



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Actualización práctica sobre la palmitoiletanolamida (PEAum) oral en el manejo del dolor crónico. Revisión narrativa / Practical update on oral palmitoylethanolamide (um-PEA) in the management of chronic pain. Narrative review

Autores / Authors:

Rafael Gálvez Mateos, Antonio Aguilar Ros

DOI: [10.20986/mpj.2023.1044/2023](https://doi.org/10.20986/mpj.2023.1044/2023)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Gálvez Mateos Rafael, Aguilar Ros Antonio. Actualización práctica sobre la palmitoiletanolamida (PEAum) oral en el manejo del dolor crónico. Revisión narrativa / Practical update on oral palmitoylethanolamide (um-PEA) in the management of chronic pain. Narrative review. MPJ 2023;3. DOI: 10.20986/mpj.2023.1044/2023.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

ACTUALIZACIÓN PRÁCTICA SOBRE LA PALMITOILETANOLAMIDA (PEAum) ORAL EN EL MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO. REVISIÓN NARRATIVA

PRACTICAL UPDATE ON ORAL PALMYTHOPYLETHANOLAMIDE (PEAum) IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC PAIN. NARRATIVE REVIEW

Rafael Gálvez Mateos¹ y Antonio Aguilar Ros²

¹Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Universidad de Granada, España. ²Facultad de Farmacia. Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Grupo de investigación: Atención Farmacéutica y Desarrollo del Medicamento. Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities. Madrid, España

CORRESPONDENCIA:

Rafael Gálvez Mateos

rafaelgalvez@hotmail.com

Recibido: 08-01-2023

Aceptado: 14-03-2023

RESUMEN

Introducción: El dolor crónico es causa de gran sufrimiento para los pacientes y familiares y uno de los problemas relevantes de salud. Los tratamientos actuales, mayoritariamente a base de fármacos antiinflamatorios y otros analgésicos, incluidos los opioides, consiguen un alivio parcial y muchas veces temporal, sumándose un gran número potencial de efectos adversos.

Desarrollo: Las nuevas líneas de investigación en este campo tratan de desarrollar sustancias más inocuas y que ayuden en el alivio del dolor. Una de ellas es la palmitoiletanolamida ultramicronizada (PEAum), comercializada como producto nutricional, a dosis de 600 mg/12-24 horas que, administrada por vía oral, incide sobre la neuroinflamación, ralentizando la cronificación del dolor y potenciando los analgésicos, y a

su vez reduciendo su consumo.

Conclusiones: PEAum es un producto nutricional, con características analgésicas, antiinflamatorias y regeneradoras nerviosas. PEAum está indicada en cuadros de dolor crónico, y sobre todo neuropático, como neuroprotector, reduciendo el dolor y evitando en parte la sensibilización central. La facilidad de manejo de la PEAum, seguridad y buena tolerabilidad la sitúan como un producto que aporta un valor añadido frente al dolor crónico

Palabras clave: Palmitoiletanolamida oral, dolor crónico, nutrición.

ABSTRACT

Introduction: Chronic pain is a cause of great suffering for patients and their relatives and one of the most relevant health issues. Available treatments, generally based on analgesic drugs, mainly NSAIDs, and others, including opioids, achieve a partial and frequently temporary relief, with a large number of potential adverse effects.

Development: New investigation lines of research in this field are looking to develop safe analgesics like ultramicrosized palmitoylethanolamide (um-PEA), a nutritional oral supplementation administered at a dose of 600mg/12-24 hours, to counteract neuroinflammation, slow down pain chronicity, enhancing the antinociceptive effects of analgesic drugs.

Conclusions: PEAum is a nutritional support showing analgesic, anti-inflammatory and nerve regenerative properties, indicated for use in case of chronic pain, specially neuropathic pain. Um-PEA is able to decrease pain preventing, partially, central sensitisation. Um-PEA safety profile and good tolerability represent an additional tool in the management of chronic pain.

Key words: Oral Palmitoylethanolamide, chronic pain, nutrition.

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico representa uno de los principales problemas de salud pública en el siglo XXI, en términos de sufrimiento para el paciente y sus familiares, así como de costes para el sistema sanitario. Su alta prevalencia (alrededor del 20 %), problemática y complejidad conlleva una gran investigación en su fisiopatología y, por supuesto, en su tratamiento y abordaje, tanto desde el punto de vista farmacológico como no medicamentoso (1). La investigación de medicación analgésica se centra habitualmente en el descubrimiento de nuevas sustancias, o bien el uso de productos ya conocidos, pero con nuevas posibilidades terapéuticas.

Una de las variedades de dolor crónico más impactantes es la relacionada con el dolor neuropático (DN), definido como el causado por una lesión del sistema somatosensorial, tanto a nivel del sistema nervioso periférico como central. Se caracteriza por tener la posibilidad de aparecer en más de 100 enfermedades diferentes, implicar distintos mecanismos fisiopatológicos (no todos conocidos) y ser particularmente difícil de tratar. Uno de los procesos implicados en el DN es la neuroinflamación, muy relacionado con la microglía, células procedentes de la médula ósea, que se encuentran en todo el tejido nervioso, siendo más frecuentes y pequeñas que las neuronas y que se activan y proliferan en procesos inflamatorios del sistema nervioso y ante la aparición de dolor crónico y sobre todo en el neuropático (2). Otras células gliales implicadas, aunque en menor proporción, son los astrocitos y los oligodendrocitos. La neuroinflamación, asociada al edema endoneural, angiogénesis y alteraciones microvasculares a nivel neuronal, ha sido uno de los conceptos fisiopatológicos más estudiados en los últimos 20 años por su implicación en el desarrollo del dolor neuropático y en la cronificación del dolor. Su participación en la sensibilización central del dolor ha sido determinante para entender la cronificación. A su vez, diferentes trabajos publicados han dejado abiertas nuevas posibilidades terapéuticas y novedosas líneas de investigación sobre este campo. De hecho, se conoce como los inhibidores de la activación microglial a nivel experimental, que reducen tanto la hiperalgesia, como la alodinia (presentes en diferentes cuadros de daño neurológico), y podrían ser nuevos productos a utilizar contra el dolor crónico, principalmente en el neuropático (2-4).

La medicación antineuropática clásica incluye anticonvulsivantes, antidepresivos, opioides en dolor intenso y otros fármacos (ketamina, baclofeno, capsaicina...). A pesar de la gran

cantidad de fármacos frente al dolor neuropático, el alivio obtenido difícilmente supera el 50 o 60 % del total y casi siempre a costa de diferentes efectos adversos importantes. Parece evidente la necesidad de nuevas líneas de investigación analgésicas y más coincidiendo con la crisis de los opioides, de forma que aporten analgesia, con menos efectos adversos, y que estén basadas en otras dianas y mecanismos subyacentes del dolor, como es el caso de la neuroinflamación.

Cada vez cobra más relevancia la dieta, la nutrición y los soportes nutricionales, con sustancias, algunas de ellas endógenas, para el campo del dolor crónico, tanto en dolor no oncológico como oncológico, siendo de las áreas crecientes en los artículos publicados durante los últimos años (5,6). Es conocida la relación entre sobrepeso, obesidad y mayor posibilidad de dolor crónico. Igualmente, las modificaciones en la dieta han sido estudiadas en una unidad del dolor, como un factor relacionado con el dolor crónico (7). Un metanálisis realizado en 2018, y otros trabajos posteriores, concluyeron que ciertas modificaciones dietéticas o el añadido de soportes nutricionales aminorarían el dolor en determinadas situaciones de dolor crónico (5,7). Entre los principales objetivos de la investigación con los soportes nutricionales y modificaciones en la dieta está el disminuir el componente inflamatorio del dolor, tratando de relacionarla con la neuroinflamación, factor favorecedor de la sensibilización central y cronificación del dolor (8). En este mismo sentido, otra línea enlaza con la dieta, nutrientes y su influencia en la microbiota intestinal, la cual se le relaciona directamente con la regulación de la neuroinflamación (9). Se ha comprobado cómo diferentes nutrientes activan la microglía, y favorecen el proceso de neuroinflamación y la cronificación del dolor, y otros lo reducen o impiden (10).

