

La “Tarjeta naranja” o cómo comunicar efectos beneficiosos inesperados de un fármaco.

Ricardo Borges

Unidad de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad de La Laguna, E38320. La Laguna. Tenerife.

Existe una solución innovadora sin explotar para descubrir las posibilidades terapéuticas ocultas que ofrecen los medicamentos existentes, es el mal llamado “reposicionamiento de fármacos”. Consiste en recabar directamente la información a las decenas de miles de médicos que los prescriben.

La “*identificación de nuevas dianas terapéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos*” es una frase recurrente y que está presente en cualquier proyecto de investigación. Sin embargo, los resultados tangibles a este deseo siguen siendo decepcionantes en la inmensa mayoría de los casos¹. Es más que evidente que necesitamos agregar nuevas estrategias para acelerar la llegada de tratamientos efectivos a los pacientes.

Hoy, muchos medicamentos se utilizan con fines terapéuticos que difieren de su uso inicialmente previsto². Los descubrimientos fortuitos han desempeñado un papel fundamental en el campo de la reutilización de fármacos, produciendo éxitos notables como el sildenafil para la impotencia sexual³ o el metotrexato para la artritis⁴. Recientemente ha saltado a la prensa generalista el uso de los agonistas de receptores de GLP-1 combinados con los inhibidores de SGLT-2 para el tratamiento de la obesidad, desatando una verdadera explosión del uso “*fuera de etiqueta*”⁵. Es un hecho que una buena parte de los fármacos utilizados para tratar enfermedades del SNC se desviaron a otros usos después de que se observaron mejoras clínicas no relacionadas con la enfermedad originalmente objetivo; tales son los casos de la prometazina⁶ o la imipramina⁷. Otros fármacos han renacido de sus cenizas como la tetrabenazina y sus derivados para la corea asociada a la enfermedad de Huntington⁸. También, varios son hoy los antidepresivos que se utilizan como analgésicos⁹, o los antiepilépticos como el topiramato

para la prevención de la migraña¹⁰. Un caso singular es la utilización de un efecto secundario como terapéutico, tal ocurre con los antihistamínicos como somníferos de venta libre. Sin embargo, estos sucesos como estos son a menudo aislados y se basan en observaciones fortuitas realizadas por médicos individuales que rara vez comunican sus hallazgos a la comunidad científica en general.

Otro caso especial de reutilización de fármacos ha sido la talidomida, retirada en los años sesenta tras sus catastróficos efectos congénitos. Sin embargo, la talidomida se reintrodujo en 1998 para el tratamiento de la lepra y actualmente tiene un uso relevante en la terapia del mieloma múltiple¹¹.

El reposicionamiento, yo prefiero denominarlo efectos terciarios¹², significa que la mayoría de estos medicamentos no han que repetir el viaje a través del largo, tortuoso y costoso camino que los llevó desde su descubrimiento inicial a su primer uso clínico. Es por ello por lo que tal alternativa, el *efecto terciario*, esté cobrando popularidad. La mayoría de los esfuerzos actuales los llevan a cabo empresas, grandes hospitales y fundaciones de salud y esta investigación suele centrarse en indicaciones novedosas específicas. Sin embargo, identificar nuevos usos para medicamentos antiguos -*efectos terciarios*- es a menudo un proceso fortuito, y la mayoría de estos “pequeños” descubrimientos potenciales son el fruto de observaciones realizadas por médicos aislados que rara vez lo comunican a la comunidad científica (ver, por ejemplo, la FDA página La base de datos de reutilización de enfermedades raras*). De hecho, las formas disponibles en la actualidad para comunicar tales hallazgos son extremadamente limitadas.

*<http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/ucm216147.htm>

Por el contrario, los sistemas de notificación de reacciones adversas a medicamentos, comúnmente conocidos como la “*Tarjeta amarilla*”, han sido fundamentales para detectar y comunicar de manera eficiente los efectos secundarios de los medicamentos ya comercializados. Estos sistemas de vigilancia han establecido una sólida red global que involucra a profesionales de la salud, pacientes y sus familias para recopilar datos sobre efectos potencialmente dañinos¹³. La aparición de sistemas de notificación de efectos secundarios también se ha utilizado, a pequeña escala, para identificar los efectos beneficiosos de los medicamentos¹⁴. Creo que es hora de que amplíemos este exitoso modelo para abarcar la notificación de efectos positivos inesperados, creando lo que propongo llamar la “*Tarjeta naranja*”¹⁵.

