

**FACULTAD DE MEDICINA  
GRADO EN ODONTOLOGÍA**



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



**E-52862, NUEVO ANTAGONISTA SELECTIVO DE  
SIGMA 1, ¿CON PROPIEDADES PROMETEDORAS  
PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR  
NEUROPÁTICO?**

**TRABAJO FINAL DE GRADO DE ODONTOLOGÍA**

Autora: Ana Fresno Velázquez

Tutora: Mercedes López Rico

Salamanca, 2017

*“La ciencia es bella y es por esa belleza que debemos trabajar en ella, y quizás, algún día, un descubrimiento científico, puede llegar a beneficiar a toda la humanidad”*

Madame Curie.

### **AGRADECIMIENTOS**

*Mención especial merecen todas aquellas personas que de forma desinteresada han contribuido en este Trabajo de Fin de Grado.*

*En primer lugar, a mi tutora Mercedes López Rico, por su dedicación, guía y disponibilidad inmediata. Sin su ayuda, la realización de este trabajo nunca hubiese sido posible.*

*De igual forma, a todos quienes me han regalado su paciencia, confianza y orgullo.*

*Gracias.*

## ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	Pág. 4-5
1. INTRODUCCIÓN.....	Pág. 6
2. OBJETIVOS.....	Pág. 11
3. MATERIAL Y MÉTODOS: ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	Pág. 12
3.1 Tipo de estudio	
3.2 Criterios de inclusión	
3.3 Criterios de exclusión	
3.4. Recursos bibliográficos	
4. RESULTADOS: SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	Pág. 13
5. DISCUSIÓN.....	Pág. 31
6. CONCLUSIONES.....	Pág. 36
7. REFERENCIAS.....	Pág. 37

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** El dolor es un campo que necesita de nuevas terapias más efectivas y seguras. Los actuales tratamientos se asocian a efectos secundarios adversos, poseen eficacia reducida o requieren de administraciones frecuentes. En el mejor de los casos, proporcionan un 50% de alivio en un tercio de los pacientes.

Hasta ahora, los efectos obtenidos por el antagonismo farmacológico de los receptores sigma 1 en la minimización de la sensibilización central y la hipersensibilidad al dolor, sugieren un uso terapéutico potencial de dichos agentes para el control del dolor neuropático.

**OBJETIVO.** Analizar los datos farmacológicos existentes respecto de la molécula MR309/S1RA/ E-52862, recientemente patentada por Laboratorios Esteve (2012), con propiedades de bloqueante selectivo del receptor sigma 1, de alta potencia.

**METODOLOGÍA:** revisión sistemática de la bibliografía existente sobre el MR309/S1RA/ E-52862 en PUBMED y en las páginas de ensayos clínicos de USA y EUROPA.

**RESULTADOS.** Se han obtenidos datos preclínicos y clínicos en fase I con dosis única y múltiple, demostrando buena seguridad, tolerabilidad y adecuados perfiles farmacocinéticos en humanos, que apoyan el proceso hasta los 6 ensayos clínicos en fase II, completados hasta la fecha, y que han sido el objeto de nuestro estudio.

### CONCLUSIONES.

Se demuestra que la vía del antagonismo del receptor sigma 1 constituye una prometedora estrategia para abordar los diferentes modelos de dolor neuropático, otras modalidades de dolor e incluso potenciación de la analgesia opioide.

El nuevo fármaco en desarrollo, MR309/S1RA/ E-52862, ha demostrado eficacia antinociceptiva, en diferentes modelos de experimentación animal y en humanos, careciendo de efectos adversos significativos.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION.** The pain is a field that needs new therapies more effective and safe.

The current treatments are associated with adverse side effects, have reduced effectiveness or require frequent administrations. In the best of cases, provide a 50% debt relief in one third of patients.

Up to now, the effects obtained by the pharmacologic antagonism of sigma-1 receptors in the minimization of central sensitization and the hypersensitivity to pain, suggest a potential therapeutic use of these agents for the control of neuropathic pain.

**OBJECTIVE.** Analyse the pharmacological data existing in the case of the molecule MR309/S1RA/ E-52862, recently patented by Laboratories Esteve (2012), with properties of selective sigma-1 receptor antagonist with high power.

### **METHODOLOGY.**

Systematic review of the existing literature on the MR309/S1RA/ E-52862 in PUBMED and in the pages of clinical trials from USA and Europe.

**RESULTS.** The data have been obtained from preclinical and Phase I clinical trials with single and multiple dose, demonstrating good safety, tolerability and pharmacokinetic profiles in humans, which support the process until the 6 clinical trials in Phase II, completed to date, and which have been the object of our study.

**CONCLUSIONS.** It is shown that the path of sigma-1 receptor antagonism is a promising strategy for addressing the different models of neuropathic pain, other forms of pain, and even empowerment of opioid analgesia.

The new drug in development, MR309/S1RA/ E-52862, antinociceptive efficacy has been demonstrated in animal models and in humans, without significant adverse effects.

### **PALABRAS CLAVE/KEY WORDS:**

S1RA, E-52862, MR309, Sigma-1 receptor, neuropathic pain

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Receptor sigma: evolución

El término receptor sigma deriva históricamente del receptor sigma-opioide propuesto por Martin et al en 1976, quien observó la acción de las benzomorfinas, SK-10047 (N-allylnormetazocina) y otros análogos. Recibió el nombre receptor sigma-opioide porque el efecto del SK-10047 estaba antagonizado por el antagonista opioide universal, la naloxona. Sin embargo, Su en 1982, en su estudio del ligando prototipo del receptor sigma opioide, el SK-10047, identificó una proteína que mostrada afinidad por este ligando, pero inesperadamente no mostraba afinidad por la naloxona. Este hallazgo, planteó la posibilidad de que la proteína identificada por Su, no fuera el receptor opioide sigma propuesto por Martin. Igualmente, la proteína identificada por este primero, fue más tarde denominada "receptor sigma", como afirman Maurice. T. et al. (2009) y Uyen. B et al. (2015) en sus artículos.

Romero. L. et al. (2012), Sánchez-Fernández. C. et al. (2013) y Paniagua. N. et al. (2016), encontraron que el receptor sigma consistía en dos subtipos, receptores sigma 1 y sigma 2. El receptor sigma 1 se clono por primera vez en 1996, mientras que el receptor sigma 2 no ha sido clonado aún.

Los receptores opioides y los receptores sigma, se han confundido durante un tiempo debido a la reactividad cruzada de algunos de sus ligandos, es decir, a la interacción física directa entre el receptor opioide y el receptor sigma 1. Se ha descrito que los agonistas del receptor sigma 1 inhiben, mientras que los antagonistas aumentan los efectos antinociceptivos de los opioides. Sin embargo, hay evidencias de que los receptores sigma 1 también pueden desempeñar un papel en la nocicepción en ausencia de opioides.

Según Uyen. B. et al. (2015), durante un tiempo, el receptor sigma también fue confundido con el receptor PCP/NMDA, ya que algunos de sus ligandos podrían reaccionar de forma cruzada.

Desde el descubrimiento del receptor sigma 1, muchos estudios lo han implicado en muchas enfermedades, entre los muchos papeles propuestos para este receptor, se encuentra la adicción a la metanfetamina o cocaína, amnesia, dolor, depresión, Alzheimer, ACV y cáncer entre otros.

Gracias a los numerosos estudios de algunos investigadores como Wunsch. B. et al. (2012), Zamanillo. D. et al. 2013), Vidal-Torres. A. et al. (2013) y Vela. J.M. et al. (2015), hoy se sabe que el receptor sigma 1 es una proteína chaperona de 233 aminoácidos, se localiza específicamente en el retículo endoplasmático y membrana plasmática, donde regula la señalización de las mitocondrias y el retículo endoplasmático, diafonía del retículo, modula la función de una variedad de canales y receptores iónicos.

