

EL ESTUDIO INVEST DIEZ AÑOS DESPUÉS, TRÍO DE ASES PARA PEPINE

THE INVEST TRIAL AFTER TEN YEARS; THREE ACES FOR PEPINE

MSc.Dr. Arnaldo Rodríguez León¹, Dr. José R. Nodarse Valdivia^{2*}, Dr. Francisco L. Moreno-Martínez^{3*}

1. Especialista de I y II Grados en Cardiología. Máster en Actividad Física en la Comunidad. Diplomado en Electrofisiología y Estimulación Cardíaca. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau". Villa Clara, Cuba.
2. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cardiología.
3. Especialista de I y II Grados en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Diplomado en Cuidados Intensivos de Adultos. Profesor Asistente.

* Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.

Palabras clave: Estudio INVEST, Hipertensión, Angina Pectoris, Bloqueadores de los Canales de Calcio

Key words: INVEST Trial, Hypertension, Angina Pectoris, Calcium Channel Blockers

Recibido: 31 de marzo de 2012

Aceptado para su publicación: 10 de mayo de 2012

Full English text of this article is also available

Señor Editor:

En los últimos meses del año 1999, jóvenes cardiólogos se encontraban inmersos en la Proyección Comunitaria de la Cardiología (PROCCARD). Su entusiasmo con la prevención cardiovascular, se debía al rotundo éxito obtenido por el eminente cardiólogo español Valentín Fuster Carulla en los Estados Unidos de América (EUA), por sus novedosos conceptos sobre la "placa de ateroma vulnerable" en la patogénesis de la cardiopatía isquémica, los cuales enriquecieron la Cardiología Intervencionista, y reafirmaron la importancia del control de los factores de riesgo coronario, para prevenirla.

El Dr. Fuster no tuvo el más mínimo pudor de plan-

tear sus postulados ante eminentes y reconocidas personalidades, como lo eran Eugene Braunwald o Spencer L. King, en las nunca olvidadas "Conversaciones de Cardona"; por ello, y como reconocimiento a sus investigaciones le fue otorgado, en el año 1996, el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica¹.

En medio de ese avatar varios profesionales fueron seleccionados por la Dirección de Salud Pública para participar en el Estudio INVEST (*INTERNATIONAL Verapamil Study*), diseñado por el talentoso cardiólogo de la Universidad de la Florida (UF), Carl J. Pepine. En este estudio participaron 862 centros de 14 países, cuyo objetivo principal no era otro que comparar la efectividad de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) ante los betabloqueadores (BB), en pacientes de origen hispano mayores de 50 años, con cardiopatía isquémica crónica e hipertensión arterial (HTA). Eran años de gran auge para otros fármacos vasodilatadores que competían con los BCC; sin embargo, Pepine tenía la "corazonada", hipótesis estrictamente

✉ A Rodríguez León
Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau"
Cuba s/n, entre Barcelona y Hospital
Santa Clara, CP 50200, Villa Clara, Cuba.
Correos electrónicos: ardquez@capiro.vcl.sld.cu,
ardquez67@yahoo.es

cardiológica, de que al ubicar en ambos grupos altrandolapril, los BCC podrían ser tan efectivos como los BB para el control de la tensión arterial y consecuentemente, del número de episodios de angina y de sucesos cardiovasculares fatales, lo cual fue una de las sorpresas agradables encontrada en los resultados². ¡Primer As de Pepine!

A pesar de la manera tan minuciosa en que todo había sido planificado, surge en medio del período de reclutamiento de casos un inconveniente desagradable: la posibilidad de que el número de pacientes no llegara a los 20.000 esperados; no había tiempo entonces para replantear el estudio, ni volver a reunirse con los investigadores que trabajaban a distancia, nuevamente Pepine debe acudir a un as de triunfo, una carta ganadora para algunos; para otros, la intuición sin temor a la crítica, y propone, la idea lógica pero atrevida, en medio de una reunión de trabajo en plena UF, de invitar a Cuba. Muchos de los allí presentes al oírlo, se marcharon, pero sus principales colaboradores permanecieron firmes; según uno de ellos, su actitud era la de una persona muy segura de lo que hacía: colocó el jazz “*Rhapsody in blue*” de George Gershwin, se sentó y pronunció una frase muy sublime para los cubanos... “*They will come back*” (Ellos regresarán). A los pocos días recibía la autorización para viajar a Cuba, tarea encomendada a uno de sus ayudantes.