Unas de las moléculas más estudiadas y con posibilidades de actuación en la neuroinflamación han sido los autacoides o Allia-amidas, y sobre todo la palmitoiletanolamida (PEA), sustancia endógena. Los descubrimientos más recientes sobre la PEA apuntan a que podría actuar sobre algunos de los canales, receptores y neurotransmisores envueltos en la neuroinflamación y el desencadenamiento del dolor neuropático. En los años 90, la premio Nobel Rita Levi-Montalcini llamó la atención sobre el poder de la PEA con su potente efecto antiinflamatorio y antinociceptivo, que luego ha sido refrendado por otros investigadores (11,12). Posteriormente se descubrió su poder neuroprotector, regulando los mastocitos y la neuroglia, y cómo los animales con dolor

crónico presentaban, a su vez, niveles reducidos de PEA (13). Sus nuevas propiedades, indicaciones y aplicaciones en el ámbito de la medicina han sido en parte gracias a sus nuevas formulaciones, como la PEA ultramicronizada (PEAum). Las investigaciones de los últimos 10 años se han centrado sobre las importantes posibilidades de tratamiento de la PEAum en diferentes síndromes dolorosos de alto componente neuropático (14).

Como principal objetivo en esta revisión de tipo narrativo es la puesta al día sobre un producto nutricional como la palmitoiletanolamida, para mostrar tanto sus mecanismos de acción investigados y averiguados en gran parte en los últimos años, así como los resultados sobre la palmitoiletanolamida en los modelos de dolor crónico y de inflamación, tanto animales como en clínica. Para ello se han utilizado diferentes bases de datos como PubMed, Scielo y Medline, seleccionando los artículos de mayor relevancia e impacto

FARMACOLOGÍA DE LA PEA

La palmitoiletanolamida (genérico = palmidrol) se corresponde con el nombre químico (IUPAC): N-(2-hydroxyethyl) hexadecanamida; CAS Number: 544-31-0. Tiene como fórmula molecular $C_{18}H_{37}NO_2$, y presenta un peso molecular de 299,5 (Figura 1). Es un compuesto lipídico natural que fue identificado inicialmente en la lecitina de soja, la yema de huevo o la harina de cacahuete en los años 50 (15,16), y posteriormente en tejidos de mamíferos. La PEA pertenece a la familia de las N-acil-etanolaminas (NAEs), lípidos endógenos biológicamente activos, endocannabinoide-like, al que pertenecen la anandamina y la oleiletanolamida (17). Se sintetiza en la bicapa lipídica a demanda, actúa localmente y se encuentra en todos los tejidos, incluido el cerebro. Se cree que la PEA se sintetiza como respuesta protectora pro-homeostática a algunas lesiones celulares.

En la actualidad se puede encontrar como un producto nutricional en España y se comercializa como con el nombre de Normast® (18,19).

FARMACOCINÉTICA

PEA es un compuesto altamente lipófilo y por ello plantea problemas para elaborar una forma de dosificación que presente una óptima absorción, ya que es prácticamente

insoluble en agua (20). Para su formulación se ha utilizado la micronización para aumentar la superficie, y con ello facilitar su disolución, proceso previo y necesario para la absorción. Una vez se absorbe, cuando se administra por vía oral hay que tener en cuenta también el metabolismo presistémico o el efecto de primer paso hepático, ya que este es un fenómeno que puede disminuir la biodisponibilidad. No se conoce la biodisponibilidad de las distintas presentaciones de la PEA ni tampoco su variabilidad interindividual. Sin embargo, las formas micronizada y ultramicronizada presentan una absorción y biodisponibilidad al menos suficiente como demuestra su eficacia en animales (21,22) y en humanos (23), lo que ha originado una serie de investigaciones para evaluar su posible aplicación como medicamento en distintos tipos de enfermedades (24). La PEA micronizada y ultramicronizada han demostrado mayor velocidad de disolución y absorción, mejor biodisponibilidad, farmacocinética y superior eficacia en comparación con la forma original, que presenta un tamaño de partículas mayor y más variable (25,26). Junto con la micronización, se han ensayado otras formas de dosificación que mejoran la biodisponibilidad de la PEA, como el sistema LipiSpurse®. En este último caso, añadiendo sustancias tensioactivas a una molécula lipofílica con es la PEA, con una elevada granulometría (>100 micron), no parece favorecer una eficaz y prolongada dispersión del principio activo en la fase acuosa. Sin dudas son necesarios más estudios para confirmar la ventaja en biodisponibilidad del sistema LipiSpurse® frente a la utilización de la PEA no micronizada. Por otro lado, la aparición de picos plasmáticos gemelos tras una sola administración de PEA indica la existencia de un ciclo enterohepático (27).

Las enzimas que hidrolizan la PEA se encuentran, entre otros órganos y tejidos, en el intestino y el hígado (28). Para tratar de evitar el efecto de primer paso, se ha investigado la administración de PEA en forma de profármacos (hidroloruro de L-valinato de 2-palmitoilaminoetil), y aunque no sufrió la hidrólisis hepática, presentó peor biodisponibilidad que la PEA (29).

Para medir la incorporación de la PEA a sangre, en humanos, se administró una dosis de 300 mg de PEA micronizado, obteniéndose unas concentraciones plasmáticas, a las dos horas de la administración, el doble que antes de la administración, volviendo a los valores basales a las 4 y 6 horas (30).

Al no haberse cuantificado la biodisponibilidad absoluta de las distintas formas de

dosificación de PEA, no es posible el cálculo de su volumen aparente de distribución, si bien se han hecho aproximaciones en estudios con animales. En ratas se ha medido la distribución de PEA, administrando una dosis oral de PEA marcado con tritio, habiéndose demostrado su distribución en el cerebro, en concreto en el hipotálamo, y se ha observado una importante acumulación en la glándula pituitaria y en las glándulas adrenales (31).

Dado que el receptor principal de la PEA es intracelular, receptor α peroximal activador de la proliferación (PPAR- α , por sus siglas en inglés), es necesario que la PEA atraviese la membrana celular para acceder al citoplasma e interactuar con los peroxisomas, lo que se ha demostrado utilizando PEA marcado ($[1-^{14}\text{C}]$ PEA) y células de neuroblastoma C1300 N18 (32).

La PEA, al ser un éster, se metaboliza por hidrólisis en una reacción de Fase I, formándose dos metabolitos: ácido palmítico y etanolamina. Se conocen dos enzimas que catalizan esta reacción denominadas FAAH, en hígado de rata, y FAAH-2 en humanos (33). FAAH son las siglas de *Fatty Acid Amide Hydrolase* (hidrolasa de amidas de ácido graso). Estas enzimas juegan un papel esencial en el catabolismo de la PEA administrada de forma exógena, y de otras amidas de ácido graso como la anandamida y la oleiletilamida (34,35).

El metabolismo del metabolito ácido palmítico y la ruta metabólica de la PEA se conocen bien:

PEA ——— ácido palmítico ——— incorporación a fosfolípidos

No obstante, no se conoce la proporción a la que la PEA administrada por vía oral o tópica es hidrolizada a palmítico antes de su excreción por vía renal u otras vías (36).

