



Evidencia Actual Sobre el Uso de Palmitoiletanolamida Para el Manejo del Dolor Crónico.

Current Evidence on the Use of Palmitoylethanolamide for the Management of Chronic Pain.

Gustavo Adolfo Beas Magdaleno¹, Silver Balcázar De León², Luz Marina Sotelo Valenzuela³. ¹Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco, México. ²Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos, Centro Médico del Dolor, Monterrey, Nuevo León. ³Anestesiólogo, Especialista en Dolor y Cuidados Paliativos, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Anestesia en México 2026;38(1): 30-39. <https://doi.org/10.64221/aem-38-1-2026-005>

Fecha de recepción: Julio 2025, fecha de revisión, septiembre 2025, fecha de publicación enero 2026.
gbm90@outlook.com

Resumen

La palmitoiletanolamida (PEA) es un análogo de la anandamida y miembro del sistema endocannabinoide extendido, presente en tejidos de mamíferos. Se produce como respuesta protectora ante lesiones, inflamación y dolor, aunque en condiciones crónicas puede haber "agotamiento" de PEA. Existe evidencia en la literatura sobre su eficacia en dolor crónico; tal evidencia proviene de ensayos cuasiexperimentales y ensayos clínicos controlados. Los estudios cuasiexperimentales demuestran eficacia en endometriosis en combinación con otros compuestos. Los ensayos clínicos con PEA sola reportan resultados positivos en dolor crónico de diversas etiologías, siendo comparable o superior a terapias estándar en condiciones como artrosis temporomandibular, dolor en población geriátrica, síndrome de boca ardiente, neuropatía diabética y

osteoartritis de rodilla. Los estudios con PEA combinan la evidencia de los beneficios en prostatitis crónica, vulvodinia, dismenorrea primaria, dolor neuropático de origen central por esclerosis múltiple y síndrome del intestino irritable. Las dosis efectivas oscilaron entre 300-600 mg/día, con duraciones de tratamiento de 2-12 semanas. El perfil de seguridad de la PEA es favorable, sin eventos adversos significativos reportados. La PEA actúa sobre receptores PPAR- α y GPR55 e indirectamente sobre CB1, CB2 y TRPV, suprimiendo la inflamación mediante regulación de mediadores inflamatorios y modulación de la activación glial.

Palabras clave. Palmitoiletanolamida, endocannabinoides, dolor crónico, tratamiento, evidencia.

Abstract

Palmitoylethanolamide (PEA) is an anandamide analogue



and member of the extended endocannabinoid system, present in mammalian tissues. It is produced as a protective response to injury, inflammation and pain, although in chronic conditions there may be "depletion" of PEA. There is evidence in the literature about its efficacy in chronic pain; such evidence comes from quasi-experimental trials and controlled clinical trials. Quasi-experimental studies demonstrate efficacy in endometriosis in combination with other compounds. Clinical trials with PEA alone report positive results in chronic pain of various etiologies, being comparable or superior to standard therapies in conditions such as temporomandibular joint osteoarthritis, geriatric pain, burning mouth syndrome, diabetic neuropathy and knee osteoarthritis. Studies with combined PEA show benefits in chronic prostatitis, vulvodynia, primary dysmenorrhea, chronic pain of central origin in multiple sclerosis and irritable bowel syndrome. Effective doses ranged from 300-600 mg/day, with treatment durations of 2-12 weeks. The safety profile of PEA is favorable, with no significant adverse events reported. PEA acts on PPAR- α and GPR55 receptors and indirectly on CB1, CB2 and TRPV, suppressing inflammation by regulating inflammatory mediators and modulating glial activation.

Keywords: Palmitoylethanolamide, endocannabinoids, chronic pain, treatment, evidence.

Introducción

Según la *International Association for the Study of Pain (IASP)*, el dolor se define como "es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial" (1); mientras que dolor crónico se define como aquel dolor que dura al menos 3 a 6 meses, o que persiste más allá del tiempo esperado (2).

El dolor crónico en diversas patologías tiene una etiología poco clara, pero existe consenso de la interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales (3). El dolor crónico se clasifica según su etiología en dolor crónico primario, cuya causa no está clara; dolor crónico secundario que ocurre cuando el dolor es un síntoma de una afección subyacente, y otros factores como la sensibilización central, factores psicológicos e influencias ambientales (4).

El dolor crónico representa una enorme carga personal y económica y afecta a más del 30% de la población mundial, con tasas de prevalencia que varían entre el 11 % y el 40 % (5). En el Reino Unido, por ejemplo, el dolor

crónico afecta a entre el 13 y 50 % de los adultos, y de estos, entre el 10.4 y el 14.3 % presentan dolor crónico incapacitante de moderado a severo (6).