Por primera vez en la historia de la Revolución se realizaba un estudio conjunto entre la UF y una institución cubana, en este caso, el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana. El principal investigador por nuestra parte, fue el Profesor Dr. David García Barreto, por sus reconocidos méritos profesionales y vastos conocimientos en Farmacología y Cardiología; sin descanso alguno organizó un excelente equipo de trabajo, joven e inexperto pero ávido de enseñanzas; transmitió la necesaria confianza; adiestró a sus colaboradores en los más disímiles temas y multiplicó conocimientos, que aún hoy permanecen como una escuela, de esta forma Cuba lograba reclutar en menos de un año a 1872 pacientes, segundo lugar que ocupó detrás de los EUA, y que daba crédito a su reconocido prestigio en la organización de la atención primaria de salud. Finalmente, la muestra del INVEST llegó a 22.576 pacientes gracias a la participación de nuestra nación, esto hizo que se convirtiera en el mayor ensayo de pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica hasta la fecha³⁻⁴. ¡Segundo As de Pepine!

Muchas fueron las novedades en esta investigación que llevaron a considerarla como el modelo moderno para los megaestudios, entre ellas se podrían mencionar el reclutamiento de casos realizado directamente a

través de Internet, y la utilización, por primera vez, de un ordenador, quizás el primer investigador no humano de la historia, el cual realizaría la aleatorización de casos con la salvedad de que los pacientes que presentaban alguna enfermedad obstructiva bronquial crónica serían ubicados directamente en el grupo de BCC, al mismo tiempo, estos podrían realizar cualquier consulta sobre interacciones medicamentosas o actualizarse sobre los más disímiles estudios, además de facilitar la distribución de medicamentos y el control a distancia de más de 800 centros diferentes; no existía probabilidad alguna de que alguien se atreviera a contradecir a Pepine.

Murray Campbell, eminente programador y matemático de la IBM (*International Business Machine*), y diseñador además, de *Deep Blue*; en el 2007, diez años después de que hubiera derrotado durante el segundo encuentro al campeón mundial de ajedrez Garry Kasparov, negaba la posibilidad de una revancha porque había decidido comenzar un proyecto en la salud pública⁵. ¿Será que alguien duda que haya sido el potente y novedoso ordenador del INVEST? La realidad estriba en que hoy *Deep Blue* está en un museo y el INVEST, en un cofre dorado para la ciencia, por lo que su autor lo considera uno de sus principales logros en su carrera y el mejor de los homenajes para su mentor, Pepine padre, quien con su frase “*mira siempre al futuro hijo*”, lo educó como investigador desde el hogar⁶.

Sin embargo, uno de los aspectos más interesante de esta investigación, lo fue precisamente, que por primera vez el diseño contemplaba que todos los pacientes tuvieran HTA y cardiopatía isquémica crónica, pero ¿por qué seleccionar una población hispana para el INVEST?

Sin dudas, Pepine debió moverse en un escenario que pudiera parecer sencillo para un político, un etnólogo o hasta para un cazador de talentos del béisbol rentado. Cada uno de ellos por separado tenía muy bien enfocado su papel en lo que a cuestiones étnicas se refiere, según su radio de acción; sin embargo, Pepine acertadamente, como investigador, fue especialmente selectivo y dio crédito por medio del lenguaje imparcial de la ciencia al fenómeno creciente de la “*Hispanidad en los Estados Unidos*”, bajo este original concepto demográfico, nunca antes aplicado en un estudio multicéntrico, auguraba que los resultados del INVEST serían válidos para las futuras generaciones sin un seguimiento costoso y estricto, como el realizado a la población de Framingham, y el tiempo le dio la razón^{2-4,7}. ¡Tercer As de Pepine!