Como relatan Maurice. T. et al. (2009), Romero. L. et al. (2012), Vela. J.M. et al. (2013) y Waarde. A. et al. (2014), los receptores sigma y sus ligandos, no tienen ningún efecto por sí mismos en condiciones fisiológicas normales, se encuentran en estado latente, los ligandos del receptor sigma 1 ejercen su actividad moduladora bajo condiciones que implican una perturbación, condiciones patológicas o estresantes, es decir, cuando la conformación de las proteínas diana se convierte en conformacionalmente inestable. La actividad de la chaperona puede ser demandada por cambios en la actividad de canales y receptores, resultando la actividad y potencial farmacológico de S1RA, una intervención terapéutica selectiva y beneficiosa. En el retículo endoplasmático, regulan la concentración de  $Ca^{2+}$  asegurando un flujo adecuado para la mitocondria, mientras que en la membrana plasmática modulan los receptores NMDA, regulando la corriente de  $K^{+}$ , así como otros canales iónicos y receptores acoplados a la proteína G.

A lo largo de estos últimos años, han sido muchos los que han estudiado los receptores sigma 1, ya que el papel que desempeña sigma 1 en el dolor, es un tema que despierta especial interés. Los resultados de diferentes estudios preclínicos y clínicos apoyan el antagonismo de sigma 1 como un enfoque potencialmente valioso para restablecer el equilibrio interrumpido en condiciones sensibilizantes y proporcionan pruebas que apuntan al uso de antagonistas de sigma 1 como una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático y diferentes condiciones de dolor crónico.



## 1.2 Desarrollo de un potente y selectivo antagonista de sigma 1: E-5286/S1RA

ESTEVE es un grupo químico farmacéutico líder en Barcelona, España. Desde su fundación en 1929, se ha comprometido firmemente con la excelencia en la atención de la salud, dedicando esfuerzos a la investigación, descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos para las necesidades médicas no cubiertas y centrándose en la alta ciencia y la investigación basada en la evidencia.

Esteve tiene en cuenta que el dolor sigue siendo un campo que necesita de nuevas terapias más efectivas y seguras y por ello, ha trabajado en el área de los receptores sigma 1 acumulando en consecuencia una experiencia y conocimientos importantes, consiguiendo desarrollar un nuevo antagonista potente y selectivo de sigma 1, S1RA o MR309 / E-52862, que ofrece la posibilidad de mejora con respecto a las opciones terapéuticas actuales.

Esta nueva entidad química se desarrolló con los objetivos de mejorar la eficacia de la tasa de respuesta, incrementar la magnitud del efecto de eficacia, mejorar la seguridad y tolerabilidad y conseguir un mejor ratio riesgo-beneficio.

Para conseguir todo ello, los laboratorios Esteve en colaboración con otros investigadores, desde España, Francia e incluso Bélgica, estudiaron la actividad farmacológica en múltiples modelos preclínicos de dolor, llegando a la conclusión de que el antagonismo de sigma 1 ejercido por esta nueva entidad química, suponía un nuevo mecanismo de acción para el control del dolor.

Como afirma Romero. L et al. (2012), el E-52862, penetra en el cerebro, cruza la barrera hematoencefálica y se une a los receptores sigma 1. Se ha demostrado que existe una relación directa entre la dosis, ocupación de los receptores en el cerebro y la actividad farmacológica. No se ha observado tolerancia farmacodinámica ni efectos teratogénicos en estudios con ratas y conejos.

Según Vidal-Torres. A. et al. (2014) y Gris. G, et al. (2016), este nuevo fármaco, muestra una sólida actividad in vitro e in vivo, con un buen perfil preclínico de seguridad y eficacia, mostrando reducción del dolor en distintos modelos de dolor neuropático, específicamente en la nocicepción inducida por formalina, alodinia mecánica y térmica inducida por paclitaxel, hipersensibilidad mecánica y térmica inducida por lesión nerviosa e inflamación. Es decir, E-52862 ejerció efectos antinociceptivos a través de

diferentes modelos de dolor neuropático (lesión de nervio, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia) en animales, además de potenciar la analgesia opioide, es decir, proporciona un nuevo mecanismo de acción complementario al de los demás fármacos utilizados en el tratamiento del dolor, siendo su uso potencialmente compatible con el de los otros compuestos analgésicos.

A lo que Romero. L. et al. (2012) añade que, sin embargo, esta nueva molécula no produce ningún efecto en ausencia de alteraciones de la sensibilidad, permaneciendo la transmisión y percepción de los estímulos sensoriales y nociceptivos intactos tras el antagonismo farmacológico de los receptores sigma 1. Esto apoya la observación de que los ligandos del receptor sigma 1 normalmente no ejercen ningún efecto por sí mismos en la fisiología.

Posteriormente, E-52862/S1RA completó estudios clínicos de fase I, con dosis única y múltiple, demostrando buena seguridad, tolerabilidad y perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos en humanos. Presenta una rápida absorción y distribución y una eliminación terminal lenta. Ha sido bien tolerado en sujetos sanos, tanto en dosis únicas como en múltiples, no proporcionando efectos adversos clínicamente relevantes, la mayoría de las reacciones adversas están relacionadas al SNC, como cabría esperar de una molécula activa a nivel central.

Estos datos, junto con los recogidos en los estudios preclínicos, apoyan la investigación del E-52862/S1RA en estudios clínicos de fase II, para así evaluar su eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes que sufren dolor neuropático de diversas etiologías: origen diabético, postoperatorio y asociado a la quimioterapia, así como dolor postoperatorio agudo de grado moderado a intenso, como anticipaba el Dr. Esteve y más tarde apoyaría Abadías. M. (2013).

El registro de ensayos clínicos de la Unión Europea recoge seis estudios realizados y publicados en los últimos años por Laboratorios Dr. Esteve. (2013-2014). En el año 2013, se realizaron dos ensayos clínicos de fase II para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor postoperatorio y en pacientes con neuralgia post-herpética. En el año 2014, cuatro ensayos clínicos de fase II para el tratamiento del dolor postoperatorio, como en el año anterior, neuropatía diabética dolorosa, y un estudio para investigar la

farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad de E-52862. Todos ellos, realizados por el grupo químico farmacéutico ESTEVE.

El 16 de Mayo de 2016, Mundipharma Medical Company Limited y la empresa asociada independiente, Purdue Pharma, anunciaron que, tras completar los estudios de la Fase II, asumieron la plena responsabilidad de Laboratorios Esteve, para el desarrollo clínico, regulatorio y comercial de un potencial primer antagonista de sigma-1.

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo principal**

Contrastar y evidenciar, mediante el análisis de diferentes artículos, el papel que desempeña sigma 1 en el dolor y las propiedades terapéuticas del E-52862/S1RA, una nueva molécula a la que se le atribuye una eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor neuropático de diferentes etiologías y en las distintas condiciones de dolor crónico.

### **Objetivos secundarios**

Conocer y aprender a aplicar el método científico, consultar bases de datos y exposición de conocimientos, mediante la realización de este estudio. Así como retomar conocimientos y competencias básicas de farmacología

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **2.1 Tipo de estudio**

Se ha realizado una revisión bibliográfica de las características y propiedades del receptor sigma 1, así como de su nuevo antagonista selectivo, E-52862, y sus efectos en las diferentes modalidades de dolor neuropático.

En el periodo comprendido desde agosto de 2012 hasta abril de 2016 y limitada a los idiomas inglés y castellano.

#### **2.2 Criterios de inclusión**

En la revisión bibliográfica se han incluido estudios de revisión, de casos y controles y de tipo descriptivo y transversal, que estuvieran dentro del periodo de tiempo de los últimos cinco años, en los idiomas inglés y castellano, disponibilidad gratuita y a texto completo.

Además para la realización de este trabajo se han buscado de forma específica estudios de esta nueva molécula en fase preclínica, aplicada en animales, y estudios clínicos (Fase I y II), con aplicación en humanos, para así poder contrastar y confirmar las propiedades que se le atribuyen a este nuevo potente y altamente selectivo antagonista de sigma 1.

#### **2.3 Criterios de exclusión**

Se han excluido de esta revisión bibliográfica todos aquellos artículos que no cumplieran los criterios de inclusión anteriormente mencionados, es decir, que no estuvieran dentro del periodo comprendido de los últimos cinco años, no estuvieran en castellano o en inglés, de forma gratuita y a texto completo o no fueran artículos que nos permitieran realizar un estudio retrospectivo.