En México, los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía indican que entre el 25 y 27 % de la población sufre algún tipo de dolor, de los cuales los que reciben tratamiento para dolor crónico es el 14 % (7).

Las personas con dolor crónico muestran percepciones desfavorables de la salud, creencias negativas para afrontar el dolor, angustia psicológica, ansiedad, depresión e interferencia en las actividades generales, lo que disminuye su calidad de vida (8). Por otro lado, el impacto económico del dolor crónico es grande por los gastos en medicamentos para controlarlo o por la incapacidad de trabajar (9).

El tratamiento del dolor crónico es importante debido a sus efectos sobre el bienestar individual, la salud social y la estabilidad económica (10). Un tratamiento eficaz puede mejorar la calidad de vida, restablecer la funcionalidad y reducir la carga sobre los sistemas de atención sanitaria y la sociedad en su conjunto (11). En este estudio, se revisa la evidencia actual sobre el uso de palmitoiletanolamida para el manejo del dolor crónico.

Fisiopatología del dolor crónico

El proceso doloroso surge por estimulación de los nociceptores periféricos, los cuales se encuentran distribuidos ampliamente en el cuerpo (12). El proceso doloroso consta de cuatro fases, la primera es la transducción, por la cual el estímulo nociceptivo es convertido en señal eléctrica a partir de un patrón molecular asociado a daño (DAMP) (13). La segunda fase es la transmisión, en la cual la señal será hacia la médula espinal y asciende al tálamo y la corteza cerebral (13). En la tercera fase llamada modulación participan fibras periféricas y vías descendentes que alivian el dolor mediante la liberación de endorfinas (13). En la cuarta fase, el tálamo recibe las señales e inicia el proceso de interpretación para posteriormente transmitir las a la corteza cerebral; a esta fase se le conoce como percepción (13).

En el dolor crónico, el término sensibilización central indica que las neuronas de la médula espinal se vuelven hiperexcitables con el tiempo después de una lesión (14). La sensibilización central puede mantenerse con o sin estímulos periféricos continuos, como resultado de cambios químicos, estructurales y funcionales en el sistema nervioso central que conducen en última instancia

a un estado persistente y aumentado de reactividad neuronal (15). En este estado fisiopatológico, el sistema nervioso central está hiperexcitado incluso en ausencia de estímulos sensoriales (15). Esta amplificación a menudo conduce a dolor crónico, generalizado y migratorio, fatiga crónica, hiperreactividad sensorial y muchos otros síntomas (15).

Por lo tanto, los pacientes con sensibilización central pueden percibir dolor de estímulos normalmente no dolorosos (alodinia) y experimentar mayor dolor de estímulos dolorosos (hiperalgesia) (15). Las neuronas afectadas pueden tener actividad autónoma espontánea, umbrales más bajos para la activación o el dolor y campos receptivos más amplios (15).

Componentes del sistema endocannabinoide

Principales endocannabinoides

El sistema endocannabinoide (SEC) modula funciones fisiológicas críticas como el dolor, la saciedad, el miedo, la memoria y la inflamación (16). Los principales objetivos de este incluyen el cerebro, la médula espinal, los adipocitos, los hepatocitos, las células endoteliales y el sistema inmunológico (16).

