

# Valentí Fuster i Carulla.

## La polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer

### L'epònim

**Polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer.** Associació a dosi fixa, en una sola càpsula dura, de ramipril, atorvastatina i àcid acetilsalicílic per a la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica<sup>1,2</sup>. També se la coneix com polipíndola CNIC-Ferrer<sup>3</sup>, polipíndola CNIC-FS-Ferrer<sup>4</sup> i policomprit cardiovascular<sup>5</sup>. El nom fa referència als partícips de la invenció: Valentí Fuster i Carulla, el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III i el Grup Ferrer Internacional. El principal interès de la polipíndola consisteix en què pot millorar l'adherència al tractament mentre manté l'eficàcia preventiva (veure Nota).

### Valentí Fuster i Carulla

Valentí Fuster i Carulla (Fig. 1) va néixer a Barcelona l'any 1943 i es llicencià en Medicina a la Universitat de Barcelona el 1967. Després d'un any com a intern a l'Hospital Clínic de Barcelona, es traslladà a l'Hospital Royal Infirmary of Edimburgh on es doctorà el 1971. L'any següent entrà com a resident a la Mayo Clinic de Rochester. Va obtenir el títol d'especialista en medicina interna l'any 1976 i el de cardiòleg l'any següent. Fuster ha estat professor de la Mayo Medical School (1974-1982), de la Harvard Medical School (1991-1994) i, ja a Nova York, de la Mount Sinai School of Medicine (1982-1991 i des de 1994). Entre els seus càrrecs clínics destaquen el de Consultant a la Mayo Clinic (1975-1982), cap de la Division of Cardiology al Mount Sinai Medical Center (1982-1991), cap de la Cardiac Unit del Massachusetts General Hospital (1991-1994) i diversos càrrecs de direcció al Mount Sinai Medical Center des de 1994. L'any 2006 va ser nomenat Director del Mount Sinai Heart de la mateixa institució novaiorquesa, on també és Physician-in-Chief des de 2011<sup>6</sup>.



**Figura 1.** Valentí Fuster i Carulla.

Fuster és editor en cap del *Journal of American College of Cardiology* (des de 2014). Ha rebut múltiples premis de recerca. Entre els més recents destaquen el Research Achievement Award de l'American Heart Association (2012), el Ron Haddock International Impact Award, atorgat per l'American Heart Association i l'American Stroke Association, així com el premi Severo Ochoa de Recerca de la Fundació Ferrer (2015). També ha estat distingit amb altres guardons com el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica (1996), la Creu de Sant Jordi (2001) de la Generalitat de Catalunya, la Gran Cruz de la Orden Civil de Sanidad (2015) del Ministerio de Sanidad o la Gran Cruz Alfonso X el Sabio (2017). Ha estat nomenat *doctor honoris causa* en 34 universitats d'arreu del món. És autor, coautor o editor de més de 900 publicacions científiques, entre les que destaquen dos importants llibres, *Hurst's the Heart* (2001) i *Atherothrombosis and Coronary Artery Disease* (1996). Valentí Fuster és, sens dubte, un dels cardòlegs més rellevants del món actualment (el 2012 l'American Heart Association, en concedir-li el seu guardó, el va considerar "Living Legend in Cardiovascular Medicine")<sup>6</sup>.

En els darrers anys ha fet palès el seu compromís amb la divulgació científica amb la publicació de diverses obres i amb la creació de la Science, Health and Education Foundation, destinada a millorar la salut de la població, especialment de la joventut. L'any 2014 el rei Joan Carles I li va atorgar el marquesat de Fuster.

La seva vinculació amb el present epònim prové de la seva relació amb el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) de Madrid, on fou director científic (2007-2009) i és actualment director general (des de 2009). Com veurem, en aquest centre començà a gestar-se el projecte de la polipíndola.

### **El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC)**

El CNIC és un centre de recerca, amb seu a Madrid, que va ser creat l'any 1999 pel Ministerio de Sanidad (Fig. 2).

La seva posada en marxa va tenir lloc tres anys després i, per desenvolupar-lo, es va contactar amb el prestigiós farmacòleg Salvador Moncada, qui havia participat en el descobriment dels eicosanoides i, especialment, del paper de l'òxid nítric com a neurotransmissor. L'any 2001 Moncada va ser nomenat consultor executiu de la Fundació CNIC. Va treballar en el seu disseny en els anys següents fins que diversos enfrontaments amb els responsables del Ministerio de Sanidad van portar al seu acomiadament l'any 2004<sup>7</sup>.