#### **2.4 Recursos bibliográficos**

Las palabras clave utilizadas como términos MeSH han sido: S1RA, E-52862, Sigma 1 receptor, neuropathic pain. Estas palabras clave se aplicaron a la base de datos PubMed, donde se encontraron un total de 20 artículos, de los cuales fueron revisados y utilizados 16 para la realización de este trabajo. Todos aquellos que no estaban disponibles en las anteriores bases de datos, se accedió a ellos a través de la biblioteca de la Facultad de medicina. Además se realizó una revisión de los ensayos clínicos de USA y UE, de los que se recogieron los resultados de los 6 publicados y completados.

## **4. RESULTADOS**

Los resultados de este trabajo se han obtenido a partir de una revisión y comparación de los diferentes artículos, los cuales se expondrán de forma gráfica y sintetizada. Como se mencionó anteriormente en uno de los apartados, se escogieron de forma específica aquellos estudios preclínicos y clínicos (fase I y II), para así evidenciar y contrastar las propiedades de la nueva molécula, el E-52862, y conocer su farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad y tolerabilidad, así como su posible aplicación en los diferentes modelos de dolor neuropáticos.

Debido al reciente desarrollo de esta nueva entidad química, son pocos los artículos publicados que muestran los resultados obtenidos en los diferentes estudios realizados a lo largo del desarrollo del E-5286.

### 4.1 Ensayos preclínicos

Entre los artículos revisados, se han encontrado cuatro estudios preclínicos, realizados en ratas/ratones como sujetos experimentales, y donde se monitorizan principalmente los efectos sobre la sensibilización central y nocicepción, frecuencia cardiaca y relación dosis-ocupación-actividad, entre otros parámetros.

El primer estudio preclínico fue publicado por Romero. L, Zamanillo. D, Nadal. X, Sánchez-Arroyos. R, Rivera-Arconada. I, Dordal. A et al. (2012), se emplearon ratones sensibilizados con capsaicina y formalina, para inducir dolor neuropático y producir así alodinia mecánica e hiperalgesia térmica. Se administró E-52862, de forma aguda, es decir en dosis única, y crónica, en múltiples dosis. Se analizó el efecto de la molécula monitorizando su interferencia en la coordinación motora, efecto en la sensibilización inducida por la formalina y capsaicina, la expresión de comportamientos neuropáticos y su penetración y ocupación del receptor sigma 1.

Los resultados fueron satisfactorios, el E-52862/S1RA no tuvo efectos sobre la coordinación motora, ejerció un efecto analgésico dosis-dependiente en los comportamientos nociceptivos evocados por formalina y capsaicina, inhibió la alodinia mecánica e hiperalgesia térmica, y se comprobó que la mayor concentración del fármaco se encontraba en la médula espinal y en el cerebro. A Romero. A et al. (2012) le suceden

E-52862, nuevo antagonista selectivo de sigma 1, ¿con propiedades prometedoras para el tratamiento del dolor neuropático?

otros autores, quienes de la misma forma y obteniendo más resultados concluyentes de la nueva molécula, realizaron estudios en los años siguientes (véase Tabla 1).

Tabla 1

*Estudios preclínicos del E-52862/SIRA y sus efectos en la nocicepción y otros parámetros.*

<b>AÑO</b>	<b>AUTOR</b>	<b>DROGAS/ADM</b>	<b>MUESTRA</b>	<b>MONITORIZACIÓN</b>	<b>RESULTADOS</b>
<b>2012</b>	Romero. L et al. (Esteve, España)	E-52862 Intraplantar Dosis única/ Dosis repetida	234 ratones sensibilizados con capsaicina y formalina	Coordinación motora Efecto de SIRA sobre la sensibilización Comportamientos nociceptivos Concentraciones de SIRA	E-52862 no indujo ningún efecto significativo sobre la coordinación motona E-52862 revertió la sensibilización inducida por formalina y capsaicina E-52862 inhibió la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica Concentraciones mayores del E- 52862 en el cerebro y en la médula espinal que en el plasma.



<b>2014</b>	Vidal Torres. A et al. (Esteve, España)	E-52862/ solución salina  40-80mg/kg  Intraplantar	Ratones sensibilizados con  formalina	Respuestas nociceptivas  Niveles de neurotransmisores	↓ Comportamientos nociceptivos tras al admr. De E-52862.  ↓ La liberación de Glutamato, ↑ niveles de NA y no modificó niveles de GABA.
<b>2016</b>	Paniagua. N et al. (Esteve, España)	E-52862/ solución salina  Intraperitoneal Única:64mg/kg Repetida:25mg/kg	Ratas Lean  Ratas ZDF	Peso  Glucosa en sangre  Respuestas nociceptivas: Hiperalgnesia térmica y Alodinia mecánica  Efectos sobre los parámetros cardiovasculares	No afecto significativamente  ↓ significativamente  ↑ latencia de retirada térmica: antinocicepción ↑ umbral de respuesta a la estimulación mecánica: antialodinia Tras la administración aguda y repetida de E-52862  El E-52862 normalizo las funciones vasoconstrictora y vasorelaxante

				Neuropatía diabética inducida: Hiperalgia mecánica	Efecto antinociceptivo: ↓ hiperalgia mecánica (≥80mg/kg)
2016	Gris. G et al. (Esteve, España)	E-52862/ pregabalina/ morfina	Ratas Dawley	Neuropatía trigeminal inducida: alodinia mecánica	Efecto antialodínico: ↓ alodinia mecánica (≥40 mg/kg)
			Ratas Wistar	Neuropatía post quimioterapia inducida: alodinia fría	Efecto antialodínico: ↓ alodinia fría (≥40 mg/kg)
			Inducidas con formalina, estreptozotina y Oxaliplatino	Farmacodinamia	↑ eficacia y potencia en tto repetidos respecto a únicos o agudos. Tmax= 15 minutos Rápida metabolización Semivida corta Niveles plasmáticos indetectables a las 6h
		Intraperitoneal			
		20-80mg/kg Única/Repetida			

Los estudios preclínicos realizados por Romero. L et al. (2012), Vidal-Torres. A et al. (2014), Gris. G et al. (2016) y Paniagua. N et al. (2016), permitieron conocer la farmacocinética, farmacodinamia y los posibles riesgos para la salud o efectos secundarios tóxicos que podría entrañar esta nueva entidad química. Los principales hallazgos fueron que el E-52862 penetra en el cerebro y se une a los receptores sigma 1, existiendo una relación directa entre la dosis, la ocupación de estos receptores en el cerebro y la actividad farmacológica. Se observó una rápida absorción y distribución, así como una eliminación lenta del mismo.

El E-52862 ejerció efectos antinociceptivos en los diferentes modelos de dolor que involucran la sensibilización central y varios modelos de dolor neuropático inducidos en ratas, y sus efectos no solo se mantuvieron sino que aumentaron con la administración repetida. 2 Además, el antagonismo de sigma 1 permitía restablecer el equilibrio interrumpido de los tres niveles de neurotransmisores clave en condiciones de sensibilización.

La nueva molécula no presentaba efectos teratogénicos sobre los sujetos experimentales., por lo que los resultados de estos estudios no excluyen su desarrollo ulterior y apoyan el uso de este nuevo antagonista selectivo de sigma 1 como una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento del dolor neuropático.

#### 4.2 Ensayos clínicos Fase I.

Los ensayos en fase I representan la primera vez que se estudia un fármaco en investigación en seres humanos, con el propósito de evaluar la seguridad, tolerabilidad y el intervalo posológico seguro y eficaz del medicamento.

Cobra especial importancia el estudio de Abadías. M et al. (2013) quien realizó tres estudios de fase I, todos fueron aleatorizados, con dosis escalonadas y controlados con placebo, para evaluar la seguridad, tolerancia, farmacocinética y farmacodinamia del nuevo antagonista selectivo de sigma 1, el E-52862. Se dividía en tres estudios, el estudio 101, fue el primero realizado en humanos, sujetos masculinos, adultos y sanos de entre 18 y 45 años. Fue un estudio de dosis múltiple y escalonada donde se suministraron entre 50-500mg de E-52862 o placebo por vía oral. El estudio 102, fue un estudio paralelo, de

dosis múltiple, donde los sujetos sanos, masculinos y femeninos de entre 18-45 años, recibieron dosis de entre 50-400mg de E-52862 o placebo por vía oral. El estudio 106, fue un estudio de dosis únicas de entre 500-800mg o placebo administrado vía oral en sujetos sanos de hasta 35 años.