La “*Tarjeta naranja*” tendría como objetivo recopilar y consolidar información sobre los *efectos terciarios* de los medicamentos, abarcando tanto mejoras inesperadas en pacientes que reciben tratamiento por otras afecciones como usos potenciales y no formales de medicamentos. Este recurso invaluable sería particularmente beneficioso para las enfermedades raras, donde las cohortes de pacientes son pequeñas y la recopilación de datos integrales requiere un sistema de informes de amplio alcance. Es crucial tener en cuenta que la investigación sobre enfermedades raras a

menudo se ve obstaculizada por los recursos limitados disponibles para las compañías farmacéuticas, ya que los altos costos de investigación y desarrollo se ven agravados por lo pequeño de su mercado potencial.

El centralizar y concentrar las comunicaciones sobre los efectos terciarios de los medicamentos, la iniciativa de la “*Tarjeta Naranja*” nos permitiría obtener enormes beneficios terapéuticos y animaría a quienes tienen acceso a dicha información a compartirla con otros, fomentando la colaboración y acelerando el descubrimiento de nuevas aplicaciones terapéuticas. Si bien ciertas consideraciones legales, como los derechos de propiedad intelectual, deberían abordarse durante la implementación de dicho sistema, la iniciativa “*Tarjeta naranja*” ofrece una alternativa rentable al proceso tradicional de desarrollo de medicamentos desde cero.

En la Figura 1, he bosquejado una representación simple de cómo la comunicación de efectos positivos inesperados y es una réplica de la estructura del sistema de notificación de *Tarjeta Amarilla* existente. Al adaptar y expandir este modelo probado, podemos aprovechar el poder del conocimiento colectivo para identificar compuestos principales que se pueden refinar aún más en futuros programas de desarrollo de fármacos¹⁶.

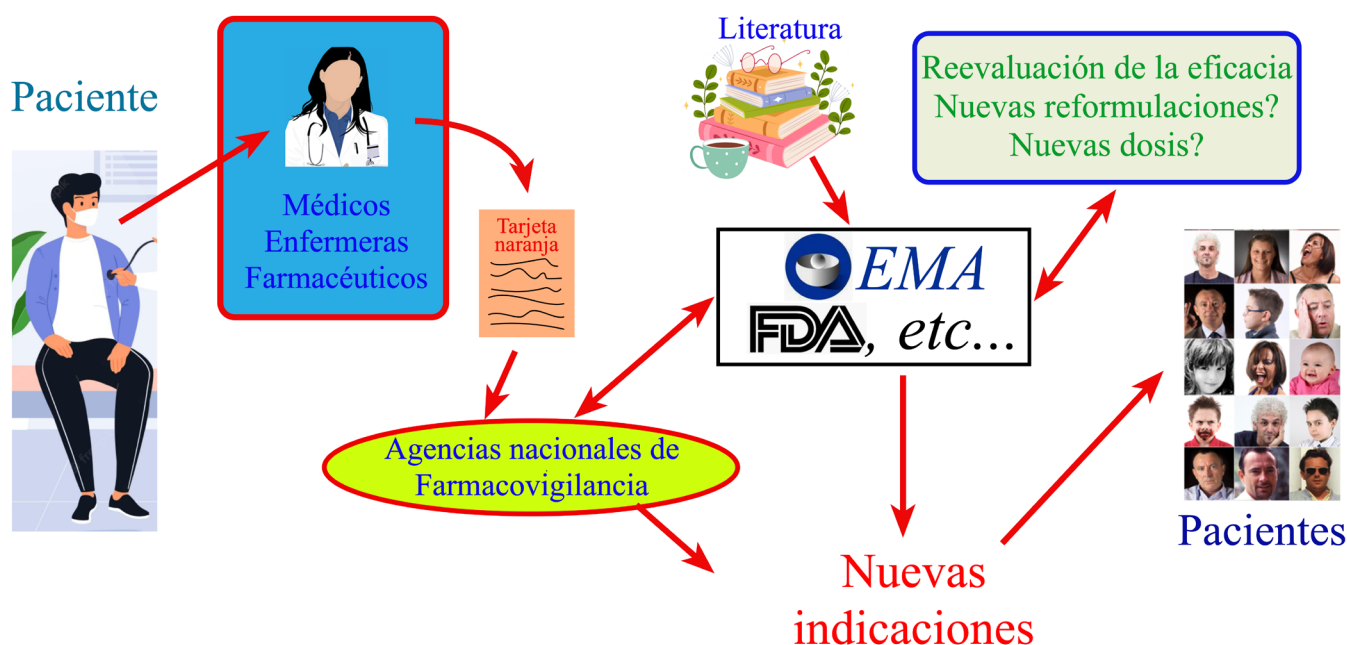


Figura 1. La *Tarjeta naranja* tiene como objetivo facilitar la comunicación de efectos beneficiosos inesperados. El proceso comienza con una observación hecha por un médico o reportada por un paciente. Estos informes también pueden provenir de otros profesionales de la salud. Una vez que la *Tarjeta Naranja* se rellena con los datos relevantes se envía a una agencia local o nacional para una evaluación inicial. Posteriormente, los informes son compartidos con entidades supranacionales. Cuando una acumulación suficiente de datos apunte hacia *efectos terciarios* positivos, las agencias pueden proponer nuevas indicaciones para un medicamento determinado. Tomado de ref# 15.