L'any 2009 Valentí Fuster va acceptar-ne la direcció general, després que el Ministerio acceptés una de les seves principals condicions: l'existència d'un finançament estable a partir d'institucions privades. Així, el Govern espanyol va signar un acord amb empreses per constituir la Fundación Pro-CNIC, patrons de la qual



**Figura 2.** El Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), a Madrid.

són Acciona, Banco Santander, BBVA, Endesa, Fundación Mutua Madrileña, Fundación Mapfre, Fundación Ramón Areces, Gas Natural-Fenosa, Grupo PRISA, Inditex, La Caixa, Fundación Repsol i Telefónica. El compromís d'aquestes empreses va ser aportar 100 milions d'euros en els quinze anys següents, el que suposava el 20% del pressupost del centre, mentre que el Govern espanyol aportava el 60% i la direcció es comprometia a obtenir el 20% restant amb projectes de recerca. El pressupost provinent del govern, però, experimentà serioses retallades durant la crisi econòmica<sup>8</sup>.

El CNIC va començar amb una orientació clara a la recerca translacional. Inicialment hi havia tres departaments, dedicats a biologia vascular i inflamació, desenvolupament i reparació cardiovascular i epidemiologia, aterotrombosi i imatge<sup>8</sup>. A més, hi ha una

plataforma dedicada a coordinar els aspectes de propietat intel·lectual i la translació dels coneixements a la pràctica clínica i la salut pública. La filosofia, estructura i característiques del CNIC s'expliquen amb detall a Fuster i Torres<sup>9</sup> i Fuster et al.<sup>10</sup>.

### El grup Ferrer

Ferrer conforma un dels grans grups farmacèutics catalans de l'actualitat (Fig. 3). El seu origen es troba en la creació de l'empresa Manuel i Francisco Ferrer, S. L., dos cosins germans, el mes d'abril de 1940. Inicialment, aquesta societat es va dedicar a la comercialització de productes químics, encara que més tard també ho va fer de productes farmacèutics i aigües minerals<sup>11</sup>. El destí de la companyia començà a canviar amb la incorporació dels cosins Carles Ferrer i Salat i Jorge Ferrer i Batlle i el canvi de nom, a Laboratorios Ferrer, l'any 1953, que va passar a Laboratorios Ferrer Internacional l'any 1975 i a Grupo Ferrer Internacional S. A. el 1994.

Carles Ferrer i Salat (1931-1998) fou qui contribuï a desenvolupament del laboratori quan va accedir a la direcció el 1959. Fou també un important personatge de la política espanyola de la seva època gràcies a ser fundador i president de la Confederación Española de Organizaciones Empresariales (CEOE) i president del Comité Económico y Social Europeo. Fou el president i accionista majoritari del grup Ferrer fins a la seva mort.

Als anys seixanta del segle passat Ferrer va adquirir Laboratorios del Doctor Robert i Laboratorios Novag. L'expansió internacional del grup començà amb l'adquisició de l'empresa farmacèutica alemanya Trommsdorff GmbH a principis de la dècada de 1970. A finals dels setanta va crear dues companyies productores de matèries primeres, Interquim (farmacèutiques) i Exquim (química fina). L'any 1998 va adquirir Zoster, una important empresa en l'extracció de



**Figura 3.** Seu del Grup Ferrer Internacional a Barcelona.

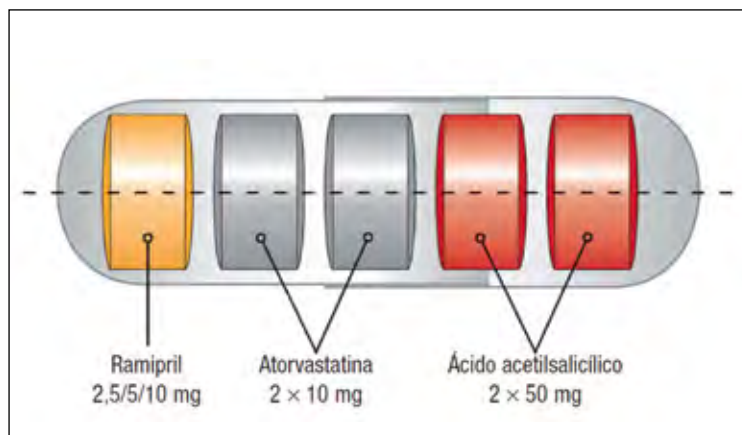
derivats d'origen vegetal i, poc després, incrementà el seu abast amb Medir Ferrer i Ferrer Alimentación<sup>12</sup>.

Actualment el grup té diverses filials internacionals, com les de Brasil, Itàlia, Alemanya, Bèlgica i Portugal<sup>11</sup>, i una àmplia presència internacional en nombrosos països dels cinc continents. En l'actualitat és dirigida per Sergi Ferrer-Salat, fill de Carles Ferrer i Salat.