No se reportaron efectos adversos graves en ninguno de los tres estudios. En el estudio 101, se produjeron 12 efectos adversos en ocho sujetos, dos de ellos con placebo y seis con tratamiento activo de E-52862. En el estudio 102, se produjeron 34 efectos adversos en 15 sujetos, 12 estaban recibiendo E-52862 y tres, placebo. El mayor número de efectos indeseados se produjo después de la administración única de S1RA en el estudio 106. Todos ellos fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron sin secuelas (véase Tabla 2.)

Tabla 2

*Principales efectos adversos registrados.*

<b>Principales efectos adversos</b>
Dolor de cabeza
Prurito
Hinchazón del labio
Erupción cutánea
Erupción pruriginosa
Mareos

Tabla 2 Principales efectos adversos registrados por Abadías. M et al. (2013)

El E-52862/S1RA presenta una rápida absorción y distribución, así como una eliminación lenta, en dosis únicas (tto agudo) como en dosis múltiples (tto crónico). Además es bien tolerado tanto es sujetos sanos femeninos como masculinos en dosis únicas de hasta 800mg y dosis múltiples de hasta 400mg una vez al día durante 8 días. Añadido a esto, Taübel. J et al. (2015), con su estudio pudo comprobar que el intervalo QTc no se veía alterado por la administración única de la nueva molécula en investigación. Los perfiles

de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de E-52862/S1RA demostrados en estos estudios de fase I apoyan su desarrollo posterior (véase Tabla 3).

Tabla 3

*Estudios clínicos fase I del E-52862: farmacocinética, eficacia y tolerabilidad*

AÑO	AUTOR	DROGAS/ADM	MUESTRA	MONITORIZACIÓN	RESULTADOS
2013	Abadías. M (Esteve)	101. E-52862/ placebo 5-50mg. Dosis múltiples	175 sujetos sanos	Análisis farmacocinéticos	Rápida absorción y distribución y eliminación lenta
		102. E-52862/ placebo. 50-400mg Dosis múltiples		Seguridad y tolerabilidad	Dolor de cabeza, prurito, erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa e hinchazón del labio y mareos. ↑ incidencia de ellos después de la administración única.
		106. E-52862/ Placebo 500- 800mg/. Dosis única  Admr. Oral		Análisis química sanguínea/orina	Todos ellos de intensidad leve y se resolvieron sin secuelas. Permanecieron normales.
				Análisis ECG	No cambios clínicamente relevantes en los ECG de los estudios.

---

<b>2015</b>	Taubel. J (Londres)	Dosis únicas y escalonadas de 500 600 y 800 mg E-52862/placebo	32 sujetos sanos	Farmacocinética  Análisis ECG	Rápida absorción y distribución y eliminación lenta.  El E-52862 no mostró efectos en la prolongación del intervalo QTc.
-------------	------------------------	---	------------------	-------------------------------------	--

---

### 4.3. Ensayos clínicos Fase II

La finalidad de los ensayos clínicos en fase II, es determinar la eficacia y la seguridad del medicamento nuevo en investigación en un grupo amplio de pacientes voluntarios.

El registro de ensayos clínicos de la Unión Europea recoge seis estudios clínicos de fase II realizados y publicados en los últimos años. En el año 2013, se realizaron dos ensayos en fase II para evaluar la eficacia y seguridad en el tratamiento del dolor postoperatorio y neuralgia post-herpética del E-52862. En el año 2014, se registran cuatro ensayos para el tratamiento del dolor postoperatorio, como en el año anterior, neuropatía diabética dolorosa, y neuralgia en pacientes tratados con quimioterapia. Además de un ensayo para investigar la farmacocinética, la farmacodinámica y la seguridad de E-52862 cuyos resultados se encuentran pendientes de publicación desde el año 2010. Todos ellos, han sido completados y realizados por el grupo químico farmacéutico ESTEVE, en España (véase Tabla 4).



**Tabla 4***Aplicación del E-52862 en las diferentes modalidades de dolor neuropático y otros*

<b>Año</b>	<b>Autor</b>	<b>Droga/Adm</b>	<b>Muestra</b>	<b>Tipo de Dolor</b>	<b>Monitorización</b>	<b>Resultados</b>
<b>2010</b>	Laboratorios Dr. Esteve S.A (España)	E-52862 Dosis únicas y escalonadas Vía Oral	Datos no publicados	Farmacocinética, Farmacodinámica y seguridad de E-52862	Farmacocinética, Farmacodinámica y seguridad	Aún no han sido publicados
<b>2013</b>	Laboratorios Dr. Esteve S.A (España)	E-52862/ Placebo 400mg/día Vía oral	121 sujetos 60 sujetos tratados con E-52862 61 sujetos tratados con placebo	Dolor postoperatorio	Seguridad: Efectos adversos (Véase Figura 1)	SEVEROS: 7/60 (11.67%) sujetos de los tratados con E-52862 presentan efectos adversos frente a los 4/61 (6,56%) sujetos del grupo control. NO SEVEROS: 41/60 (68,33%) sujetos tratados con E-52862 presentan efectos adversos frente a los 44/61 (71,13%) sujetos tratados con placebo ( <i>Véase Figura 2</i> ).

Necesidad de medicación coadyuvante  
 16 sujetos de los tratados con E-52862 requieren de otra medicación por persistencia del dolor frente a los 15 sujetos del grupo control.

Persistencia del dolor post-tratamiento  
 8 sujetos tratados con E-52862 frente a 7 del grupo control permanecen con dolor tras 6 meses.

<b>2013</b>	Laboratorios	E-52862/ Placebo	13 sujetos	Neuralgia Post herpética	Seguridad: Efectos adversos NO severos	4/4 (100%) de los sujetos tratados con E-52862 presentaron efectos adversos
	Dr. Esteve S.A (España)	400mg/día Vía Oral	E-52862: 4 sujetos Placebo: 9 sujetos			7/9 (77,78%) de los sujetos tratados con placebos presentaron efectos adversos

(Véase Figura 3)

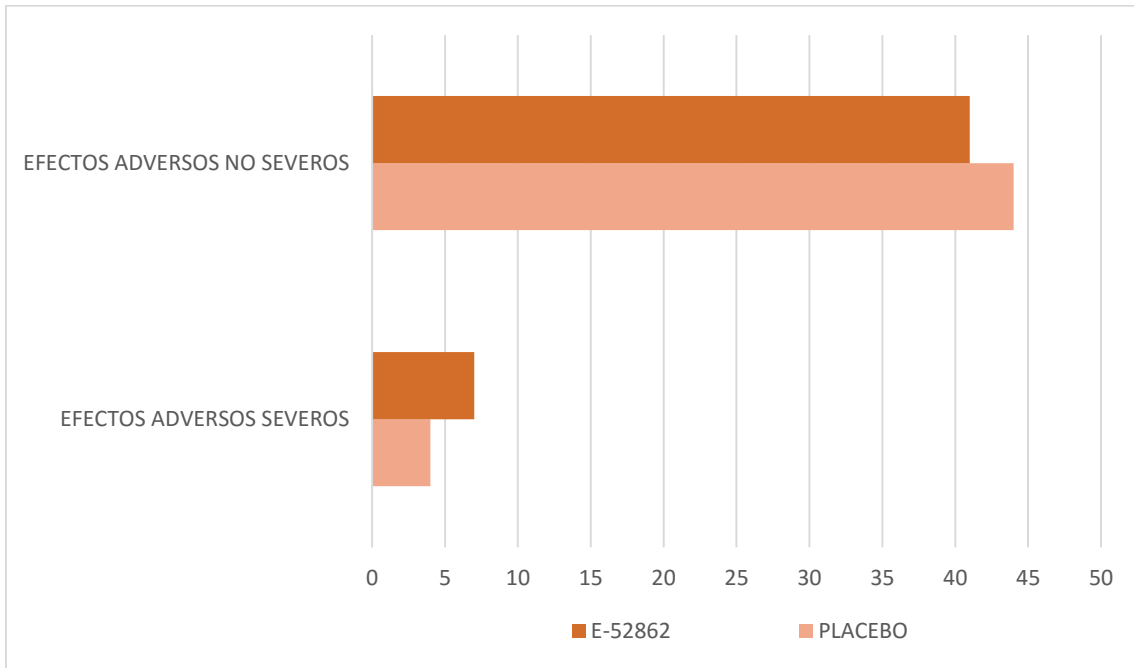
Efectos adversos SEVEROS: 3/55 (5,45%) sujetos tratados con E-52862 frente a 4/61 (6,67%) sujetos tratados con placebo.