La Unión Europea está desarrollando el grupo de expertos STAMP (Safe and Timely Access to Medicines for Patients)¹⁷, un programa sin fines de lucro centrado en la reutilización de medicamentos. Sin embargo, este enfoque adoptado por el STAMP no se basa en las observaciones individuales de los profesionales de la salud como se propone en el sistema “*Tarjeta naranja*”.

En esencia, la “*Tarjeta naranja*” para la detección de efectos terciarios de fármacos, sería similar al sistema *Tarjeta amarilla* para utilizada para notificar efectos adversos y consolidaría datos cruciales para identificar los efectos beneficiosos de los medicamentos existentes. Al evitar la dispersión de observaciones significativas y evitar su disipación en el *ruido de fondo*, el sistema proporcionaría el necesario impulso a los programas de desarrollo de la industria farmacéutica. Además, se mejoraría la atención al paciente al expandir rápidamente el arsenal de medicamentos con nuevas opciones terapéuticas.

En conclusión, la “*Tarjeta Naranja*” representa una iniciativa con enfoque innovador para la reutilización de medicamentos con potencial de revolucionar el campo de la medicina, especialmente en lo referente a enfermedades raras. Al copiar el exitoso sistema de notificación de reacciones adversas a medicamentos, podemos establecer una red sólida para descubrir las posibilidades terapéuticas ocultas de los medicamentos establecidos. Serían las propias agencias locales, nacionales y europeas que actualmente llevan a cabo las comunicaciones tipo *Tarjeta amarilla* las encargadas de llevarlo a cabo.

La comunidad científica, los profesionales de la salud y los legisladores deberían apoyar esta iniciativa, que goza de potencial para generar avances significativos y rentables en la atención al paciente.

Ricardo Borges
rborges@ull.edu.es

REFERENCES

1. Scannell, J. W., Blanckley, A., Boldon, H. & Warrington, B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov* 11, 191–200 (2012).
2. Ashburn, T. & Thor, K. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat Rev Drug Discov* 3, 673–683 (2004).
3. Muench, P. J. Happy birthday Viagra. *Del Med J* 84, 157–159 (2012).
4. Baum, J. & Vaughan, J. Immunosuppressive drugs in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 71, 202–204 (1969).
5. Ma, H. *et al.* Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 13, e061807 (2022).
6. Delay, J. & Deniker, P. Neuroleptic effects of chlorpromazine in therapeutics of neuropsychiatry. *Int Rec Med Gen Pract Clin* 168, 318–326 (1955).
7. Kuhn, R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 115, 459–464 (1958).
8. Frank, S. Tetrabenazine: the first approved drug for the treatment of chorea in US patients with Huntington disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 6, 657–665 (2010).
9. Evans, W., Gensler, F., Blackwell, B. & Galbrecht, C. The effects of antidepressant drugs on pain relief and mood in the chronically ill. A double-blind study. *Psychosomatics* 14, 214–219 (1973).
10. Storey, J. R., Calder, C. S., Hart, D. E. & Potter, D. L. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 41, 968–975 (2001).
11. Grogan, D. & Winston, N. Thalidomide. (StatPearls Publishing LLC., 2023).
12. Borges, R. Efectos terciarios. *Act. Farmacol Ter.* 8, 240-243 (2010).
13. Hazell, L., Cornelius, V., Hannaford, P., Shakir, S. & Avery, A. J. How do patients contribute to signal detection?: A retrospective analysis of spontaneous reporting of adverse drug reactions in the UK's Yellow Card Scheme. *Drug Saf* 36, 199–206 (2013).
14. Van Hunsel, F. & Ekhart, C. Unexpected beneficial effects of drugs: an analysis of cases in the Dutch spontaneous reporting system. *Eur J Clin Pharmacol* 77, 1543–1551 (2021).
15. Borges, R. (2023) The ‘Orange Card’ Initiative: The search for ‘tertiary effects’ of drugs. *Med. Res. Archiv.* 11, (7)
16. Borges, R. We need a global system to help identify new uses for existing drugs. *Br Med J* 348, g1806 (2014).
17. Asker-Hagelberg, C. *et al.* Repurposing of Medicines in the EU: Launch of a Pilot Framework. *Front Med* 8, 817663 (2022).