Después de diez años de ser publicados los primeros resultados del INVEST, aún nos conmueven por su vigencia; la HTA es uno de los principales problemas de salud en el mundo y en la América hispana, la misma que este acreditado investigador convirtió en protagonista; se concibe en la actualidad como una epidemia en progreso que podría adquirir un carácter acelerado de consecuencias impredecibles, de no tomarse medidas que involucren la participación activa de los estados a través de políticas sanitarias de gran alcance en la sociedad, sin necesidad de esperar por el VIII Reporte de HTA⁸⁻¹⁰.

Agradecemos infinitamente desde aquí la posibilidad que entonces se nos dio de pertenecer a un proyecto tan importante para la ciencia, y trabajar bajo la tutela de uno de nuestros más queridos profesores que también nos educó en la cultura investigativa y editorial, el Dr. David García Barreto. Otro merecido reconocimiento lo tiene, la ayuda prestada entonces por el Director del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Dr. Raúl Dueñas Fernández, en la comunicación y seguimiento a distancia de los pacientes, lo cual permitió garantizar la calidad de la muestra de la provincia de Villa Clara, la segunda mayor del país detrás de La Habana⁴.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V. Manejo de la angina estable y el infarto del miocardio. En: *Cardiopatía Isquémica*. Braunwald E, Fuster V, King S. ed. Cardona 1995;63-83.
2. Pepine CJ. Introduction: The European INVESTigators Meeting. *Clin Cardiol*. 2001;24(11 Suppl):A6.
3. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, *et al*. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805-16.
4. Nodarse Valdivia JR, Rodríguez León A, Moreno-Martínez FL, Ramírez Gómez JI, Márquez Espino Y, López Bernal OJ. Comparación de estrategias terapéuticas para el control de la tensión arterial y la angina de pecho en pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica crónica en la provincia de Villa Clara. Apéndice del estudio INVEST. *CorSalud* [Internet]. 2011 [citado 5 Mar 2011];3(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/pdf/2011/v3n2a11pdf/comparacion.pdf>
5. Andrews R. A decade after Kasparov's defeat, Deep Blue coder relives victory. [Internet]. 2007 [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: http://www.wired.com/science/discoveries/news/2007/05/murraycampbell_ga
6. Carl J. Pepine, MD, talks with Cardiology Today about his career, lifestyle. [Internet]. 2008 [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.cardiologytoday.com/view.aspx?rid=29646>
7. Ramírez R. La población hispana en Estados Unidos: 2010. [Internet] [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.spainuscc.org/ViewSecureDocument.aspx?MediaLibraryID=5738>
8. Rodríguez León A. Hipertensión arterial: un reto de salud. *Periódico CCS*. [Internet]. 2011 [citado 6 Mar 2012];[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ciudadccs.info/?p=222802>.
9. Ordunez-García P. Salud cardiovascular en las Américas: construyendo un plan de acción regional. *Avances Cardiol*. 2011;31(2):193-200.
10. Price ET, Pacanowski MA, Martin MA, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Zineh I, Johnson JA. Liver X receptor alpha gene polymorphisms and variable cardiovascular outcomes in patients treated with antihypertensive therapy: results from the INVEST-GENES study. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(6):333-40.

THE INVEST TRIAL AFTER TEN YEARS; THREE ACES FOR PEPINE

EL ESTUDIO INVEST DIEZ AÑOS DESPUÉS, TRÍO DE ASES PARA PEPINE

Arnaldo Rodríguez León¹, MD, MSc; José R. Nodarse Valdivia², MD; and Francisco Luis Moreno-Martínez, MS, MSc

1. First and Second Degree Specialist in Cardiology. Master in Physical Activity in the Community. Diploma Course in Cardiac Pacing and Electrophysiology. Associate Professor. "Dr. Celestino Hernández Robau" University Hospital. Villa Clara, Cuba.
2. First Degree Specialist in Comprehensive General Medicine and Cardiology. Hemodynamics and Interventional Cardiology Unit. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.
3. First and Second Degree Specialist in Cardiology. Master in Medical Emergencies. Diploma Course in Intensive Care. Hemodynamics and Interventional Cardiology Unit. Editor in Chief - CorSalud. Assistant Professor. Villa Clara, Cuba.