### La polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer

Fins a un terç dels pacients que pateixen un infart de miocardi poden tenir-ne un altre; això aconsella la realització d'una profilaxi farmacològica secundària per reduir el risc de la seva aparició i la mortalitat potencial. No obstant això, l'adherència al tractament és baixa i pot ser un dels motius de l'aparició d'un nou infart. En aquesta direcció, les estratègies que puguin millorar el compliment terapèutic suposen un dels elements importants per reduir la incidència dels nous episodis cardíacs<sup>13</sup>.

Una de les estratègies dirigides a millorar l'adherència al tractament farmacològic ha estat la utilització d'associacions farmacològiques a dosis fixes en una única forma farmacèutica, l'anomenada polipíndola. Aquest concepte va ser presentat per primera vegada per Wald i Law<sup>14</sup>, que mostraren que la utilització d'una polipíndola de sis fàrmacs en individus de més de 55 anys podia reduir la presència de cardiopatia un 80%. Els resultats d'aquest estudi, i d'altres que seguien la mateixa lògica, van ser criticats perquè podien sobreestimar l'eficàcia i mantenir en dosis infraterapèutiques a alguns pacients; a més, els efectes indesitjables d'un dels components de la polipíndola podien portar a deixar el tractament i perdre així l'eficàcia de la resta<sup>3</sup>. No obstant això, l'estratègia podia tenir utilitat en la prevenció primària i secundària de la cardiopatia isquèmica sempre que es consideressin els avantatges i els inconvenients. En aquesta direcció es va iniciar el projecte de la polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer<sup>15</sup>. Una detallada revisió de les raons



**Figura 4.** La polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer<sup>17</sup> (reproduïda amb l'autorització d'Elsevier Spain SLU).

per les quals es va iniciar el projecte, la selecció dels fàrmacs i la dosificació pot llegir-se a Wiley i Fuster<sup>16</sup>, Sanz et al.<sup>17</sup> i Castellano i Fuster<sup>18</sup>.

Encara que existeixen diverses polipíndoles, en el moment d'escriure aquestes línies només una ha estat comercialitzada, la polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer<sup>13</sup> (Fig. 4). A hores d'ara ha estat autoritzada en diversos països europeus i d'Amèrica Llatina i es troba sota avaluació per al seu registre en diversos països africans i asiàtics. L'any 2015, el grup Ferrer la va comercialitzar a Espanya amb el nom de Trinomia®. Les característiques farmacològiques de la polipíndola poden consultar-se a Tamargo et al.<sup>2</sup> i les dels assaigs clínics en la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica a Castellano et al.<sup>5</sup>. Les fitxes tècniques de les diferents presentacions es poden consultar a la base de dades de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>).

La polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer conté ramipril (2,5 mg, 5 mg o 10 mg), atorvastatina (40 mg) i àcid acetilsalicílic (100 mg), fàrmacs recomanats per a la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica per diverses associacions com l'European Society of

**Taula 1.** Avantatges i desavantatges potencials de la polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer (modificat de Castellano et al.<sup>5</sup>).

<b>Avantatges</b>	<b>Desavantatges</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Simplificació en el tractament</li><li>• Facilitat d'utilització</li><li>• Millora de l'adherència terapèutica</li><li>• Bona relació cost-efectivitat</li><li>• Millor eficàcia terapèutica</li><li>• Preferència del pacient</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Manca d'elecció dels components i de la dosi</li><li>• Manca d'atribució dels efectes indesitjables a un fàrmac específic</li><li>• Abandonament dels hàbits saludables si es considera com un substitut d'aquests</li><li>• Necessitat de tractaments addicionals en persones amb altres factors de risc</li></ul>

Cardiology, l'American Heart Association, l'American College of Cardiology i l'Organització Mundial de la Salut<sup>12</sup>. S'administra una vegada al dia i ha mostrat ser bioequivalent als fàrmacs administrats separatament<sup>2</sup>; també augmenta de forma significativa l'adherència

terapèutica comparada amb l'administració dels fàrmacs de forma individual<sup>19</sup>. Aquest efecte pot associar-se a una reducció dels esdeveniments cardíacs després d'un episodi d'infart de miocardi<sup>20</sup>. Els avantatges i desavantatges de la polipíndola es recullen a la Taula 1.

L'interès de la polipíndola Fuster-CNIC-Ferrer és evident. Pot millorar l'adherència al tractament de la prevenció secundària de la cardiopatia isquèmica i el seu preu pot fer possible un ús ampli en països on la utilització dels fàrmacs per separat pot ser econòmicament inviable. Tot i que es disposa de dades sobre la seva eficàcia, encara és aviat per establir de forma definitiva la seva contribució a la terapèutica.