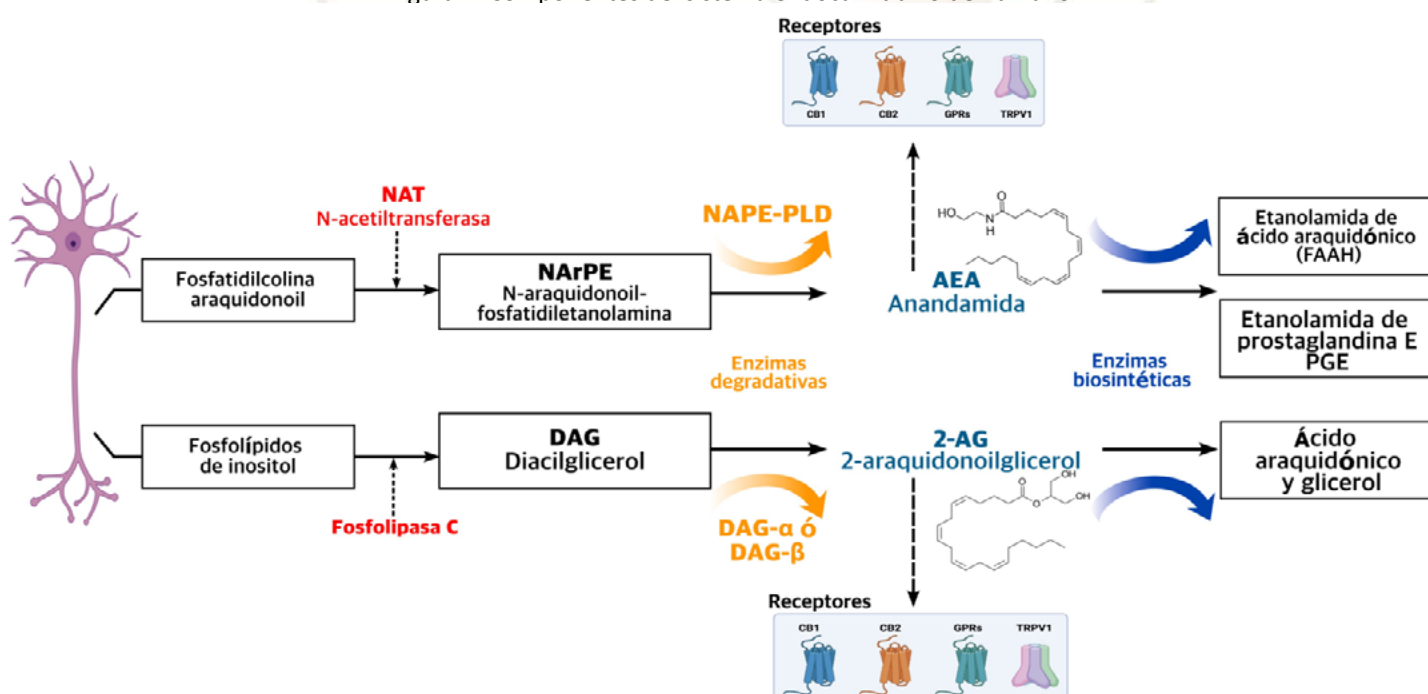
El SEC está integrado por moléculas lipídicas bioactivas denominadas endocannabinoides (o cannabinoides

endógenos), las enzimas responsables de su biosíntesis y degradación, y los receptores endocannabinoides que impulsan su señalización descendente constituyen esencialmente el SEC (17). Los principales endocannabinoides son: 1. La *N-araquidoniletanolamina* (AEA) o anandamida [que fue el primer endocannabinoide descubierto a partir de extractos de cerebro porcino], 2. El 2-araquidonilglicerol (2-AG) [aislado por primera vez del intestino canino y está presente en una concentración 170 veces mayor que la anandamida en el lisado cerebral] y 3. Otros como el éter de *noladina*, *virodamina* y la *N-araquidonoil dopamina* (18) (Figura 1).

Enzimas generadoras de endocannabinoides

Los endocannabinoides se sintetizan a partir de precursores de membrana en respuesta a estímulos (19). Existen diferentes vías para la biosíntesis de AEA, y la *N*-acil-fosfatidiletanolamina (NAPE) actúa como precursora de todas ellas (19). La vía de la fosfolipasa D (NAPE-PLD) consiste en una enzima que actúa sobre NAPE para producir AEA y ácido fosfatídico (20). NAPE-PLD es un miembro de la familia de hidrolasas β -lactamasas, que es estimulada por el calcio y altamente expresada en el cerebro, bazo, riñón, hígado, pulmón y corazón (20) (Figura 1).

Figura 1: Componentes del sistema endocannabinoide humano.



Fuente: Elaboración propia.



La biosíntesis de 2-AG implica la hidrolización del fosfolípido de membrana 1-estearoil-2-araquidonoil-sn-glicerol seguida de una escisión adicional del producto 1,2-diacylglicerol por la diacylglicerol lipasa (DAGL) para producir 2-AG (20). Por otro lado, la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) es una enzima de membrana que se encarga de hidrolizar la AEA y los lípidos de señalización *amidados* (21)[Figura 1].

Receptores del sistema endocannabinoide

Existen varios receptores del sistema endocannabinoide que incluyen el receptor cannabinoide 1 (CB1), el receptor cannabinoide 2 (CB2), el receptor huérfano acoplado a proteínas G 55 (GRP55), el receptor de potencial transitorio *vanilloide* 1 (TRPV1) y receptores activados por proliferadores de *peroxisomas* (PPARs) que son receptores acoplados a la proteína G que utilizan proteínas Gi/o para transmitir la señal intracelular (22). Estos receptores inhiben la adenilato ciclasa y ciertos canales de calcio sensibles al voltaje, estimulan las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAP quinasas) y los canales de potasio rectificadores internos (GIRK), y reclutan beta-arrestinas, entre otras acciones (22). Los receptores CB1 están enriquecidos en el sistema nervioso, pero también en el hígado, tejido adiposo, piel, etc. (23). En las neuronas adultas del SNC, el CB1 es más abundante (Figura 1).