Palabras clave: INVEST Trial, Hypertension, Angina Pectoris, Calcium Channel Blockers

Key words: Estudio INVEST, Hipertensión, Angina Pectoris, Bloqueadores de los Canales de Calcio

Received: 31 de marzo de 2012

Accepted for publication: 10 de mayo de 2012

Este artículo también está disponible en Español

To the Editor:

In the last months of 1999, young cardiologists were involved in the Community Projection of Cardiology (PROCCARD, for its acronym in Spanish). Their enthusiasm for the prevention of cardiovascular disease was due to the resounding success of the eminent Spanish cardiologist Valentin Fuster Carulla in the United States of America (USA) for his innovative concepts of "vulnerable atherosclerotic plaque" in the pathogenesis of ischemic heart disease, which enriched the Interventional Cardiology, and reaffirmed the importance of controlling coronary risk factors to prevent it.

Dr. Fuster put forward openly his principles before eminent and recognized personalities such as Eugene

Braunwald and L. Spencer King, in the never forgotten "Cardona Talks". Consequently and in recognition of his research, the Prince of Asturias Award for Technical and Scientific Research¹ was given to him in 1996.

Amid these changes, several professionals were selected by the Department of Public Health to participate in the INVEST study (INternational VERapamil Study), designed by the talented cardiologist Carl J. Pepine from the University of Florida (UF). This study involved 862 centers in 14 countries, and its main goal was to compare the effectiveness of Calcium Channel Blockers (CCBs) with beta-blockers (BB) in Hispanic patients over 50 years with heart artery disease and hypertension (HT). These were boom years for other vasodilators competing with CCBs, but Pepine had the "hunch", a strictly cardiology hypothesis, that by placing trandolapril in both groups, CCBs could be as effective as BB for blood pressure control and consequently the number of episodes of angina and fatal cardiovascular events, which was one of the pleasant surprises found in the results². *Pepine's First Ace!*

✉ A Rodríguez León
Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau"
Cuba s/n, entre Barcelona y Hospital
Santa Clara, CP 50200, Villa Clara, Cuba.
Correos electrónicos: arduquez@capiro.vcl.sld.cu,
ardquez67@yahoo.es

Although everything had been planned so thoroughly, an unpleasant drawback comes amid the recruitment period of cases: the possibility that the number of patients could not reach the 20,000 expected. There was no time then to redesign the study or meeting again with researchers working at a distance. Once again, Pepine must turn to a trump, a trump card for some, for others, intuition without fear of criticism, and he proposes the logical but bold idea - at a working meeting right at UF- to invite Cuba. Many of those present heard it and left, but his main collaborators stood firm. According to one of them, his attitude was that of a person who is very sure of what he did: he played the jazz "Rhapsody in Blue" by George Gershwin, sat down and said a sublime statement for Cubans ... "*They will come back*". A few days later he received permission to travel to Cuba, a task assigned to one of his assistants.

For the first time in the history of the Revolution a joint study between the UF and a Cuban institution was carried out, in this case, the Institute of Cardiology and Cardiovascular Surgery of Havana. The principal investigator for our part was Professor Dr. David Garcia Barreto, who is recognized for his professional qualifications and extensive knowledge in Pharmacology and Cardiology. Without a break, he organized an excellent team, young and inexperienced but eager for teachings. He also transmitted the necessary confidence, trained his staff in the most diverse issues, and multiplied knowledge, which still remains as a school. So Cuba could recruit 1872 patients in less than a year, was second behind the United States, and gave credit to its prestige in the organization of primary health care. Finally, the INVEST sample reached 22,576 patients thanks to the participation of our nation; which caused this Study to become the largest trial of hypertensive patients with ischemic heart disease to date³⁻⁴. Pepine's Second Ace!

There were many novelties in this investigation that led to regard it as the modern model for mega-studies. Among the novelties we could mention the recruitment of cases made directly through the Internet, and the use for the first time of a computer, perhaps the first non-human researcher of history, which would perform the randomization of cases with the exception that patients with chronic bronchial obstructive disease would be located directly in the CCBs group; at the same time, they could consult any drug interactions or get updated on the widest variety of studies. Also, drug distribution and remote control of over 800 different sites was facilitated. There was no chance whatsoever that anyone dared to contradict Pepine.