			116 sujetos			Efectos adversos NO SEVEROS: 50/%% (90,91%) sujetos tratados con E-52862 frente a 46/61 (76,67%) sujetos tratados con placebo (véase Figura 4)
<b>2014</b>	Laboratorios Dr. Esteve S.A (España)	E-52862/ Placebo 400mg/día Vía Oral	E-52862: 55 sujetos Placebo: 61 sujetos	Neuralgia post quirúrgica	Seguridad: Efectos adversos	
			125 sujetos			Ningún sujeto experimentó efectos adversos severos.
<b>2014</b>	Laboratorios Dr. Esteve S.A (España)	E-52862/ Placebo 400mg/día Vía Oral	E-52862: 61 sujetos Placebo:64 sujetos	Neuralgia Diabética	Seguridad: Efectos adversos	Efectos adversos NO severos: 29/61 sujetos presentaron efectos adversos tras ser tratados con E-52862 frente al 21/64 de los tratados con placebo. - Dolor de cabeza - Mareo - Náuseas

---

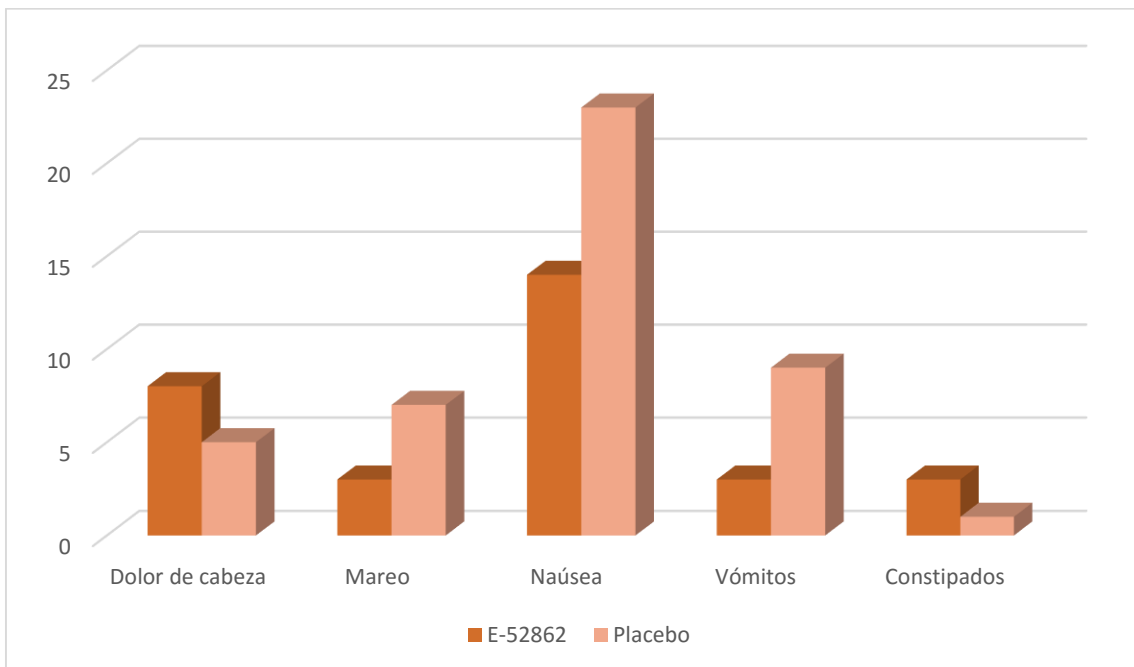
					Efectos adversos SEVEROS: 9/62 (15,25%) sujetos de los tratados con E-52862 frente a 9/59 (15,25%) sujetos tratados con placebo.
	E-52862/ Laboratorios	121 sujetos	Dolor neuropático en pacientes en tratamiento	Seguridad: Efectos adversos severos y no severos	
<b>2014</b>	Dr. Esteve S.A (España)	400mg/día	contra el cáncer (post quimioterapia)		Efectos adversos NO severos: 62/62 (100%) sujetos de los tratados con E-52862 presentaron efectos adversos frente a 58/59 (98,31%) sujetos tratados con placebo (Véase Figura 5).
	Vía oral	E-52862: 62 sujetos Placebo: 59 sujetos			

---



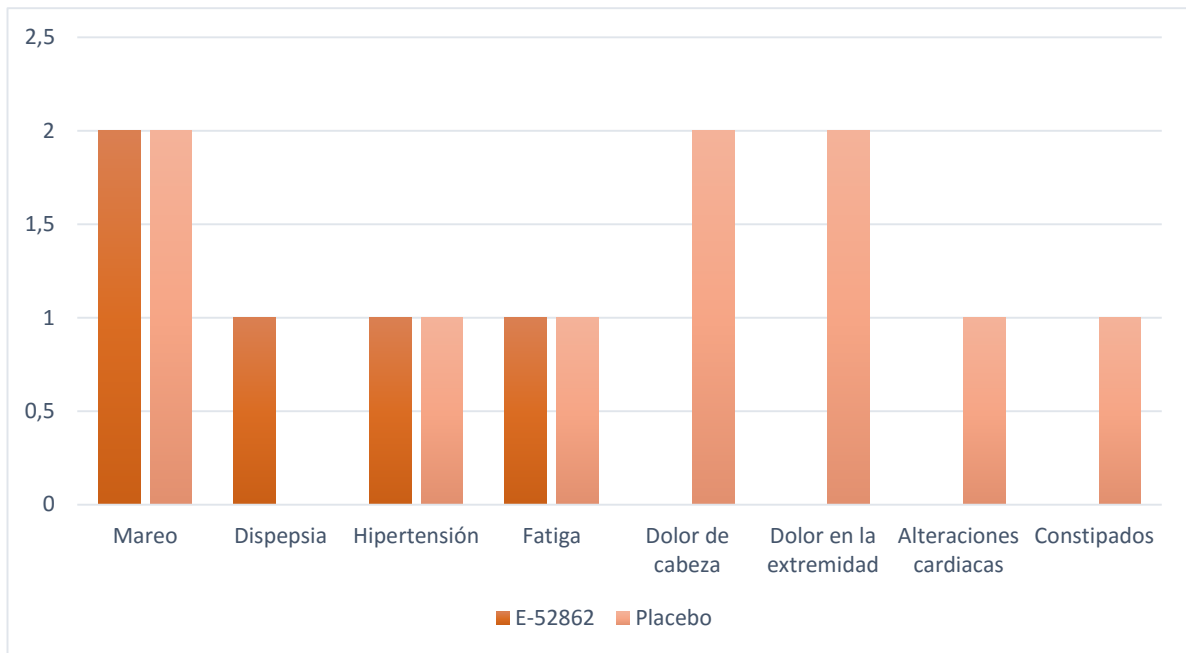
**Figura 1**

*Efectos adversos severos y no severos del E-52862 frente a placebo en el tratamiento del dolor post operatorio, por Laboratorios Dr. Esteve (2013)*



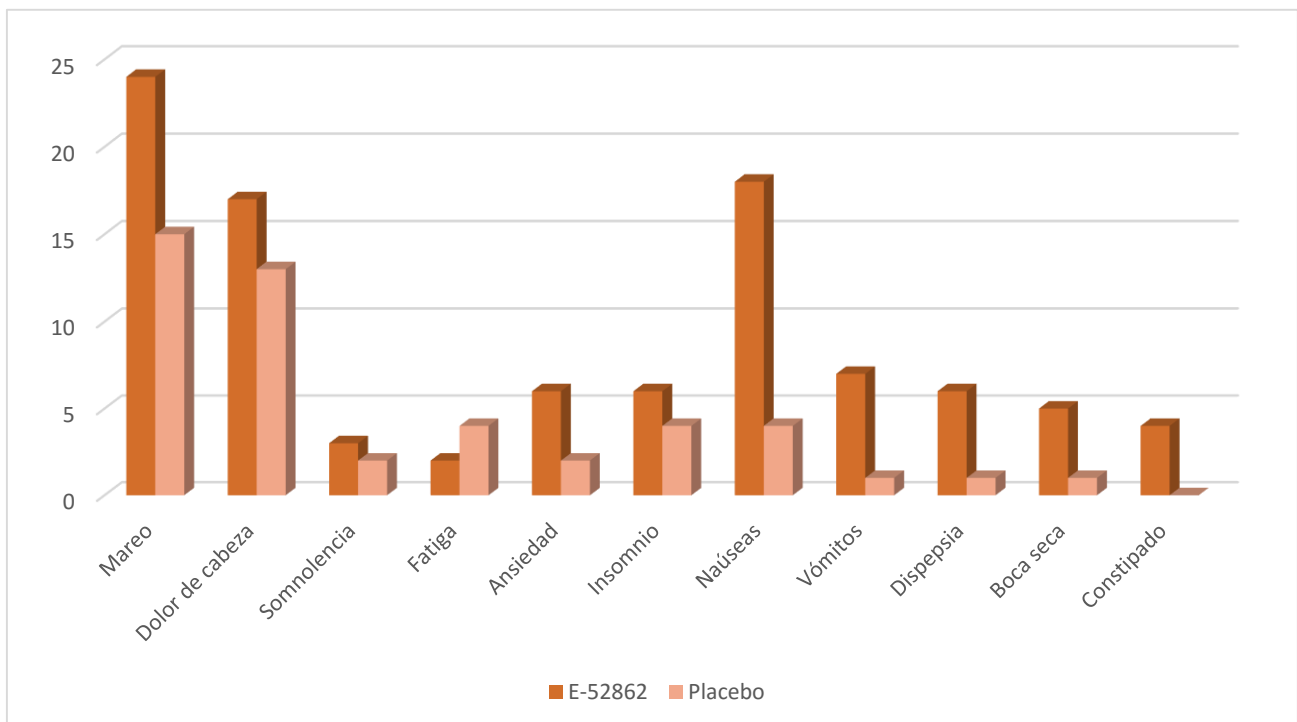
**Figura 2**

*Efectos adversos no severos del E-52862 en el tratamiento del dolor post-operatorio, por Laboratorios Dr. Esteve (2013)*



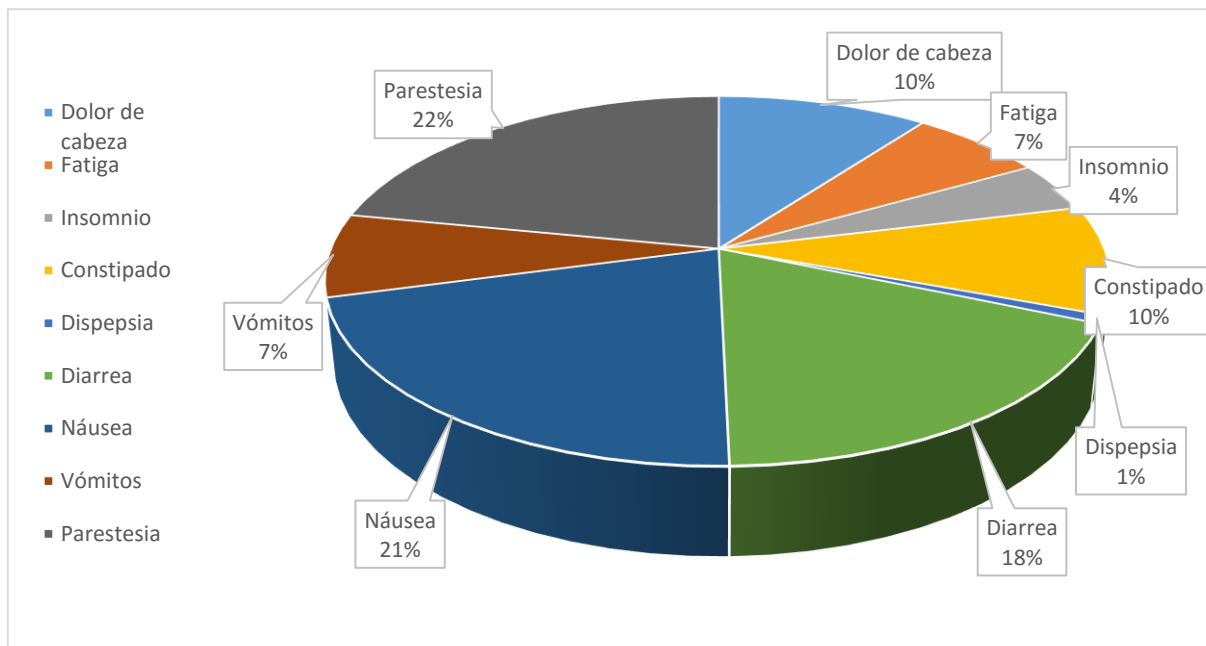
**Figura 3**

*Efectos adversos del E-52862 en el tratamiento de la neuralgia postherpética, por Laboratorios Dr. Esteve (2013)*



**Figura 4**

*Efectos adversos del E-52862 en el tratamiento de paciente con neuralgia post quirúrgica, por Laboratorios Dr. Esteve (2014)*



**Figura 5**

*Efectos adversos NO severos del E-52862 en el tratamiento del dolor neuropático post-quimioterapia, por Laboratorios Dr. Esteve (2014)*

## 6. DISCUSIÓN

Tal y como afirma Paniagua. N et al. (2016), el dolor es un campo que presenta una necesidad importante de nuevas terapias más efectivas y seguras, ya que las actuales se asocian a limitantes efectos secundarios adversos y/o poseen eficacia reducida, ya que en el mejor de los casos proporcionan un cincuenta por ciento del alivio del dolor en un tercio de los pacientes, y/o requieren administraciones frecuentes.

Vidal-Torres. A et al (2014), Caviedes. D. E et al. (2015) y Gris. G et al (2016), El dolor neuropático se define como una alteración en la función de los nervios periféricos, siendo mayor la frecuencia de alteraciones sensitivas que anomalías en el componente motor, lo que se interpreta como una lesión inicial desencadenante por degeneración axonal y no por desmielinización. Se caracteriza por un dolor espontáneo continuo, lancinante, punzante e intenso, el cual es percibido en el paciente como una “corriente eléctrica”, “quemazón” y “hormigueo”. Un elemento fundamental para el diagnóstico es la existencia de alodinia, definida como el dolor provocado por un estímulo no doloroso, además de hiperalgesia, parestesias y disestesias. Se trata por tanto de un dolor crónico multicausal con gran impacto en la calidad de vida del paciente. La terapia actual para el dolor neuropático no es satisfactoria, y por tanto, se están investigando nuevos fármacos. Han surgido varios enfoques terapéuticos dirigidos a diferentes proteínas moduladoras, entre ellas, el receptor sigma 1. El cual se ha descrito que desempeña un papel en el control del dolor.

Según Romero. L. et al. (2012) Abadías. M. et al. (2013), y Gris. G. et al. (2016), el receptor sigma 1 es una proteína chaperona de 233 aminoácidos, la cual se localiza específicamente en el retículo endoplasmático y membrana plasmática, donde regula la señalización de las mitocondrias y el retículo endoplasmático, diafonía del retículo, modula la función de una gran variedad de canales y receptores iónicos. En condiciones fisiológicas normales, se encuentran en estado latente, los receptores sigma y sus ligandos, no tienen ningún efecto por sí mismos, sólo ejercen su actividad moduladora bajo condiciones que implican una perturbación, condiciones patológicas o estresantes, modulando los fenómenos de sensibilización central.



Esteve ha trabajado en el área de los receptores sigma 1 acumulando en consecuencia una experiencia y conocimientos importantes. Recientemente ha desarrollado una nueva molécula, el fármaco E-52862/S1RA, un antagonista potente y selectivo de sigma 1, por el que muestra una alta afinidad y selectividad, mientras que no muestra ninguna otra actividad significativa para otros receptores, transportadores o canales iónicos. Cruza la barrera hematoencefálica y se une a sigma 1 en el SNC, como afirman Vidal-Torres. A et al. (2014), Gris. G et al. (2016) y Paniagua. N et al. (2016).