Participación del sistema endocannabinoide en el dolor y en el dolor crónico

Los endocannabinoides endógenos, y los exógenos como el THC y el *cannabidiol* (CBD), son ingredientes activos del cannabis que se ha encontrado modulan el dolor (24). Estos compuestos actúan para disminuir la nocicepción y la frecuencia de los síntomas a través del sistema endocannabinoide (24).

La unión de los endocannabinoides a los receptores CB1 y CB2 produce un efecto inhibitorio neto sobre la actividad celular a través de varios mecanismos, incluida la inhibición de la formación de AMPc mediada por la *adenilil ciclasa* y la modulación de los canales de potasio y calcio; ello reduce la transmisión de señales de dolor (25). Por otro lado, los endocannabinoides actúan en las células inmunes suprimiendo la liberación de citocinas proinflamatorias y reduciendo el dolor inflamatorio (26). Los endocannabinoides también interactúan con otros receptores, como el receptor de potencial transitorio *vanilloide* 1 (TRPV1), que influye en la percepción del dolor (26).

Se ha identificado una desregulación del SEC en condiciones como la fibromialgia, el dolor neuropático, la migraña y enfermedades inflamatorias (27). Se ha establecido que el dolor crónico, al menos en parte, surge de deficiencias en los niveles de endocannabinoides, lo que conduce a una regulación deficiente del dolor (28). En el dolor crónico, la microglia y los astrocitos son clave en el desarrollo y mantenimiento del dolor; la microglía es la primera en activarse tras una lesión nerviosa o inflamación y como resultado libera factores como TNF- α e IL-1 β , que activan a los astrocitos perpetuando la respuesta inflamatoria y conduciendo a dolor crónico(29). Por el contrario, la activación de CB2 reduce la activación glial y la neuroinflamación mediante reducción de la liberación de glutamato y citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6(30).

Palmitoiletanolamida (PEA) para dolor crónico

La *N*-palmitoiletanolamina (PEA), es un análogo corto y completamente saturado de la anandamida (31). También se conoce como lípido bioactivo del “sistema endocannabinoide extendido” (31). Este compuesto es un miembro de las *N*-aciletanolaminas, que se encuentran en la mayoría de los tejidos de los mamíferos (32). La PEA se acumula durante la inflamación y se ha demostrado que tiene una serie de efectos antiinflamatorios, incluidos efectos benéficos en modelos animales clínicamente relevantes de dolor inflamatorio (32).

En humanos, la biosíntesis de PEA ocurre a través de la hidrólisis de su precursor fosfolípido directo, *N*-palmitoil-fosfatidil-etanolamina, por la acción de la NAPE-PLD, muy similar a la síntesis de AEA (33). Pero la PEA también puede obtenerse a partir de la leche, huevo, frijol, jitomate, maíz, soya, cacahuete y alimentos similares (33). El aislamiento de la PEA se realiza como cualquier otro lípido, mediante extracción con solventes orgánicos como hexano, fraccionamiento mediante cromatografías y purificación (34). La síntesis química parte de ácido palmítico y etanolamina en donde se debe formar un enlace amida entre el grupo carboxilo del ácido palmítico y el grupo amina de la etanolamina (35). Esto se logra a través de reacciones de condensación o amidación con subsecuente purificación mediante recristalización o cromatografía (36).

La PEA se produce como una respuesta protectora a lesiones, inflamación y dolor (37). Sin embargo, cuando el dolor es prolongado, puede desarrollarse un “agotamiento” de la



PEA (37), en consecuencia, en condiciones inflamatorias crónicas se presentan niveles más bajos de PEA (38), por lo que la administración exógena puede ayudar a reponer los niveles de PEA endógena, restaurando sus efectos protectores, antiinflamatorios y analgésicos (38).

La PEA actúa directamente sobre los receptores PPAR- α y GPR55 e indirectamente sobre los receptores CB1, CB2 y TRPV (39). Suprime la inflamación al regular a la baja mediadores como las enzimas ciclooxigenasas, citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e inhibe la activación de la microglía, los astrocitos y la liberación de glutamato que participan en la fisiopatología del dolor crónico (39) (Figura 2).