Murray Campbell was an eminent mathematician and programmer from IBM (International Business Machine), and also designer of Deep Blue, in 2007. Ten years after Deep Blue defeated world chess champion Garry Kasparov in the second match, Campbell denied the possibility of a rematch because he had decided to start a public health project⁵. Will anyone think that it was the powerful new computer of INVEST? The reality is that Deep Blue is in a museum today and INVEST in a gold jewelry box for science, as its author considers it one of his major achievements in his career and the best tribute to his mentor, Pepine's father, who with his advice "*don't look back*," raised him as a researcher from home⁶.

However, one of the most interesting aspects of this investigation was precisely that for the first time the design provided that all patients had hypertension and chronic ischemic heart disease. But why to choose a Hispanic population for the INVEST study?

Undoubtedly, Pepine must have moved in a scenario that might seem easy for a politician, an ethnologist or even to a baseball talent hunter. Each of them had separately focused his role very well as far as ethnicity is concerned, according to their scope. However Pepine, as a researcher, was particularly and rightly selective, and credited -through the neutral language of science- the growing phenomenon of "*Hispanic in the United States*" under this original demographic concept, never before applied in a multicenter study. He predicted that the INVEST results would be valid for future generations without a costly and strict monitoring, as the one carried out in the Framingham population, and time proved him right^{2-4,7}. Pepine's Third Ace!

After ten years of the publication of INVEST first results we are still moved by its validity. Hypertension is a major health problem worldwide and in Latin America, the region that this accredited researcher turned into a protagonist. Hypertension is currently considered as an epidemic in progress that could acquire an intensive character of unpredictable consequences if measures involving the active participation of governments through far-reaching health policies in society are not taken, without waiting for the Eighth Report on Hypertension⁸⁻¹⁰.

We are deeply grateful here for the possibility given to us to be part of such an important project to science, and for working under the guidance of one of our most beloved teachers who also educated us on the research and editorial culture, Dr. David Garcia Barreto. Another well-deserved recognition goes to the Director of Cardiocentro "*Ernesto Che Guevara*," Dr.

Raúl Dueñas Fernández, for the assistance provided in the communication and remote monitoring of patients, which helped to ensure the quality of the sample in the province Villa Clara, the second largest in the country behind Havana⁴.

REFERENCES

1. Fuster V. Manejo de la angina estable y el infarto del miocardio. En: *Cardiopatía Isquémica*. Braunwald E, Fuster V, King S. ed. Cardona 1995;63-83.
2. Pepine CJ. Introduction: The European INVESTigators Meeting. *Clin Cardiol*. 2001;24(11 Suppl):A6.
3. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805-16.
4. Nodarse Valdivia JR, Rodríguez León A, Moreno-Martínez FL, Ramírez Gómez JI, Márquez Espino Y, López Bernal OJ. Comparison of therapeutic strategies for the control of blood pressure and angina in patients with hypertension and chronic ischemic heart disease in the province of villa clara. appendix of INVEST study CorSalud [Internet]. 2011 [citado 5 Mar 2011];3(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/pdf/2011/v3n2a11pdf/comparacion.pdf>
5. Andrews R. A decade after Kasparov's defeat, Deep Blue coder relives victory. [Internet]. 2007 [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: http://www.wired.com/science/discoveries/news/2007/05/murraycampbell_qa
6. Carl J. Pepine, MD, talks with Cardiology Today about his career, lifestyle. [Internet]. 2008 [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.cardiologytoday.com/view.aspx?rid=29646>
7. Ramírez R. La población hispana en Estados Unidos: 2010. [Internet] [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.spainuscc.org/ViewSecureDocument.aspx?MediaLibraryID=5738>
8. Rodríguez León A. Hipertensión arterial: un reto de salud. *Periódico CCS*. [Internet]. 2011 [citado 6 Mar 2012];[aprox. 2 p]. Disponible en: <http://www.ciudadccs.info/?p=222802>.
9. Ordunez-García P. Salud cardiovascular en las Américas: construyendo un plan de acción regional. *Avances Cardiol*. 2011;31(2):193-200.
10. Price ET, Pacanowski MA, Martin MA, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Zineh I, Johnson JA. Liver X receptor alpha gene polymorphisms and variable cardiovascular outcomes in patients treated with antihypertensive therapy: results from the INVEST-GENES study. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(6):333-40.