#### NOTA

En anglès *pill* és un terme genèric que s'emptra per referir-se a diverses formes d'administració oral sòlida, com ara píndoles, tablettes o comprimits. En català, píndola, tableta i comprimit tenen un significat farmacèutic precís, el que fa que no es pugui traduir directament *pill* per cap dels tres sense tenir en compte altres aspectes. En català, pastilla té una manca de concreció similar a *pill*. Per altra banda, la forma farmacèutica de comercialització del preparat motiu d'aquest epònim és la càpsula dura; això

podria fer pensar en traduir *polypill* com policàpsula, però la veritat és que sona rar. Potser la traducció més literal seria polipastilla, però pensem que encara sona més estrany. En textos en castellà, s'ha triat policomprimit, encara que l'especialitat farmacèutica final ha estat una càpsula. Per tal de conservar el sentit original del terme anglès, entès com el nom en genèric d'un producte farmacèutic que conté diversos components, sense fer referència a la forma farmacèutica, hem optat per fer servir *polipíndola*. Hem vist, per altra banda, que aquest terme s'ha fet servir ja amb certa freqüència en diversos mitjans al nostre país. De fet, i de cara al futur, el terme polipíndola es podria usar per a designar altres especialitats farmacèutiques en forma de comprimit o tableta que continguin més d'un principi actiu, que es correspondrien amb el concepte de *polypill*. També podria traduir-se com *associació a dosi fixa* però el terme polipíndola ens sembla més adequat malgrat la seva inexactitud galènica.

**NOTA:** Aquest capítol es basa en un article publicat a la revista *Annals de Medicina* dins la sèrie *Eponímia Mèdica Catalana* (*Annals de Medicina*. 2018;101(2):79-83).

### Referències bibliogràfiques

1. Castellano JM, Bueno H, Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol*. 2015;201(S1):S8-S14.
2. Tamargo J, Castellano JM, Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer cardiovascular polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. *Int J Cardiol*. 2015;201(S1):S15-S22.
3. Castellano J, Sanz G, Fuster V. Evolution of the polypill concept and ongoing clinical trials. *Can J Cardiol*. 2014;30:520-6.
4. Castellano JM, Sanz G, Fernández Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention. From concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:613-21.
5. Castellano JM, Fuster V, Jennings C, Prescott E, Bueno H. Role of the polypill for secondary prevention in ischaemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:44-51.
6. [https://www.mountsinai.org/static\\_files/MSMC/Files/Faculty%20Profile%20Pdfs/VFuster%20CV%20Spring%202013.pdf](https://www.mountsinai.org/static_files/MSMC/Files/Faculty%20Profile%20Pdfs/VFuster%20CV%20Spring%202013.pdf). Accés l'11 d'abril de 2018 i <https://profiles.mountsinai.org/valentin-fuster>. Accés el 14 d'agost de 2022.
7. Bosch X. Disputed expenses at heart of Moncada's Spanish spat. *Nature Med*. 2004;10:763.
8. De Benito E. El CNIC se asegura financiación privada hasta 2020. *El País*, 12 de juny de 2012.
9. Fuster V, Torres M. El CNIC: investigación de excelencia basada en la colaboración / CNIC: Achieving research excellence through collaboration. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:511-6.
10. Fuster V, Ibáñez B, Andrés V. The CNIC. A successful vision in cardiovascular research. *Circ Res*. 2016;119:785-9.

11. Martínez L. L'era de la salut. *Avui*, Suplement dominical; abril de 2003;50:394.
12. Una historia de innovación.  
Consultable a: <https://www.ferrer.com/es/empresa/historia-y-futuro>. Accés el 4 d'abril de 2018.
13. Fuster V, Gambús F, Patriciello A, Hamrin M, Grobbee DE. The polypill approach - An innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18:10.
14. Wald N, Law M. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1429.
15. Sanz G, Fuster V, Guzmán L, Guglietta A, Arnáiz JA, Martínez F et al. The fixed-dose combination drug for secondary cardiovascular prevention project: improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. *Am Heart J*. 2011;162:811-7.e1.
16. Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease. *Ann Global Health*. 2014; 80:24-34.
17. Sanz G, Castellano JM, Fuster V. Policomprimido: ¿quimera o realidad? *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:689-92.
18. Castellano JM, Fuster V. *Polypill*, el policomprimido cardiovascular: del concepto a la realidad en España. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2015;15(supl E):19-24.
19. Castellano J, Sanz G, Peñalvo J, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Álvarez L et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
20. Barrios V, Kaskens L, Castellano J, Cosin-Sales J, Ruiz J, Zsolt I et al. Utilidad de un policomprimido cardiovascular en el tratamiento de pacientes en prevención secundaria en España; un estudio de coste-efectividad. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:42-9.