Resultados de ensayos clínicos del uso de Palmitoiletanolamida (PEA) para el tratamiento de dolor crónico

Encontramos durante la revisión de literatura 16 reportes que evaluaron la efectividad del uso de PEA para el tratamiento de dolor crónico; algunos cuasiexperimentales (con solo un grupo, en el cual se realizó una evaluación antes y otra posterior al tratamiento). Otros fueron ensayos clínicos que compararon la efectividad del uso de PEA solo o combinado *versus* placebo o *versus* otros tratamientos analgésicos.

Estudios cuasiexperimentales (un grupo con evaluaciones antes y después)

Dos estudios evaluaron la eficacia de la PEA como tratamiento único para dolor crónico, sin grupo de comparación. Lo Monte et al. (2013) administraron un tratamiento combinado de PEA 400 mg combinado con *polidatina* 40 mg durante 90 días consecutivos en pacientes con endometriosis, encontrando una reducción significativa de la dismenorrea y la dispareunia (40). Caruso et al. (2015) administraron un tratamiento combinado de 300 mg de PEA y 300 mg de ácido *lipoico* dos veces al día a pacientes con endometriosis observando reducción significativa del dolor y mejoría la calidad de vida a los 6 y 9 meses de tratamiento, sin presencia de efectos adversos (41). Por lo que, la evidencia cuasiexperimental indica que el PEA combinado es efectivo.

Estudios clínicos controlados aleatorizados con PEA sola

Ocho ensayos clínicos aleatorizados compararon la PEA *versus* placebo o tratamiento analgésico estándar. Gatti y cols. et al. (2012) administraron PEA 600 mg dos

veces al día durante 3 semanas seguidas de 600 mg en dosis diaria única durante 4 semanas; o PEA en las mismas dosis adicionado a terapias analgésicas estándar [como anticonvulsivantes y opioides] en pacientes con dolor crónico de diversas etiologías [radiculopatía, osteoartritis, herpes zoster, neuropatía diabética y oncológico]. Encontraron que, la PEA administrada sola o en combinación con terapias estándar fueron efectivas para reducir significativamente el dolor desde 6.4 hasta 2.5 puntos en ambos grupos. Importantemente, la PEA sola fue igual de efectiva que combinada con terapias estándar (42).

Marini et al. (2012) compararon 300 mg de PEA en la mañana más 600 mg en las noches por siete días; y posteriormente 300 mg cada 12 horas por otros siete días; *versus* 600 mg de ibuprofeno en pacientes con artrosis de la articulación temporomandibular. Encontraron una disminución del dolor a las 2 semanas en ambos grupos, pero la reducción fue significativamente mayor con PEA (43). Germini et al. (2017) compararon PEA 600 mg cada 12 horas con placebo dos veces al día por dos semanas para tratamiento de dolor crónico en pacientes geriátricos; encontraron una reducción leve pero estadísticamente significativa en pacientes que recibieron PEA (44). Faig-Martí et al. (2017) administraron PEA 300 mg cada 12 horas durante 60 días *versus* placebo cada 12 horas en pacientes con síndrome de túnel carpiano. No encontraron diferencias significativas en dolor, pero si una disminución de la gravedad de los síntomas y mejoría funcional evaluados con el Cuestionario de Boston (45). Ottaviani et al. (2019) compararon PEA 600 mg cada 12 hora *versus* placebo dos veces al día durante 60 días en pacientes con síndrome de boca ardiente [caracterizado por dolor neuropático crónico] encontrando una reducción significativa de los síntomas en el grupo PEA comparado con el placebo (46). Pickering et al. (2022) compararon 600 mg de PEA diariamente, durante ocho semanas *versus* placebo en pacientes diabéticos con neuropatía periférica (ND) encontrando una reducción significativa del dolor neuropático evaluado con escalas específicas para ND y para cualquier tipo de dolor neuropático; esto acompañado de reducción de inflamación y mejoría del estado de ánimo y el sueño (47). Steels et al. (2019) compararon 300 mg de PEA diarios *versus* 600 mg de PEA diarios *versus* placebo durante ocho semanas en pacientes con osteoartritis de rodilla. Ambas dosis de PEA redujeron significativamente el dolor, la rigidez, síntomas de ansiedad y mejoraron la



funcionalidad; además, el medicamento fue bien tolerado (48). Por su parte, Andresen et al. (2016) compararon 600 mg de PEA *ultramicronizada* cada 12 horas *versus* placebo para dolor neuropático relacionado con lesión de médula espinal; aunque no observaron diferencia significativa en la intensidad del dolor entre grupos y no hubo eventos adversos relacionados con el tratamiento (49).