Los datos de la actividad farmacológica de esta nueva molécula en investigación proceden de los ensayos preclínicos y clínicos realizados por el grupo Esteve, así como por otros autores en estos últimos años.

El papel activo de sigma 1 y la eficacia del nuevo fármaco en investigación se han propuesto a partir de estudios preclínicos a partir de animales empleados como sujetos de experimentación. Romero. L et al. (2012) realizaron una publicación donde se había usado el nuevo antagonista selectivo del receptor sigma 1 para examinar su efecto sobre la nocicepción inducida, así como la penetración y ocupación del receptor sigma 1 por este último. En este estudio se pudo comprobar tal y como había publicado Laboratorios del Dr. Esteve , que el E-52862/S1RA penetraba en el cerebro y se unía a los receptores sigma 1, existiendo una correlación significativa entre la dosis, ocupación de los receptores y eficacia en los diferentes modelos de dolor. También se pudo comprobar la eficacia del E-52862 en ratones usados como sujetos experimentales e inducidos con dolor neuropático de diferentes etiologías mediante capsaicina, formalina o ligadura parcial de nervio ciático. S1RA inhibió la nocicepción inducida, es decir, la hiperalgesia, alodinia e hipersensibilidad mecánica y térmica. Dichos resultados fueron compartidos por Gris. G et al. (2016) y Paniagua. N et al. (2016).

Gris. G et al. (2016), además quiso estudiar la neuropatía periférica dolorosa característica producida por los fármacos antineoplásicos. La diferencia de este tipo de neuropatía con otras condiciones de dolor es que la administración de quimioterapia en pacientes con cáncer es un procedimiento planificado/programado y, por tanto, se puede esperar y por tanto anticipar el dolor neuropático en un plazo de tiempo corto. Lo que hace que cobre sentido en este caso, el investigar enfoques preventivos que podrían atenuar este efecto indeseado de los antineoplásicos, en este caso, el posible efecto preventivo de E-52862.

Tras la realización de tratamientos agudos y crónicos en los roedores inducidos con OX, se obtuvieron resultados que llevan a sugerir que el E-52862/S1RA tenía un efecto modificador sobre el dolor basal subyacente, es decir, un efecto farmacodinámico sostenido sobre los umbrales nociceptivos en el tiempo debido a la acción continuada del compuesto que da como resultado una atenuación progresiva del dolor.

El estudio de Gris. G et al. (2016) también permitió conocer que no se producía tolerancia, sino un aumento de actividad con los tratamientos repetidos/crónicos, además de una mayor eficacia y potencia con respecto a los tratamientos únicos/agudos de forma significativa en los diferentes modelos de dolor neuropático inducido. La concentración plasmática máxima se alcanza poco después de su administración en roedores y se metaboliza rápidamente. Los niveles plasmáticos indetectables se encontraron pocas horas después de su administración, sus metabolitos son inactivos y no se acumulan en los tejidos, incluyendo cerebro y médula espinal.

Por otra parte, Vidal-Torres. A. et al. (2014) investigó el mecanismo de acción del antagonista selectivo de sigma 1, E-5262/S1RA, sobre la modulación de los neurotransmisores clave implicados en la sensibilización central. Este estudio muestra que el E-52862 administrados sistémicamente exhibe los efectos antinociceptivos mediando un aumento de los niveles de Noradrenalina y atenúa la liberación de Glutamato, actuando nivel espinal, supra espinal y periférico, en definitiva, restablecía el equilibrio interrumpido en condiciones de sensibilización.

Puesto que ninguno de los resultados obtenidos en los ensayos preclínicos de Romero. L. et al. (2012), Vidal-Torres. A. et al. (2014), Gris. G. et al. (2016) y Paniagua. P. et al. (2016) realizados en animales como sujetos experimentales, para los que además no era teratogénico, como expone Laboratorios del Dr. Esteve, no se excluyó el desarrollo ulterior del fármaco y se comenzaron con los estudios clínicos Fase I.

En los ensayos clínicos Fase I, se estudió la seguridad, tolerabilidad, farmacodinamia y farmacocinética del nuevo fármaco en desarrollo por primera vez en humanos. Como en todo estudio farmacológico cobra especial importancia la repercusión del E-52862/S1RA en la salud, por ello, Abadías. M. et al. (2013) fueron los primeros en realizar este tipo de ensayos en humanos y así conocer la seguridad y tolerabilidad de la nueva molécula

química. Observaron que la mayoría de reacciones adversas estaban relacionadas con el SNC, como cabría esperar de una molécula activa a nivel central. Los principales efectos adversos manifiestos fueron dispepsia, náuseas, vómitos, mareos, somnolencia y dolor de cabeza. Todos ellos de intensidad leve o moderada y resolución sin secuelas.

En cuanto a la electrocardiografía, Abadía. M. et al. (2013) coincidía con Taübel. J. et al. (2016) en que no se observaban cambios clínicamente relevantes en cuanto al ritmo, conducción y variaciones en el intervalo QTc tras la administración aguda o crónica del E-52862. Las pruebas de química clínica, hematología y análisis de orina también dieron resultados normales.

El laboratorio del Dr. Esteve, además añadía que en la evaluaciones farmacodinámicas de seguridad del sistema nervioso central, no se presentaron efectos clínicamente relevantes en las pruebas psicométricas, en la Calidad del Sueño y Despertar, en el Inventario del Centro de Investigación de Adicción o en las evaluaciones cognitivas computarizadas..

Con respecto a la farmacocinética y farmacodinamia, ambos autores, Abadías. M. et al. (2013) y Taubel. J. et al. (2016), coincidían en sus resultados, concluyendo que S1RA era bien tolerado en sujetos sanos masculinos y femeninos en dosis únicas de hasta 800mg y dosis múltiples de hasta 400mg una vez al día durante 8 días, sin toxicidad ni eventos adversos graves observados. Presentaba una rápida absorción y distribución, así como una eliminación terminal lenta y sus concentraciones  $C_{m\acute{a}x}$  y AUC, aumentaban con la dosis.

Estos últimos datos coinciden con los resultados obtenidos en los ensayos preclínicos realizados por Romero. L. et al (2012), Vidal-Torres. A. et al. (2014), Gris. G. et al. (2016) y Paniagua. P. et al. (2016).

Los perfiles de seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia del E-52862, apoyaban la investigación adicional de dicho fármaco en estudios clínicos Fase II, para así evaluar la eficacia y seguridad en pacientes que sufren dolor neuropático de diversas etiologías y otras modalidades de dolor, que no eran resultan satisfactoriamente hasta el momento.

En cuanto a los ensayos clínicos de Fase II, se centraron en conocer la eficacia y seguridad del E-52862, en el dolor neuropático de diferentes etiologías, de origen diabético, postoperatorio, asociado a la quimioterapia y neuralgia post herpética, como se había mencionado anteriormente. Todos los ensayos clínicos de dicho fármaco han sido registrados y publicados por Laboratorios del Dr. Esteve, entre los años 2013 y 2014. Todos ellos coincidían en cuanto a los principales efectos adversos manifiestos de forma más recurrente en los sujetos expuestos, estando estos relacionados al SNC, de intensidad leve y resolución sin secuelas, tal y como ya anticipó Abadías. M. et al. (2013). La eficacia del fármaco fue satisfactoria en la mayoría de estudios, siendo sólo necesaria la administración de medicación adicional para solventar el dolor en el estudio de dolor postoperatorio agudo de grado moderado a intenso (2013). Pero esto no resulta un problema, pues el E-52862 proporciona un nuevo enfoque con un mecanismo de acción complementario al de los demás fármacos utilizados para tratar el dolor. Además, su uso es potencialmente compatible con el de otros compuestos analgésicos, potenciando incluso la analgesia de los opiáceos, ya que el E-52862/S1RA muestra una eficacia similar o superior asociada a una mejor tolerancia y disminución en la frecuencia y gravedad de efectos adversos graves relacionados con los opiáceos, así como una reducción en el consumo de opiáceos, tal y como publicaban los El laboratorio del Dr. Esteve y más tarde Romero. L. et al. (2012) y Abadías. M. et al. (2013).

Los resultados de algunos ensayos clínicos de Fase II están pendientes de publicación, y otros muchos en curso, para seguir evaluando la eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes que sufren dolor de diversas etiologías.

## 7. CONCLUSIONES

1ª El nuevo antagonista potente y selectivo del receptor sigma 1, el E-52862 o S1RA, tiene propiedades antinociceptivas prometedoras para abordar los diferentes modelos de dolor neuropático, otras modalidades de dolor e incluso potenciación de la analgesia opioide.

2ª E-52862 o S1RA, ha sido sometido a estudios preclínicos, clínicos de Fase I y se encuentra actualmente en ensayos clínicos de Fase II, que orientan a su eficacia analgésica y baja toxicidad.

3ª Las propiedades de esta nueva entidad química y los resultados de los diferentes estudios, apuntan al uso de antagonistas de sigma 1 como una nueva herramienta farmacológica, convirtiéndose el E-52862/S1RA en un candidato clínico adecuado para el dolor neuropático y otras condiciones de dolor, así como para seguir investigando el papel que desempeña sigma 1 en el dolor.

## 8. REFERENCIAS

### Webgrafía

- Laboratorios del Dr. Esteve (2010). *A double-blind, randomised, placebo-controlled, 4-way cross-over Phase I study to investigate the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of escalating single doses of E-52862 in young healthy male and female subjects.* Recuperado de: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E-52862>
- Laboratorios del DR. Esteve. S.A (2013). *An exploratory, randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups Phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of E-52862 (400 mg) by oral route, as part of an analgesic therapy balanced with morphine, followed by an open label extension, in the treatment of post-operative pain due to abdominal hysterectomy.* Recuperado de: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E-52862>
- Laboratorios del Dr. Esteve (2013). *An exploratory, randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups Phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of E-52862 (400 mg) by oral route, in patients with post-herpetic neuralgia (PHN).* Recuperado de: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E-52862>
- Laboratorios del Dr. Esteve. S.A (2014). *A proof-of-concept phase 2, randomized, placebo-controlled, double blind, multicentre clinical trial in 2 parallel groups to evaluate the efficacy and safety of E-52862 for reducing the incidence and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients treated for colorectal cancer.* Recuperado de: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E-52862>
- Laboratorios Dr. Esteve (2014). *An exploratory, randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups Phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of E-52862 (400 mg) by oral route, in patients with painful diabetic neuropathy.* Recuperado de: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E-52862>
- Laboratorios Dr. Esteve (2014). *An exploratory, randomized, double blind, placebo controlled, parallel groups Phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of E-52862 (400 mg) by oral route, in patients with post-surgical*

*neuropathic pain*. Recuperado de: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=E-52862>

## Bibliografía

- Abadías. M., Escriche. M., Vaqué. A., Sust. M y Encina. G. (2013). Safety, tolerability and pharmacokinetics of single and multiple doses of a novel sigma 1 receptor antagonist in three randomized phase I studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 75(1):103-17. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04333
- Caviedes. D.E y Herranz. J. (2012). Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista sociedad Española del dolor*. Vol, 13, no. 5.
- Gris. G., Portillo. E., Aubel. B., Darbaky. Y., Deseure, K., Vela. J.M., ... Zamanillo. D (2016). The selective sigma-1 receptor antagonist E-52862 attenuates neurophatic pain of different etiology in rats. *Scientific report*. 18;6:24591. doi: 10.1038/srep24591
- James. M., Shen. B., Nielsen. C., Behere. D., Buckmaster. C., Mesangeau., ... Chin. F.T. (2014). Evaluation of sigma 1 receptor radioligand F-FTC-146 in rats and squirrel Monkeys using PET. *Journal of nuclear medicine*. 55(1):147-53. doi: 10.2967/jnumed.113.120261.
- Nieto. F., Cendán. C., Sánchez-Fernández. C., Cobos. E., Entrena. J.M., Tejada. M.A., ...Baeyens. J.M. (2012). Role of sigma 1 receptor in paclitaxel induced neurophatic pain in mice. *The journal of pain: official journal of the American Pain society*. 13(11):1107-21. doi: 10.1016/j.jpain.2012.08.006
- Maurice. T., y Su. T. (2009). The pharmacology of sigma 1 receptors. *Pharmacology and therapeutics*. 124(2):195-206. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.07.001.
- Paniagua. N., Girón. R., Goicoichea. C., López-Miranda. V., Vela. J.M., Merlos. M., Fontelles. M. (2016). Blockade of sigma 1 receptors alleviates sensory signs of diabetic neuropathy in rats. *European journal of pain*. 21(1): 61–72.
- Romero. L., Zamanillo. D., Nadal. X., Sánchez-Arroyo. R., Rivera-arconada. I., Dorda. A., ... Vela. J.M. (2012). Pharmacological properties of S1RA, a new sigma 1 receptor antagonist that inhibits neurophatic pain and activity induced spinal sensitization. *British journal of pharmacology*. 166(8):2289-306. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01942

- Sánchez Fernández. C., Montilla-García. A., González-Cano. R., Nieto. F., Romero. L., Artacho. A., ... Cobos. E. J. (2013). Modulation of peripheral opioid analgesia by sigma 1 receptors. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 348(1):32-45. doi: 10.1124/jpet.113.208272
- Taubel. J., Ferber. G., Lorch. U., Wang. D., Sust. M. y Camm. A. J. (2015). Single doses up to 800 mg of E-52862 do not prolonged th QTc interval- a retrospective validation by Pahrmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling of electrocardiography data utilising the effects of a meal on QTc to demonstrate ECG Assay Sensitivity. *Plos One*. 10(8):e0136369. doi: 10.1371/journal.pone.0136369.
- Uyen. B., Chu y Ruoho. A. (2015). Biochemical Pharmacology of the sigma 1 receptor. *Molecular pharmacology*. 89(1):142-53. doi: 10.1124/mol.115.101170
- Vela. M., Merlos. M. y Almansa. C. (2013). Investigational sigma 1 receptor antagonist for the treatment of pain. *Expert opinion on investigational drug*. 24(7):883-96. doi: 10.1517/13543784.2015.1048334
- Vidal-Torres. A., De la Puente. B., Rocasalbas. M., Touriño. C., Bura. S., Fernández-Pastor. B., ... Vela. J.M. (2013). Sigma 1 receptor antagonism as opioid adjuvant strategy: Enhancement of opioid antinocicepción without increasing adverse effects. *European journal of pharmacology*. 711(1-3):63-72. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.04.018.
- Vidal-Torres. A., Fernández-Pastor. B., Cancellor. A., Vela. J.M., Merlos. M y Zamanillo. D. (2014). Effects of the selective sigma-1 receptor antagonist S1RA on formalin-induced pain behavior and neurotransmitter in the spinal cord in rats. *Journal of neurochemistry*. 129(3):484-94. doi: 10.1111/jnc.12648.
- Wünsch. B. (2012). The sigma 1 receptor antagonist S1RA is a promosing candidate for the treatment of neurogenic pain. *Journal of medicinal chemistry*. 55(19):8209-10. doi: 10.1021/jm3011993
- Zamanillo. D., Romero. L., Merlos. M. y Vela. M. (2013). Sigma 1 Receptor: a new therapeutic target for pain. *European journal of pharmacology*. 716(1-3):78-93. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.01.068



### **Otra bibliografía consultada**

- James. C, Valls. A, Edwards. M. Mundipharma and Purdue reach a new deal to in-licence from ESTEVE full global rights and development responsibilities for novel first-in-class sigma-1 antagonist. (2016). Recuperado de: <http://www.mundipharma.com/docs/default-source/default-document-library/sigma-option-release-160516.pdf?sfvrsn=0>
- Laboratorios del Dr. Esteve. S.A. Antagonista selectivo del receptor sigma-1 (2012). Recuperado de: <https://www.esteve.es/es/investigacion-desarrollo/pipeline-portfolio/antagonista-selectivo-receptor-sigma-1>
- Mayhew. M. (2012). ESTEVE publica resultados de Fase I para E-52862, un antagonista del receptor sigma-1 para el tratamiento del dolor. (2012). *PR Newswire*. Recuperado de: <http://www.prnewswire.com/news-releases/esteve-publica-resultados-de-fase-i-para-e-52862-un-antagonista-del-receptor-sigma-1-para-el-tratamiento-del-dolor-168425386.html>