FARMACOTERAPIA

Respecto al uso clínico de la PEA en dolor crónico, usando PubMed con las palabras *palmitoylethanolamide & chronic pain* y con los filtros de ensayos clínicos y humanos, aparecen múltiples publicaciones, la primera en 2007. Por otro lado, son varios los autores que han realizado recientemente revisiones sistemáticas del uso de la PEA en humanos para tratar o prevenir dolores crónicos de diferentes etiologías, alguna muy reciente y de alta calidad (20).

En la más reciente revisión (37), los autores han llevado a cabo un metanálisis en el que, después de revisar la eficacia y seguridad de la PEA en diferentes indicaciones, concluyen, entre otras afirmaciones, “que se necesita investigación clínica para reforzar las evidencias al respecto, y enfatizan los resultados prometedores obtenidos en la disminución de la medicación de rescate en el tratamiento de pacientes mayores con dolor crónico y polimedicados. Este dato merece especial atención en la investigación clínica de la PEA, ya que podría reducir la dosis de analgésicos, minimizando sus efectos secundarios que, en casi la mitad de los pacientes, podrían evitarse, impidiendo así el ingreso en unidades geriátricas (38). Esto es de suma importancia para los pacientes ancianos polimedicados, debido a las comorbilidades (39), y está relacionado con las prescripciones inadecuadas (40). De hecho, según el proyecto italiano Silver Network Home Care, un 49 % de los pacientes geriátricos padecen dolor diario, siendo tratados con analgésicos de nivel I, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), solo en el 25 % de los casos reciben tratamiento (41). Esto último también se refiere a las interacciones entre plantas medicinales y medicamentos, que se producen en los pacientes mayores y que han sido poco investigadas (42). Hay necesidad de investigación clínica que evalúe la eficacia y la seguridad del tratamiento complementario con PEA, para reducir la necesidad de medicación de rescate, con un tamaño de muestra adecuado, basado en cálculos según la bibliografía actual y que incluya a pacientes de edad avanzada que sufran dolor musculoesquelético, neuropático y de origen mixto, investigando la disminución simultánea de las dosis de analgésicos como los coxibs, opioides y gabapentinoides”.

Con respecto a la seguridad de la PEA, habría que resaltar que se trata de un compuesto endógeno cuyos dos metabolitos en los que se transforma son bien conocidos, y no se ha detectado hasta la fecha que tengan problemas de seguridad, por lo que era de esperar que la PEA se comporte en todo su espectro de dosis con una gran seguridad y un elevado intervalo terapéutico. Así, una gran cantidad de autores han puesto de manifiesto su seguridad y tolerabilidad en distintas formas de dosificación y de indicaciones terapéuticas (12,17,20,37,43-45).

RELACIÓN CLÍNICA ENTRE PEA Y NOCICEPCIÓN

La PEA actúa a través de diferentes mecanismos sinérgicos analgésicos, cada vez más dilucidados, de gran relevancia en la transmisión nociceptiva a través del sistema nervioso central y periférico. Se le adjudican diferentes mecanismos analgésicos a la PEA (12). Algunos de los principales mecanismos de acción, actualmente conocidos, se reflejan en la Tabla I y han sido revisados recientemente de forma detallada (14,36).

- El primer mecanismo analgésico se relaciona con el poder antiinflamatorio de la PEA, actuando como un regulador de las células mastocitarias (46).
- El segundo mecanismo está relacionado con la activación de dos receptores:
 - a) Activando el receptor específico PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor alfa), también conocido como receptor nuclear subfamilia 1 - grupo C - miembro 1 (NR1C1), un importante regulador del metabolismo de los lípidos, implicado en procesos inflamatorios (47).
 - b) Sus efectos antiinflamatorios y analgésicos también están íntimamente relacionados con la estimulación indirecta de la PEA sobre los receptores cannabinoides CB1 y CB2, al inhibir la degradación de la anandamida (endocannabinoide). Su expresión a nivel presináptico cerebral y a nivel periférico ayudaría a controlar la neuroinflamación y tendría cierto efecto neuroprotector, a través de la microglia (48,49). La PEA también actúa sobre nuevos receptores cannabinoides, el receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55) y el receptor 119 acoplado a proteína G (GPR119).
- El tercer mecanismo es la “hipótesis del séquito”, y propone que los efectos antiinflamatorios y antinociceptivos de la PEA se deben, en parte, a la potenciación de las acciones endocannabinoides y/o vaniloides como el TRPV1 (transient receptor potential vanilloid) de alto potencial antinociceptivo. Al actuar la PEA en el receptor TRPV1 se induce la liberación antidrómica de neuropéptidos estrechamente implicados en la inflamación neurogénica, como la sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y en consecuencia ejerce efectos proinflamatorios (12,49).
- Un cuarto mecanismo que podría amortiguar el dolor vendría del poder regenerativo nervioso comprobado con la PEA tras una lesión nerviosa en animales, evitando la

aparición de dolor neuropático o reduciendo su intensidad (13,50).

Un resumen sobre los mecanismos analgésicos de acción se refleja en la Tabla I.

PEA Y EFICACIA ANALGÉSICA EN MODELOS DE DOLOR ANIMAL

Los primeros estudios experimentales en animales con PEA se llevaron a cabo en 1998. Desde entonces, la investigación sobre PEA se ha centrado en modelos de dolor animales, lográndose una sólida y robusta base científica que avala el gran potencial analgésico de esta sustancia.

Inflamación

En diferentes animales, antes de aplicar carragenina o formalina en estos modelos inflamatorios, pudo comprobarse una reducción de la liberación de sustancia P, dosis dependiente, tras administrar previamente PEA oral a dosis de 0,1 a 10 mg/kg (50,51). Igualmente, pudo demostrarse un efecto curativo antiinflamatorio, tras administrar PEA después de generada la inflamación (50,52).

Conclusión: esto avala el efecto preventivo y curativo antiinflamatorio de PEA en modelos inflamatorios agudos.

Alodinia mecánica

Otros autores demostraron, en 2008 (53), que la PEA reducía la alodinia mecánica en el modelo de compresión ciática en ratones.

Conclusión: la PEA aliviaba y modulaba el dolor neuropático, reduciendo la inflamación, el edema distal y la infiltración macrófaga del tejido nervioso.

Hiperalgnesia mecánica y térmica

En el modelo animal donde se inducía dolor neuropático por carragenina subcutánea plantar, PEA redujo la hiperalgesia tanto mecánica como térmica (49). De la misma forma, se comprobó una reducción del dolor tras la inyección de formalina plantar (51,54). PEA también se mostró eficaz en reducir la hiperalgesia térmica en animales tras la administración intraplantar de factor de crecimiento nervioso (NGF) (51,55). En otros modelos de dolor, PEA a dosis de 100 mg/kg intraperitoneal, reducía la hiperalgesia mecánica inducida en el modelo de ligazón del ciático en ratas (56). Esto fue refrendado por otros autores (53), donde PEA redujo tanto la alodinia como la hiperalgesia, en el mismo modelo de dolor neuropático en ratas, comprobándose además una gran reducción mastocitaria, lo que se interpreta como efecto de la PEA como antiinflamatorio y neuroprotector. Más recientemente, otros autores han refrendado, en un artículo (57), la eficacia mayor aún de la PEA ultramicronizada, en el modelo de compresión ciática en ratas, donde se redujo de forma significativa el dolor, la alodinia mecánica y la hiperalgesia térmica.

Conclusión: la PEA mostró eficacia analgésica sobre la hiperalgesia (otro de los síntomas claves de dolor neuropático) en diferentes modelos de dolor. A esto se le asoció mejoría directa del dolor y de la comorbilidad asociada.