Estudios clínicos aleatorizados con tratamiento combinado

Seis ensayos clínicos controlados compararon la PEA más otro tratamiento *versus* placebo. Cobellis et al. (2011) compararon PEA 400 mg más *transpolidatina* 40 mg cada 12 horas por tres meses *versus* placebo *versus* celecoxib 200 mg cada 24 horas por siete días en pacientes con endometriosis. La combinación de PEA más *transpolidatina* fue más efectiva que el placebo, pero el celecoxib fue más efectivo que la combinación (50). Giammusso et al. (2017) compararon 300 mg de PEA más ácido alfa-lipoico 300 mg *versus* *Serenoa Repens* 320 mg durante 12 semanas en pacientes con prostatitis crónica o síndrome de dolor pélvico crónico; encontraron que el tratamiento con PEA redujo los síntomas prostáticos, el dolor y mejoró la calidad de vida en comparación con *Serenoa Repens* (51). Murina et al. (2013) administraron la combinación de PEA 400 mg más *transpolidatina* 40 mg cada 12 horas durante 60 días y la compararon con placebo más TENS (Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea) en mujeres con *vestibulodinia*. Encontraron que tanto la TENS como la combinación de PEA más *transpolidatina* redujeron la dispareunia de manera similar, pero la adición de PEA + *transpolidatina* al TENS ofreció un valor agregado para el tratamiento de *vestibulodinia* de reciente diagnóstico y en recaídas (52). Tartaglia et al. (2015) compararon PEA 400 mg más *transpolidatina* 40 mg *versus* placebo para el tratamiento de la dismenorrea primaria. Reportaron una mejoría del dolor pélvico significativo en el 98.18 % de las pacientes con tratamiento *versus* 56.36 % de las tratadas con placebo (53). Orefice, et al. (2016) compararon un tratamiento de PEA + IFN- β 1 *versus* placebo más IFN- β 1 para el tratamiento de eritema y dolor de origen central por esclerosis múltiple; encontrando que la PEA indujo una reducción de dolor sin reducción del eritema (54). Finalmente, Cremon et al. (2017) combinaron la PEA más polidatina 200 mg/20 mg cada 12 horas y la compararon con placebo durante 12 semanas en pacientes con síndrome del intestino irritable, logrando una reducción

significativa de dolor abdominal con PEA más polidatina (55) (Figura 2). En cuanto a eventos adversos, no se reportaron eventos adversos con la administración de PEA en ninguno de los estudios evaluados. Por lo que, la PEA administrada por vía oral es segura.

Por tanto, la evidencia encontrada sobre la eficacia de PEA para el dolor crónico muestra resultados prometedores. Los estudios cuasiexperimentales demuestran que la PEA es eficaz para el tratamiento de dolor en endometriosis y mejora la calidad de vida, sin efectos adversos. En los ensayos clínicos en que se evaluó la eficacia de PEA sola se demostraron resultados positivos en condiciones que cursan con dolor crónico de múltiples etiologías. Entre otros resultados, se han encontrado efectos similares a terapias analgésicas estándar, efectos superiores a ibuprofeno en artrosis temporomandibular y reducciones significativas de dolor crónico geriátrico, síndrome de boca ardiente, neuropatía diabética y osteoartritis de rodilla. La dosis efectiva en estas condiciones oscila entre 300 mg y 600 mg cada 12 horas. Sin embargo, los resultados fueron mixtos o neutros en síndrome del túnel carpiano (donde mostró mejoría funcional pero no del dolor) y sin respuesta en el dolor neuropático por lesión medular.

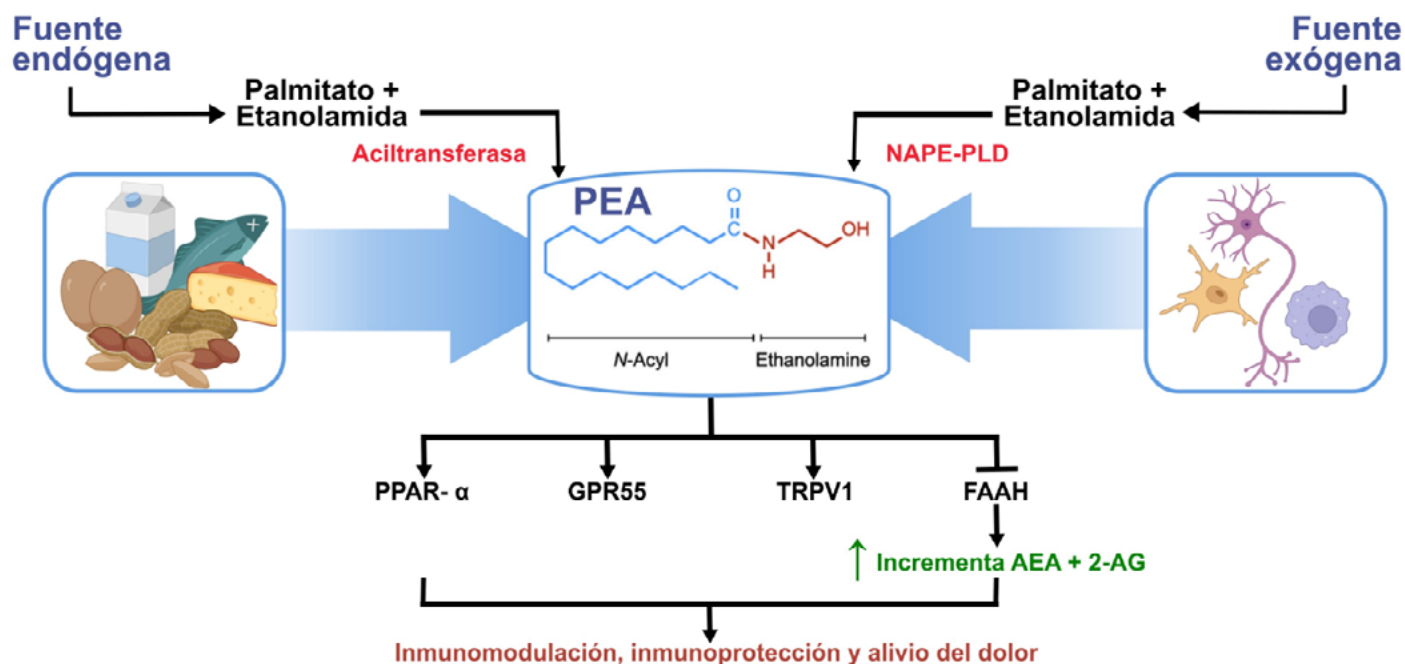
Por otro lado, estudios clínicos con PEA combinada también mostraron resultados positivos en prostatitis crónica/dolor pélvico, vulvodinia (en combinación con TENS), dismenorrea primaria, síndrome del intestino irritable y dolor de origen central por esclerosis múltiple y endometriosis. La dosis efectiva es de 300-600 mg/día, con duraciones de tratamiento de entre dos y 12 semanas. Por tanto, la evidencia sugiere mayor efectividad de la PEA combinada en dolor neuropático, musculoesquelético y pélvico/ginecológico. Además, es evidente que el perfil de seguridad de la PEA es favorable, siendo generalmente bien tolerado y con escasos efectos adversos reportados. La PEA demuestra ser eficaz tanto en monoterapia como en combinación para el tratamiento de dolor crónico, representando una alternativa viable a tratamientos convencionales, especialmente en poblaciones que requieren opciones seguras como ancianos o pacientes con comorbilidades (Figura 2).

Conclusión

La PEA es una alternativa terapéutica eficaz y segura para el tratamiento del dolor crónico, tanto en monoterapia como en combinación. Su eficacia es particularmente notable en dolor neuropático, musculoesquelético y pélvico/ginecológico. Representa una opción viable



Figura 2: Origen, síntesis, receptores y efectos de PEA en dolor crónico.



Fuente: Elaboración propia.

especialmente en poblaciones que requieren opciones seguras como ancianos o pacientes con comorbilidades.

Conflicto de interés. Ninguno que declarar.

Financiamiento. Ninguna fuente de financiamiento.

Tabla 1. Estudios que reportan el uso de PEA para el manejo de dolor crónico

Condición	Estudio	Efecto
Neuropatía	Pickering, 2022	Reducción significativa de dolor neuropático periférico en diabetes
	Germini, 2017	Pequeño efecto significativo en algunos pacientes de edad avanzada
	Faig-Martí, 2017	Mejoría en la escala de severidad y función del túnel carpiano

Osteoartritis	Steels, 2019	Disminución de dolor y rigidez en OA de rodilla con 300 y 600 mg/día de PEA
	Marini, 2012	Mayor reducción de dolor con PEA vs ibuprofeno en OA de ATM
Endometriosis	Cobellis, 2011	Mayor reducción de dismenorrea y dispareunia que placebo
	Lo Monte, 2013	Disminución de dismenorrea y dispareunia
	Caruso, 2015	Reducción de dolor a 6 y 9 meses y de la calidad de vida
	Tartaglia, 2015	Mejoría de dolor en 98.18% de los casos vs 56.36% con placebo

ATM: articulación temporo-mandibular; OA: osteoartritis; PEA: palmitoiletanolamida



Referencias

- Vidal Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2020; doi: org/10.20986/resed.2020.3839/2020
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19–27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
- Linton SJ, Flink IK, Vlaeyen JWS. Understanding the etiology of chronic pain from a psychological perspective. *Phys Ther*. 2018;98(5):315–324. doi: 10.1093/ptj/pzy027.
- Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015; 156(6):1003–7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000160
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet*. 2021; 397(10289):2082–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7
- 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):e273–83. DOI: 10.1016/j.bja.2019.03.023
- Liñeiro MG, Santos Garcia JB, Narváez Tamayo MA, et al. Map of pain education in Latin America: current state and perspectives. *Pain Manag*. 2023;13(3):193–199. doi:10.2217/pmt-2022-0102 DOI: 10.2217/pmt-2022-0102
- Von Korff M, DeBar LL, Krebs EE, Kerns RD, Deyo RA, Keefe FJ. Graded chronic pain scale revised: mild, bothersome, and high-impact chronic pain. *Pain*. 2020;161(3):651–61. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001758
- Sovaila S, Purcarea A, Neculau A. Chronic pain, a narrative review for the internist in 2024. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2024;62(2):124–37. DOI: 10.2478/rjim-2023-0035
- Danilov A, Danilov A, Barulin A, Kurushina O, Latysheva N. Interdisciplinary approach to chronic pain management. *Postgrad Med*. 2020;132(sup3):5–9. DOI: 10.1080/00325481.2020.1757305
- Knopp-Sihota JA, MacGregor T, Reeves JTH, Kennedy M, Saleem A. Management of Chronic Pain in Long-Term Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2022; 23(9):1507–1516.e0. DOI: 10.1016/j.jamda.2022.04.008
- Kang Y, Trewern L, Jackman J, McCartney D, Soni A. Chronic pain: definitions and diagnosis. *BMJ*. 2023; e076036. DOI: 10.1136/bmj-2023-076036
- Montiel DA, Castillo ÁA. El dolor desde la perspectiva del estudiante de medicina: una revisión del concepto, fisiopatología, clasificación, taxonomía y herramientas para su medición. *Archivos en Medicina Familiar*. 2021;23(3):157–62.
- Allegri M, Clark MR, De Andrés J, Jensen TS. Acute and chronic pain: where we are and where we have to go. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(2):222–35.
- Volcheck MM, Graham SM, Fleming KC, Mohabbat AB, Luedtke CA. Central sensitization, chronic pain, and other symptoms: Better understanding, better management. *Cleve Clin J Med*. 2023; 90(4):245–54. DOI: 10.3949/ccjm.90a.22019
- Busquets-García A, Bolaños JP, Marsicano G. Metabolic messengers: endocannabinoids. *Nat Metab*. 2022;4(7):848–55. DOI: 10.1038/s42255-022-00600-1
- Lannotti FA. Cannabinoids, Endocannabinoids, and Synthetic Cannabimimetic molecules in neuromuscular disorders. *Int J Mol Sci*. 2023; 25(1):238. DOI: 10.3390/ijms25010238
- Suchopár J, Laštůvka Z, Mašková S, Alblová M, Pařízek A. Endocannabinoids. *Ceska Gynekol*. 2021; 86(6):414–20. DOI: 10.48095/cccg2021414
- Simard M, Archambault AS, Lavoie JPC, Dumais É, Di Marzo V, Flamand N. Biosynthesis and metabolism of endocannabinoids and their congeners from the monoacylglycerol and N-acyl-ethanolamine families. *Biochem Pharmacol*. 2022;205:115261. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115261
- Rahaman O, Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology*. 2021;164(2):242–52. DOI: 10.1111/imm.13378
- Rodrigues RJ, Marques JM, Köfalvi A. Cannabis, Endocannabinoids and Brain Development: From Embryogenesis to Adolescence. *Cells*. 2024;13(22):1875. DOI: 10.3390/células13221875
- Lu HC, Mackie K. An Introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry*. 2016;79(7):516–25. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028
- Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid system. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(6):607–15. DOI: 10.1016/j.bpsc.2020.07.016
- Hameed M, Prasad S, Jain E, Dogrul BN, Al-Oleimat A, Pokhrel B, et al. Medical cannabis for chronic nonmalignant pain management. *Curr Pain Headache Rep*. 2023;27(4):57–63. DOI: 10.1007/s11916-023-01101-w
- Blanton HL, Barnes RC, McHann MC, Bilbrey JA, Wilkerson JL, Guindon J. Sex differences and the endocannabinoid system in pain. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021;202:173107. DOI: 10.1016/j.pbb.2021.173107
- Rezende B, Alencar AKN, de Bem GF, Fontes-Dantas FL, Montes GC. