días tras el procedimiento. El estudio de seguridad analizó la incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores, menores, trombocitopenia grave y la necesidad de transfusión en los 30 días posteriores al procedimiento.

Se incluyó a 1.079 pacientes en el grupo con abciximab y 1.080 en el grupo placebo, con idénticas características demográficas, clínicas y angiográficas basales en ambos grupos. El análisis del objetivo principal de eficacia fue similar en los dos grupos: 4,2% en el grupo con abciximab y 4,1% en el grupo placebo ($p = 0,82$). Asimismo, el análisis por separado de cada uno de los episodios del objetivo principal también fue similar entre los dos grupos. No se encontraron diferencias en la incidencia de sangrado mayor o menor, si bien se observó mayor tasa de trombocitopenia y necesidad de transfusión de hemoderivados en el grupo de abciximab.

Efecto de la administración de folatos tras intervencionismo percutáneo (estudio FACIT)

El estudio FACIT (Folate Alter Coronary Intervention Trial) es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado por placebo, llevado a cabo en Alemania y Holanda para analizar la eficacia de una combinación de vitaminas (p. ej., ácido fólico, B₆ y B₁₂) con el objeto de disminuir los valores de homocisteína y prevenir la reestenosis tras implantación de *stent* intracoronario.

Un total de 316 pacientes recibió el tratamiento vitamínico mediante bolo intravenoso seguido de tratamiento oral diario durante 6 meses; 310 pacientes recibieron placebo. Se excluyó a los pacientes con reestenosis intra-*stent*, infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal crónica o pacientes que tomaran suplementos vitamínicos de forma regular.

Los pacientes y controles tenían características demográficas y clínicas similares, así como valores basales de homocisteína superponibles. Sin embargo, a las 4 semanas del seguimiento, la reducción en los valores de homocisteína era ya visible en el grupo tratado y se mantuvo a los 6 meses de seguimiento.

El seguimiento angiográfico a los 6 meses favoreció al grupo control, revelando un diámetro luminal míni-

mo menor en el grupo tratado con vitaminas, una mayor pérdida tardía y en el índice de pérdida tardía. Asimismo, la tasa de reestenosis y la necesidad de revascularización de la lesión tratada también fueron mayores en el grupo tratado que en el grupo control. A un seguimiento de 250 días, la tasa de acontecimientos clínicos fue similar en los dos grupos, con la excepción de la incidencia de acontecimientos cardíacos mayores, que fue superior en los pacientes que recibieron el tratamiento vitamínico (17 frente a 11% en el grupo control). En conclusión, en un estudio bien diseñado y realizado la combinación de ácido fólico y vitamina B es ineficaz para la prevención de la reestenosis y puede tener un efecto perjudicial en pacientes que reciban un *stent* intracoronario.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Estudio comparativo del tratamiento médico, estimulación y desfibrilación en insuficiencia cardíaca crónica (estudio COMPANION)

Varios estudios han demostrado la eficacia de la resincronización cardíaca en la calidad de vida, capacidad funcional y tolerancia al esfuerzo en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Asimismo, el estudio MADIT II ha demostrado el beneficio de la implantación de un desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con disfunción ventricular. El estudio COMPANION es el estudio de resincronización cardíaca más ambicioso realizado hasta la fecha. El objetivo primario del estudio fue el episodio combinado de mortalidad cardiovascular u hospitalización en una población de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sometida a tratamiento médico óptimo. Para ello se utilizó un diseño paralelo, aleatorizado, abierto, con 3 brazos de tratamiento en una población de 128 centros en los EE.UU. Los criterios de inclusión fueron: insuficiencia cardíaca en clase funcional III o IV; ritmo sinusal; anchura del QRS mayor o igual a 120 ms, y un PR superior a 150 ms, una FEVI inferior al 35% y un diámetro telediastólico del VI superior o igual a 60 mm. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico óptimo incluyendo tratamiento con bloqueadores beta, diurético, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o inhibidor de angiotensina y espinolactona. Los pacientes fueron aleatorizados, según una secuencia 1:2:2, a recibir: a) tratamiento médico óptimo; b) tratamiento médico óptimo más implantación de marcapasos de resincronización, o c) tratamiento médico óptimo más implantación de DAI con capacidad de resincronización. Sobre un tamaño muestral preestablecido de 2.200 pacientes, el estudio fue interrumpido prematuramente al haberse incluido a 1.634 pacientes, y alcanzarse la cifra preestablecida de 1.000 episodios combinados.

Los resultados preliminares de seguimiento a un año demostraron una disminución relativa de la incidencia de episodios combinados del 18,6% con el tratamiento de resincronización y del 19,3% con el tratamiento de DAI-resincronización, en comparación al grupo sometido exclusivamente a tratamiento médico óptimo ($p < 0,01$, para ambas). La reducción en la mortalidad por cualquier causa fue del 23,9% con la resincronización y del 43,4% con el tratamiento de DAI-resincronización ($p < 0,002$ para este último frente al tratamiento médico). Estas diferencias se confirmaron en los diferentes subgrupos analizados.

ARRITMIAS

Prevención de complicaciones embólicas utilizando un nuevo inhibidor oral de la trombina en pacientes con fibrilación auricular crónica (estudio SPORTIF III)

El estudio SPORTIF III constituye el tercer estudio que evalúa la seguridad y eficacia del tratamiento con ximelagatran, un inhibidor directo de la trombina activo por vía oral, frente a la warfarina para la prevención de complicaciones embólicas en pacientes con fibrilación auricular de alto riesgo. Se incluyó a 3.407 pacientes de 23 países de Europa, Asia y Oceanía. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir, de forma no ciega, tratamiento convencional con warfarina (ajustada para un INR objetivo de 2 a 3) o ximelagatran a una dosis fija de 36 mg dos veces al día. Las ventajas del tratamiento radican en la eficacia demostrada sin necesidad de controles periódicos de la coagulación, ajuste de dosis y la casi carencia de interacciones farmacológicas. El criterio de inclusión de los pacientes fue la fibrilación con indicación de recibir tratamiento anticoagulante. Los pacientes con fibrilación auricular no valvular debían asociar, al menos, un factor de riesgo para ictus cerebral: accidente cerebrovascular o embolia periférica previa, hipertensión arterial, disfunción sistólica del VI, edad superior a los 75 años o superior a los 65 asociada a diabetes mellitus.

Las características demográficas de los pacientes fueron similares en ambos grupos, y se demostró buen control del INR en el grupo tratado con dicumarínicos, con un INR promedio de 2,5.

Tras un seguimiento de 4.941 pacientes-año de exposición y un seguimiento medio de 17 meses por paciente se observaron 56 episodios primarios (accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y episodios tromboembólicos sistémicos) en el grupo de warfarina (2,3% por año) en comparación con el 1,6% en el grupo de ximelagatran. Esto supuso una reducción relativa del 29% y absoluta del 0,7% por año en el objetivo combinado. No se observaron diferencias significativas en la tasa de hemorragias fatales, si bien la tasa de hemorragias leves fue menor en el grupo

tratado con ximelagatran. La mortalidad global fue similar en los dos grupos. En el 6,5% de los pacientes tratados con ximelagatran se observó una elevación en las transaminasas por encima de tres veces el valor normal, típicamente entre los meses 2 y 6 de tratamiento con el fármaco. Aproximadamente la mitad de estos pacientes continuaron recibiendo el fármaco, revertiendo los valores de las transaminasas a los valores normales en todos ellos. El beneficio neto del tratamiento con ximelagatran se demostró por una reducción del 6,1 al 4,6% en las tasas combinadas de mortalidad global, episodios primarios y hemorragias graves ($p = 0,02$).

CIRUGÍA CARDÍACA

Estudio aleatorizado del *stent* intracoronario frente a la cirugía de revascularización sin bomba en pacientes referidos para angioplastia coronaria (estudio OctoStent)

El objetivo del estudio fue comparar la implantación percutánea de *stent* con la cirugía de revascularización sin bomba en pacientes referidos para angioplastia coronaria electiva. De un total de 581 pacientes considerados elegibles para el estudio, participaron 280, 138 en el grupo de angioplastia coronaria y 142 en el de cirugía sin bomba. El objetivo principal combinado del estudio incluyó la ausencia de mortalidad de cualquier causa, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y nuevo procedimiento de revascularización en los 12 meses posteriores a la inclusión. Los objetivos secundarios incluyeron el estado sintomático, la utilización de fármacos antianginosos, la calidad de vida y el análisis de coste-eficacia.

La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio fueron de muy bajo riesgo, con una gran proporción de pacientes con enfermedad de 1 vaso y una edad media de 60 años. La mayor parte de los conductos utilizados en la cirugía fueron arteriales. En el grupo de intervencionismo se utilizó una media de 1,4 *stents* por paciente y sólo un 12% recibió tratamiento concomitante con un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. Al final del período de seguimiento, la mortalidad total, la cardíaca y la tasa de infarto de miocardio fueron muy bajas ($< 5\%$ para el total) y muy similares en los dos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos para el objetivo principal del estudio (91,5 frente a 85,5%, $p = 0,11$). Tampoco se observaron diferencias entre los grupos en la calidad de vida, si bien sí que se observó una tendencia hacia un mayor número de pacientes sin angina en el grupo de tratamiento quirúrgico. El análisis de costes demostró mayor rentabilidad económica de la estrategia percutánea frente a la quirúrgica (7.043 frente a 9.518 dólares, respectivamente).

BIBLIOGRAFÍA

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.
2. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.