Modelo de neuropatía diabética inducida (58,59)

Los autores demostraron en el modelo similar a la neuropatía diabética, el modelo inducido por la estreptozotocina inyectada (modelo de Ahlgren) en roedores, donde aparecían que tanto la alodinia como hiperalgesia, la PEA micronizada y no micronizada, reducían el daño nervioso, el edema neuronal y la activación de la microglía.

Conclusión: los autores concluyen que el uso de la PEA conduce a una reducción de la hiperalgesia mecánica y térmica en el modelo de polineuropatía diabética dolorosa inducida, reduciendo la hipersensibilidad global y mejorando la actividad motora.

Modelo preclínico de neuropatía inducida por quimioterapia

Estos autores (60,61) observaron cómo en la neuropatía por oxiplatino experimental en

animales, la terapia con PEA aminoraba el dolor y la hiperalgesia, incrementando el umbral doloroso. Igualmente, otros autores utilizaron el modelo de la neuropatía inducida por paclitaxel en ratones y demostraron cómo con el uso de la PEA se obtenían resultados similares.

Conclusión: unos y otros autores concluyen afirmando que la PEA en la neuropatía por ciertos citostáticos tiene un efecto antialodínico, analgésico y neuroprotector, que achacan a la actuación directa de la PEA tanto sobre la microglía en la médula espinal como a nivel periférico, reduciendo la neuroinflamación.

Modelo de síndrome de dolor regional complejo (SDRC)

Otros autores (62) publican el modelo clásico de SDRC por fractura tibial en roedores, que cursa con dolor, alodinia, edema y osteoporosis. El uso de PEA micronizado oral a los 28 días de la fractura redujo el dolor, la alodinia y la hiperalgesia.

Conclusión: varios de los síntomas clásicos y perjudiciales del síndrome regional complejo mejoraron con PEAum.

Dolor visceral

Otra pruebas de la eficacia analgésica, incluso visceral, en modelo animal, es el uso de PEA a dosis de 2,5-30 mg/kg, reduciendo la hiperreflexia visceral tras la inflamación de la vejiga inducida en rata, por inyección de factor de crecimiento nervioso (NGF) (63).

Conclusión: analgesia de la PEA en otro modelo de dolor como el visceral.

En la Tabla II se resumen los modelos de dolor animales que han experimentado mejoría con la PEA.

PEA Y EFICACIA ANALGÉSICA EN MODELOS DE DOLOR EN CLÍNICA HUMANA

Modelos de dolor neuropático (12)

- PEA ha demostrado eficacia reduciendo el dolor, según diferentes autores, en dolor por la polineuropatía diabética dolorosa. La dosis utilizada era de 600 mg cada 12 horas.
- PEA también es de utilidad en cuadros de lumbociática crónica. Administrada de forma combinada con los analgésicos habituales, potencia su analgesia, reduce el dolor y disminuye el consumo de analgésicos. Tiene escasos efectos de los analgésicos.
- Igualmente, es útil en modelos de neuralgia postherpética, síndrome de túnel carpiano o radiculopatías. La dosis varió desde 300 a 600 mg cada 12 h.

Conclusión: en la revisión realizada (12), sobre la PEA en los modelos de dolor neuropático, se encontró mejoría analgésica clínicamente significativa, pero sin diferencias de respuesta con respecto al género.

Otros modelos de dolor (64)

- **Dolor lumbar:** la PEA micronizada a dosis de 600 mg/12 horas ha demostrado recientemente su beneficio analgésico al asociarlo durante un periodo de 6 meses a otros analgésicos en el dolor lumbar crónico. La reducción del dolor y el consumo analgésico fue clínica y estadísticamente significativo, y la mejoría funcional se hizo evidente a los 6 meses. No se registraron efectos adversos importantes, salvo leve diarrea en algunos casos y ninguna dislipemia (64).
- **Fibromialgia:** igualmente, la PEA micronizada oral parece haber resultado eficaz en determinados casos de pacientes con fibromialgia. Un total de 359 pacientes incluidos mejoraron del dolor, así como su calidad de vida global. La buena tolerabilidad de la PEA, la convierten en un producto recomendado a largo plazo para las pacientes con fibromialgia (65).
- **Migraña:** en la migraña, la PEA micronizada administrada a dosis de 1200 mg, ha mostrado eficacia en diferentes estudios reduciendo frecuencia, duración e intensidad de las crisis, tanto usada en monoterapia como asociada a los

antinflamatorios no esteroideos (AINE).

- **Artrosis:** en diferentes cuadros artrósicos, la PEA ha demostrado en varios ensayos clínicos, cómo administrada en la gonartrosis mejoraba el dolor, la inflamación y la funcionalidad articular, reduciendo el consumo analgésico.

Metanálisis de la PEA en el tratamiento del dolor (66)

- Los autores hacen una revisión sistemática de todas las publicaciones sobre la PEA y su empleo en el tratamiento del dolor.
- Un total de 10 ensayos controlados y 786 pacientes recibieron PEA frente a 517 como grupo control, que no la recibieron.
- Las dosis variaron de 300 mg a 1200 mg/día, estando la mayoría en 600 mg diarios.
- Mayoritariamente los pacientes tuvieron alivio del dolor con el uso de la PEA.
- La tolerabilidad global fue muy buena, con escasos efectos adversos, salvo dispepsia aislada y algún caso leve de diarrea.
- Las limitaciones de los resultados obtenidos vendrían de la heterogeneidad de los diferentes cuadros clínicos, la escasez de pacientes reclutados en cada ensayo y el relativo enmascaramiento en los diferentes trabajos.

PEAum oral a largo plazo

La mayoría de los trabajos con PEA a largo plazo avalan su excelente tolerabilidad, la cual se incrementa con la PEA ultramicronizada:

- En 2016 se publicó otro artículo (67) sobre un ensayo controlado en un colectivo reducido de 29 pacientes con esclerosis múltiple (EM), tratados con PEAum durante 12 meses a dosis de 600 mg/diarios. Añadida la PEA al interferón a la mitad de los pacientes del ensayo, obtuvieron menos dolor, durante todo el tiempo, que los que no recibieron PEA y solamente fueron tratados con interferón. Además, subieron los niveles plasmáticos de PEA y las molestias neurológicas fueron inferiores en estos pacientes tratados con PEA. La tolerabilidad de la PEA fue muy aceptable e incluso

redujo las molestias locales del interferón intramuscular, posiblemente al disminuir la reacción inflamatoria local.

Conclusión: mantenida la reducción de la inflamación, junto a una excelente tolerabilidad.

- En otra publicación de 2017 (68) sobre pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con 600 mg diarios de PEAum, durante 12 meses, los pacientes tratados con PEA mejoraron de la sintomatología neurológica, tanto sensitiva como motora. Ningún paciente presentó efectos adversos atribuibles a la PEA.

Conclusión: mejoría neurológica global, y seguridad de manejo de la PEA a largo plazo.

- Otra aplicación de la PEA fue el relevante estudio realizado en 2019 (69) sobre 359 pacientes con fibromialgia, a las que se añadió a su tratamiento habitual PEAum a dosis de 600 mg/8 horas, durante diez días, 600 mg/12 horas durante veinte días y 15 meses con 600 mg/día. Las pacientes redujeron su dolor y mejoraron globalmente su calidad de vida con la PEA. Solamente 36 describieron efectos adversos leves, sobre todo gastrointestinales.

Conclusión: mejoría analgésica mantenida y excelente tolerabilidad.

Otras actuaciones saludables de la PEA (20)

- Efecto antibacteriano y antiviral.
- Potenciador de la inmunomodulación, con posibilidad de emplearlo como antienvjecimiento.
- Neuroprotector en enfermedades degenerativas, como Alzheimer, enfermedad de Parkinson o accidente cerebrovascular agudo.
- Depresiones mayores, asociando la PEA con los antidepresivos.
- Reduce la lesión muscular por ejercicio, acortando la recuperación y favoreciendo el metabolismo aeróbico.
- Mejoría del sueño reparador y efecto ansiolítico, sin los efectos adversos de los hipnóticos y tranquilizantes clásicos.

Un total de los artículos empleados en la revisión quedan reflejados de forma esquemática en la Tabla III.

INDICACIONES DE LA PEA EN DIFERENTES SÍNDROMES DOLOROSOS

Las indicaciones descritas de la PEA por vía oral en dolor agudo y crónico son múltiples, si bien aprobadas por la comunidad científica y avaladas por la mayor evidencia, están restringidas a unos cuadros clínicos reflejados en la Tabla IV. En la mayoría de los casos, la dosis óptima ha sido de 600 mg cada 12 horas, al menos inicialmente. En cualquiera de las indicaciones podría utilizarse en monoterapia como alternativa a los analgésicos o bien añadida a los analgésicos habituales. Las normas prácticas de manejo se ven reflejadas en la Tabla V.

NORMAS PRÁCTICAS DE MANEJO DE LA PEA EN DOLOR NEUROPÁTICO

Estas normas se recogen en la Tabla IV.

CONCLUSIONES

- PEAum es un producto nutricional, con características excepcionales, efecto antinociceptivo y antiinflamatorio.
- Los mecanismos de acción ya conocidos, y su actuación en diferentes modelos de dolor animales y humanos, han convertido a la PEA en una sustancia con un gran potencial no solo analgésico, sino neuroprotector.
- PEAum está indicado en cuadros de dolor neuropático de larga evolución, en monoterapia o junto a otros fármacos analgésicos, potenciándolos y reduciendo su consumo.
- PEAum, igualmente, puede ser utilizado como neuroprotector, administrándolo con anticipación en cuadros clínicos de dolor agudo neuropático, como neuralgias o radiculopatías, reduciendo el dolor y evitando tanto la sensibilización central, así como el paso a la cronicidad de los mismos.

- La facilidad de manejo de la PEAum, seguridad y buena tolerabilidad, la sitúan como un producto que aporta un valor añadido en la actualidad al arsenal analgésico frente al dolor crónico.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Este artículo no ha sido financiado total ni parcialmente por ninguna entidad.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273-e283. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.023.
2. Myers RR, Campana WM, Shubayev VI. The role of neuroinflammation in neuropathic pain: Mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discov Today.* 2006;11(1-2):8-20. DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03637-8.
3. Ellis A, Bennett DLH. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):26-37. DOI: 10.1093/bja/aet128.
4. Ji RR, Xu ZZ, Gao YJ. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(7):533-48. DOI: 10.1038/nrd4334.
5. Brain K, Burrows TL, Rollo ME, Chai LK, Clarke ED, Hayes C, et al. A systematic review and meta-analysis of nutrition interventions for chronic noncancer pain. *J Hum Nutr Diet.* 2018;32(2):198-225. DOI: 10.1111/jhn.12601.
6. Chen Y, Xiang Q, Li C, Zeng Y, Dong J, Zhan P, et al. Nutritional Risk and Assessment for Patients with Cancer Pain. *Nutr Cancer.* 2022;74(1):168-74. DOI: 10.1080/01635581.2021.1882510.
7. Brain K, Burrows TL, Bruggink L, Malfliet A, Hayes C, Hodson FJ, et al. Diet and Chronic Non-Cancer Pain: The State of the Art and Future Directions. *J Clin Med.* 2021;10(21):5203. DOI: 10.3390/jcm10215203.
8. Tick H. Nutrition and Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2015;26(2):309-20. DOI:

- 10.1016/j.pmr.2014.12.006.
9. Guo R, Chen LH, Xing C, Liu T. Pain regulation by gut microbiota: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Brit J Anaesth.* 2019;123(5):637-54. DOI: 10.1016/j.bja.2019.07.026.
 10. Nijs J, Yilmaz ST, Elma Ö, Tatta J, Mullie P, Vanderweeën L, et al. Nutritional Intervention in Chronic Pain: Innovative Way of Targeting Central Nervous System Sensitization? *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):793-803. DOI: 10.1080/14728222.2020.1784142.
 11. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Toso RD, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: From neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci.* 1996;19(11):514-20. DOI: 10.1016/S0166-2236(96)10058-8.
 12. D'Amico R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Di Paola R. ALIAmides Update: Palmitoylethanolamide and Its Formulations on Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5330. DOI: 10.3390/ijms21155330.
 13. Ghafouri N, Ghafouri B, Larsson B, Stensson N, Fowler CJ, Gerdle B. Palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide levels in the interstitium of the trapezius muscle of women with chronic widespread pain and chronic neck-shoulder pain correlate with pain intensity and sensitivity. *Pain.* 2013;154(9):1649-58. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.002.
 14. Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1349-65. DOI: 10.1111/bph.13580.
 15. Coburn A, Graham C, Haninger J. The effect of egg yolk in diets on anaphylactic arthritis (passive arthus phenomenon) in the guinea pig. *J Exp Med.* 1954;100(5):425-35. DOI: 10.1084/jem.100.5.425.
 16. Kuehl F, Jacob T, Ganley O, Ormond R, Meisinger M. The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *J Am Chem Soc.* 1957;79:5577-8. DOI: 10.1021/ja01577a066.
 17. Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(4):932-42. DOI: 10.1111/bcp.13020.

18. Palmidrol [Internet]. Drugbank; 2023 [Acceso en septiembre de 2022]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14043>.
19. Bot PLUS 2022 [Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2023 [Acceso en septiembre de 2022]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com>.
20. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5305. DOI: 10.3390/ijms22105305.
21. Noli C, della Valle MF, Miolo A, Medori C, Schievano C; The Skinalia Clinical Research Group. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: An open label multi-centre study. *Vet Dermatol.* 2015;26(6):432-40. DOI: 10.1111/vde.12250.
22. Petrosino S, Cordaro M, Verde R, Schiano Moriello A, Marcolongo G, Schievano C, et al. Oral ultramicronized palmitoylethanolamide: Plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. *Front Pharmacol.* 2018;9:249. DOI: 10.3389/fphar.2018.00249.
23. Guida G, DeMartino M, De Fabiani A, Cantieri L A, Alexandre A, Vassallo G, et al. La palmitoilethanolamida (Normast) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clínico multicéntrico. *Dolor.* 2010;25:35-42.
24. Landolfo E, Cutuli D, Petrosini L, Caltagirone C. Effects of Palmitoylethanolamide on Neurodegenerative Diseases: A Review from Rodents to Humans. *Biomolecules.* 2022;12(5):667. DOI: 10.3390/biom12050667.
25. Ardizzone A, Fusco R, Casili G, Lanza M, Impellizzeri D, Esposito E, et al. Effect of Ultra-Micronized-Palmitoylethanolamide and Acetyl-L-Carnitine on Experimental Model of Inflammatory Pain. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1967. DOI: 10.3390/ijms22041967.
26. Noce A, Albanese M, Marrone G, Di Lauro M, Pietroboni Zaitseva A, Palazzetti D, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA): A New Possible Adjuvant Treatment in COVID-19 patients. *Pharmaceuticals.* 2021;14(4):336. DOI: 10.3390/ph14040336.
27. Briskey D, Mallard AR, Rao A. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using

- a Novel Dispersion Technology System (LipiSpense). *Nutraceuticals Food Sci.* 2020;5(2)3.
28. Puglia C, Blasi P, Ostacolo C, Sommella E, Bucolo C, Platania CBM, et al. Innovative nanoparticles enhance N-palmitoylethanolamide intraocular delivery. *Front Pharmacol.* 2018;9:285. DOI: 10.3389/fphar.2018.00285.
29. Vacondio F, Bassi M, Silva C, Castelli R, Carmi, C Scalvini L, et al. Amino acid derivatives as palmitoylethanolamide prodrugs: Synthesis, in vitro metabolism and in vivo plasma profile in rats. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0128699. DOI: 10.1371/journal.pone.0128699.
30. Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S, Fusco M, Puigdemont A, De Petrocellis L, et al. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br J Pharmacol.* 2016;173(7):1154-62. DOI: 10.1111/bph.13084.
31. Artamonov M, Zhukov O, Shuba I, Storozhuk L, Khmel T, Klimashevsky V, et al. Incorporation of labelled N-acylethanolamine (NAE) into rat brain regions in vivo and adaptive properties of saturated NAE under x-ray irradiation (1999). *Ukr Biokhimicheskii Zhurnal.* 2005;77(6):51-62.
32. Gula NM, Mel'nyk OO, Vysots'kyi MV, Balkov DI, Volkov GL, Govseieva NM. Distribution of [1-14C]N-palmitoylethanolamine and its metabolites in subcellular fractions of neuroblastoma C1300 N18 (1978). *Ukr Biokhimicheskii Zhurnal.* 1991;63: 115-9.
33. Kaczocha M, Glaser ST, Chae J, Brown DA, Deutsch DG. Lipid droplets are novel sites of N-acylethanolamine inactivation by fatty acid amide hydrolase-2. *J. Biol Chem.* 2010;285(4):2796-806. DOI: 10.1074/jbc.M109.058461.
34. Gabrielsson L, Gouveia-Figueira S, Häggström J, Alhouayek M, Fowler CJ. The anti-inflammatory compound palmitoylethanolamide inhibits prostaglandin and hydroxyeicosatetraenoic acid production by a macrophage cell line. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(2):e00300. DOI: 10.1002/prp2.300.
35. Alhouayek M, Bottemanne P, Subramanian KV, Lambert DM, Makriyannis A, Cani PD, et al. N-Acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase inhibition increases colon N-palmitoylethanolamine levels and counteracts murine colitis. *FASEB J.*

- 2015;29(2):650-61. DOI: 10.1096/fj.14-255208.
36. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7942. DOI: 10.3390/ijms21217942.
37. Scuteri D, Guida F, Boccella S, Palazzo E, Maione S, Rodríguez-Landa JF, et al. Effects of Palmitoylethanolamide (PEA) on Nociceptive Musculoskeletal and Neuropathic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence. *Pharmaceutics.* 2022;14(8):1672. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081672.
38. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: A prospective study of 1756 patients. *Drug Saf.* 2008;31(6):545-56. DOI: 10.2165/00002018-200831060-00009.
39. Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Hansen ES, Waldemar G. Psychotropic Polypharmacy in Patients with Dementia: Prevalence and Predictors. *J Alzheimer's Dis.* 2017;56(2):707-16. DOI: 10.3233/JAD-160828.
40. Riedl L, Kiesel E, Hartmann J, Fischer J, Roßmeier C, Haller B, et al. A bitter pill to swallow—Polypharmacy and psychotropic treatment in people with advanced dementia. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):214. DOI: 10.1186/s12877-022-02914-x.
41. Landi F, Onder G, Cesari M, Gambassi G, Steel K, Russo A, et al. Pain management in frail, community-living elderly patients. *Arch Intern Med.* 2001;161(22):2721-4. DOI: 10.1001/archinte.161.22.2721.
42. Rombolà L, Scuteri D, Marilisa S, Watanabe C, Morrone LA, Bagetta G, et al. Pharmacokinetic Interactions between Herbal Medicines and Drugs: Their Mechanisms and Clinical Relevance. *Life.* 2020;10(7):106. DOI: 10.3390/life10070106.
43. Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): Lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Sci Nutr.* 2016;5(2):292-309. DOI: 10.1002/fsn3.392.
44. Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes, in the treatment of chronic pain: a pooled data meta-analysis. *Pain Physician.* 2016;19(2):11-24.
45. De Filippis D, Negro L, Vaia M, Cinelli M, Iuvone T. New insights in mast cell

- modulation by palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013;12(1):78-83. DOI: 10.2174/1871527311312010013.
46. Verme JL, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A, et al. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol*. 2005;67(1):15-19. DOI: 10.1124/mol.104.006353.
47. Ahluwalia J, Urban L, Bevan S, Nagy I. Anandamide regulates neuropeptide release from capsaicin-sensitive primary sensory neurons by activating both the cannabinoid 1 receptor and the vanilloid receptor 1 in vitro. *Eur J Neurosci*. 2003;17(12):2611-8. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02703.x.
48. Petrosino S, Palazzo E, De Novellis V, Bisogno T, Rossi F, Maione S, et al. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. *Neuropharmacology*. 2007;52(2):415-22. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2006.08.011.
49. Conti S, Costa B, Colleoni M, Parolaro D, Giagnoni G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. *Br J Pharmacol*. 2002;135(1):181-7. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704466.
50. Costa B, Conti S, Giagnoni G, Colleoni M. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclooxygenase systems. *Br J Pharmacol*. 2002;137(4):413-20. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704900.
51. Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet J*. 2007;173(1):21-30. DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.10.003.
52. Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: Involvement of CB(1), TRPV1 and PPAR γ receptors and neurotrophic factors. *Pain*. 2008;139(3):541-50. DOI: 10.1016/j.pain.2008.06.003.
53. Calignano A, La Rana G, Piomelli D, 2001. Antinociceptive activity of the endogenous

- fatty acid amide, palmitylethanolamide. *Eur J Pharmacol.* 2001;419(2-3):191-8. DOI: 10.1016/S0014-2999(01)00988-8.
54. Farquhar-Smith WP, Rice ASC. 2003. A novel neuroimmune mechanism in cannabinoid-mediated attenuation of nerve growth factor-induced hyperalgesia. *Anesthesiology.* 2003;99(6):1391-401.
55. Helyes Z, Nemeth J, Than M, Bolcskei K, Pinter E, Szolcsanyi J. Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin-induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat. *Life Sci.* 2003;73(18):2345-53. DOI: 10.1016/S0024-3205(03)00651-9.
56. Boccella S, Cristiano C, Romano R, Iannotta M, Belardo C, Farina A, et al. Ultra-micronized palmitoylethanolamide rescues the cognitive decline-associated loss of neural plasticity in the neuropathic mouse entorhinal cortex-dentate gyrus pathway. *Neurobiol Dis.* 2019;121:106-19. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.09.023.
57. O'Brien, PD, Sakowski SA, Feldman EL. Mouse models of diabetic neuropathy. *ILAR J.* 2014;54(3):259-72. DOI: 10.1093/ilar/ilt052.
58. Pham VM, Matsumur S, Katano T, Funatsu N, Ito S. Diabetic neuropathy research: From mouse models to targets for treatment. *Neural Regen Res.* 2019;14(11):1870-9. DOI: 10.4103/1673-5374.259603.
59. Beijers AJM, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer.* 2014;22(7):1999-2007. DOI: 10.1007/s00520-014-2242-z.
60. Donvito G, Wilkerson JL, Damaj MI, Lichtman AH. Palmitoylethanolamide Reverses Paclitaxel-Induced Allodynia in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;359(2):310-8. DOI: 10.1124/jpet.116.236182.
61. Birklein F, Ibrahim A, Schlereth T, Kingery WS. The rodent tibia fracture model: a critical review and comparison with the complex regional pain syndrome literature. *J Pain.* 2018;19(10):1102.e1-1102.e19. DOI: 10.1016/j.jpain.2018.03.018.
62. Farquhar-Smith WP, Jaggar SI, Rice AS. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain.* 2002;97(1-2):11-21. DOI: 10.1016/S0304-3959(01)00419-5.
63. Passavanti MB, Alfieri A, Pace MC, Pota V, Sansone P, Piccinno G, et al. Clinical

applications of palmitoylethanolamide in pain management: protocol for a scoping review. *Syst Rev*. 2019;8(1):9. DOI: 10.1186/s13643-018-0934-z.

64. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(4):326-33. DOI: 10.2174/1871527318666190227205359.
65. Artukoglu BB, Beyer C, Zulloff-Shani A, Brener E, Bloch MH. Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2017;20(5):353-62.
66. Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, et al. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- β 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016;13(2):428-38. DOI: 10.1007/s13311-016-0420-z.
67. Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide: An Efficacious Adjuvant Therapy for Parkinson’s Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(6):705-13. DOI: 10.2174/1871527316666170321124949.
68. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Del Balzo G, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019;18(4):326-33. DOI: 10.2174/1871527318666190227205359.

Figura 1. Fórmula química de la palmitoiletanolamida (C₁₈H₃₇NO₂), PM = 299,5.

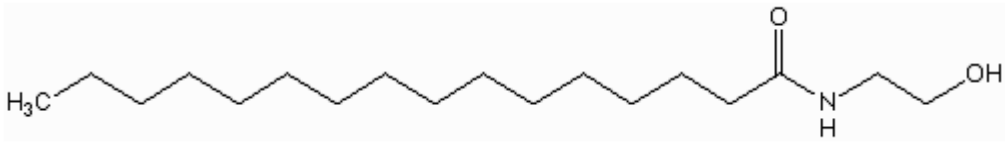


Tabla I. Mecanismos de acción, relacionados con el dolor donde se halla implicada la PEA (12,14,17,20,49).

- A. Efecto autacoide, regulando y antagonizando la activación mastocitaria
- B. Activación de dos receptores específicos:
 - Receptor específico PPAR- α (implicado en procesos inflamatorios)
 - De forma indirecta, podría activar los receptores cannabinoides CB1 y CB2, al inhibir la degradación de la anandamida (endocannabinoide)
- C. Por efecto “entourage”, también se activaría el receptor vaniloide TRPV1, de alto potencial antinociceptivo
- D. Poder regenerativo nervioso

Todos ellos conducen a la PEA a comportarse como antiinflamatorio, analgésico, anticonvulsivante, inmunomodulador y con efecto neuroprotector.

Tabla II. Modelos de dolor animales relacionados con la PEA (12,17).

- A. Efecto antiinflamatorio y neuroprotector en modelo neuropático inducido por carragenina o prostaglandinas
- B. Reducción de la alodinia mecánica en el modelo de compresión ciática
- C. Disminución de la hiperalgesia mecánica y térmica en el modelo de dolor por carragenina subcutánea plantar
- D. Reducción de la hiperalgesia mecánica y térmica en la polineuropatía diabética inducida
- E. Efecto antialodínico y neuroprotector de la PEA en el modelo inducido de neuropatía por quimioterapia
- F. Efecto protector y reductor de la sintomatología dolorosa en el síndrome de dolor regional complejo inducido
- G. Mejoría de la hiperalgesia visceral inducida en la vesícula por factor de crecimiento nervioso

Tabla III. Indicaciones de la PEA en diferentes cuadros dolorosos (12,14,17,60,62).

A. Indicaciones recomendadas en dolor neuropático: <ul style="list-style-type: none">- Polineuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética, síndrome doloroso regional complejo, polineuropatía postquimioterapia, traumatismos nerviosos, otras neuralgias
B. Otros cuadros álgicos: <ul style="list-style-type: none">- Prurito incoercible- Cuadros osteomusculares inflamatorios- Migraña- Fibromialgia- Dolor pélvico crónico

Tabla IV. Normas prácticas de manejo de la PEA en cuadros álgicos.

1.	Recomendada la PEA ultramicronizada oral a dosis de 600 mg cada 12 horas inicialmente y luego 600 mg/día
2.	Manejar la dosis adecuada según el cuadro clínico y por el periodo indicado
3.	Su excelente tolerabilidad, sin apenas efectos adversos, permite administrarlo por largos periodos
4.	Recomendado usarlo desde el inicio en los cuadros de dolor neuropático, asociado al tratamiento antineuropático
5.	Recomendado como neuroprotector antidesmielinizante en cuadros agudos de dolor neuropático como el herpes zóster, la radiculopatía aguda, la neuralgia trigeminal u otra lesión nerviosa aguda
6.	Utilización de la PEA ultramicronizada bien en monoterapia, o como es recomendado, añadida a los analgésicos (AINE u opioides), potenciando el efecto analgésico y antiinflamatorio y reduciendo el consumo de los mismos
7.	Su tolerabilidad y seguridad le confieren un potencial para administrarlo en pacientes con dolor neuropático, en sujetos pluripatológicos o en polimedicados

Tabla V. Normas prácticas de manejo de la PEA.

FARMACOLOGIA Y OTRAS GENERALIDADES RELACIONADAS CON PEA	Kuehl F, Jacob T, Ganley O, Ormond R, Meisinger M. The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. <i>J Am Chem Soc</i> 1957; 79: 5577–5578. https://doi.org/10.1021/ja01577a066
	Verme JL, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor- α mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. <i>Mol Pharmacol</i> . 2005; 67(1): 15–19. doi: 10.1124/mol.104.006353
	De Filippis D, Negro L, Vaia M, Cinelli M, Iuvone T. New insights in mast cell modulation by palmitoylethanolamide. <i>CNS Neurol Disord Drug Targets</i> . 2013; 12(1): 78–83. doi: 10.2174/1871527311312010013
	Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S, Fusco M, Puigdemont A, De Petrocellis L, Di Marzo V. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. <i>Br J Pharmacol</i> 2016; 173: 1154–1162. doi: 10.1111/bph.13084
	Gabrielsson L, Mattsson S, Fowler CJ. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. <i>Br J Clin Pharmacol</i> 2016; 82: 932–942. doi: 10.1111/bcp.13020
	Nestmarr E R. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): Lack of toxicity and genotoxic potential. <i>Food Sci Nutr</i> . 2016; 5(2): 292–309. doi: 10.1002/fsn.3392
	Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. <i>Br J Pharmacol</i> 2017; 174: 1349–1365. doi: 10.1111/bph.13580
	Briskey D, Mallard A R, Rao A. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpere). <i>Nutraceuticals Food Sci</i> 2020; 5: 2.3. doi: 10.36648/nutraceuticals.5.2.3
	Rankin L, Fowler C J. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020; 21: 7942. doi: 10.3390/ijms21217942
Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. <i>Int J Mol Sci</i> 2021; 22: 5305. https://doi.org/10.3390/ijms22105305	
INVESTIGACION DE PEA EN MODELOS ANIMALES DE DOLOR	Calignano A, La Rana G, Piomelli D. 2001. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. <i>Eur J Pharmacol</i> 2001; 419(2–3): 191–198. doi: 10.1016/s0014-2999(01)00988-8
	Conti S, Costa, B, Colleoni, M, Parolaro D, Giagnoni, G. Antiinflammatory action of endocannabinoid palmitoylethanolamide and the synthetic cannabinoid nabilone in a model of acute inflammation in the rat. <i>Br J Pharmacol</i> 2002; 135(1): 181–187. doi: 10.1038/sj.bjp.0704466
	Costa B, Conti S, Giagnoni G, Colleoni M. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclooxygenase systems. <i>Br J Pharmacol</i> 2002; 137(4): 413–420. doi: 10.1038/sj.bjp.0704900
	Re G, Barbero R, Miolo A, Di Marzo V. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: Potential use in companion animals. <i>Vet J</i> . 2007; 173(1): 21–30. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.10.003
	Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: Involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. <i>Pain</i> 2008; 139(3): 541–550. doi: 10.1016/j.pain.2008.06.003
	Vacondio F, Bassi M, Silva C, Castelli R, Carmi, C Scalvini L, Lodota A, Vivo V, Flammini L, Barocelli E, et al. Amino acid derivatives as palmitoylethanolamide prodrgugs: Synthesis, in vitro metabolism and in vivo plasma profile in rats. <i>PLoS ONE</i> 2015; 10(6): e0128699. doi: 10.1371/journal.pone.0128699
	Alhouayek M, Botteman P, Subramanian K V, Lambert D M, Makriyannis A, Cani P D, Muccioli G G. N-Acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase inhibition increases colon N-palmitoylethanolamine levels and counteracts murine colitis. <i>FASEB J</i> . 2015; 29(2): 650–661. doi: 10.1096/fj.14-255208
	Gabrielsson L, Gouveia-Figueira S, Häggström J, Alhouayek M, Fowler C J. The anti-inflammatory compound palmitoylethanolamide inhibits prostaglandin and hydroxyacetylcholinergic production by a macrophage cell line. <i>Pharmacol Res Perspect</i> . 2017; 5(2): e00300. doi: 10.1002/prp.2300
	Petrosino S, Cordaro M, Verde R, Schiano Moriello A, Marcolongo G, Schievano C, Siracusa R, Piscitelli F, Peritore A F, Crupi R, et al. Oral ultramicronized palmitoylethanolamide: Plasma and tissue levels and spinal anti-hyperalgesic effect. <i>Front Pharmacol</i> 2018; 9: 249. doi: 10.3389/fphar.2018.00249
	Boccella S, Cristiano C, Romano R, Iannotta M, Belardo C, Farina A, Guida F, Piscitelli F, Palazzo E, Mazzitelli M, et al. Ultra-micronized palmitoylethanolamide rescues the cognitive decline-associated loss of neural plasticity in the neuropathic mouse entorhinal cortex-dentate gyrus pathway. <i>Neurobiol Dis</i> . 2019; 121: 106–119. doi: 10.1016/j.nbd.2018.09.023
Ardizzone A, Fusco R, Casili G, Lanza M, Impellizzeri D, Esposito E, Cuzzocrea S. Effect of Ultra-Micronized-Palmitoylethanolamide and Acetyl-L-Carnitine on Experimental Model of Inflammatory Pain. <i>Int J Mol Sci</i> 2021; 22: 1967. doi: 10.3390/ijms22041967	
INVESTIGACION DE PEA EN INVESTIGACION CLINICA HUMANA	Gula N M, Mel'nyk O O, Vysots'kyi M V, Balkov D I, Volkov G L, Govseieva N M. Distribution of [1- ¹⁴ C]N-palmitoylethanolamine and its metabolites in subcellular fractions of neuroblastoma C1300 N18 (1978). <i>Ukr Biokhimiicheskii Zhurnal</i> 1991; 63: 115–119.
	Guida G, DeMartino M, De Fabiani A, Cantieri L A, Alexandre A, Vassallo G M, Rogai M, Lanaia F, Petrosino S, La palmitoylethanolamida (Normast) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: Estudio clínico multicéntrico. <i>Dolor</i> 2010; 25: 35–42.
	Ghafouri N, Ghafouri B, Larsson B, Stensson N, Fowler CJ, Gerdle B. Palmitoylethanolamide and stearoylethanolamide levels in the interstitium of the trapezius muscle of women with chronic widespread pain and chronic neck-shoulder pain correlate with pain intensity and sensitivity. <i>Pain</i> 2013; 154(9):1649–1658. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.002
	Noli C, della Valle MF, Miolo A, Medori C, Schievano C, The Skinalia Clinical Research Group. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: An open label multi-centre study. <i>Vet Dermatol</i> 2015; 26: 432–440. doi: 10.1111/vde.12250
	Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Pirotti A, Varraschi G. Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes, in the treatment of chronic pain: a pooled data meta-analysis. <i>Pain Physician</i> . 2016; 19:11–24 PMID: 26815246.
	Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, Calignano A, Muccioli GG, Orefice G. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- β 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. <i>Neurotherapeutics</i> . 2016; 13(2): 428–438. doi: 10.1007/s13311-016-0420-z
	Donvito G, Wilkerson JL, Damaj MI, Lichtman AH. Palmitoylethanolamide Reverses Paclitaxel-Induced Allodynia in Mice. <i>J Pharmacol Exp Ther</i> . 2016; 359(2): 310–318. doi: 10.1124/jpet.116.236182
	Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide: An Efficacious Adjuvant Therapy for Parkinson's Disease. <i>CNS Neurol Disord Drug Targets</i> . 2017; 16(6): 705–713. doi: 10.2174/1871527316666170321124949
	Artukoglu BB, Beyer C, Zuloff-Shani A, Brenner E, Bloch MH. Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis. <i>Pain Physician</i> . 2017; 20(5): 353–362. PMID: 28727699
	Puglia C, Blasi P, Ostacolo C, Sommella E, Bucolo C, Platania C B M, Romano GL, Geraci F, Drago F, Santonocito D, et al. Innovative nanoparticles enhance N-palmitoylethanolamide intraocular delivery. <i>Front Pharmacol</i> 2018; 9: 285. doi: 10.3389/fphar.2018.00285
	Passavanti MB, Alfieri A, Pace MC, Pota V, Sansone P, Piccinno G, Barbarisi M, Aurilio C, Fiore M. Clinical applications of palmitoylethanolamide in pain management: protocol for a scoping review. <i>Syst Rev</i> . 2019; 8(1): 9. doi: 10.1186/s13643-018-0934-z
	Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, Sarzi-Puttini P, Parolini M, Polati E. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. <i>CNS Neurol Disord Drug Targets</i> . 2019; 18(4): 326–333. doi: 10.2174/1871527318666190227205359
	D'Amico R, Impellizzeri D, Cuzzocrea S, Di Paola R. ALIAmides Update: Palmitoylethanolamide and Its Formulations on Management of Peripheral Neuropathic Pain. <i>Int J Mol Sci</i> . 2020; 21(15): 5330. doi: 10.3390/ijms21155330
	Noce A, Albanese M, Marrone G, Di Lauro M, Pietrobboni Zaitseva A, Palazzetti D, Guerriero C, Paolino A, Pizzenti G, Di Daniele F, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA): A New Possible Adjuvant Treatment in COVID-19 patients. <i>Pharmaceuticals</i> 2021; 14: 336. doi: 10.3390/ph14040336
Landolfo E, Cutuli D, Petrosini L, Caltagirone C. Effects of Palmitoylethanolamide on Neurodegenerative Diseases: A Review from Rodents to Humans. <i>Biomolecules</i> 2022; 12: 667. https://doi.org/10.3390/biom12050667	
Scuteri D, Guida F, Boccella S, Palazzo E, Maione S, Rodríguez-Landa JF, Martínez-Mota L, Tonin P, Bagetta G, Corasaniti M T. Effects of Palmitoylethanolamide (PEA) on Nociceptive Musculoskeletal and Neuropathic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence. <i>Pharmaceutics</i> . 2022; 14(8): 1672. doi: 10.3390/pharmaceutics14081672	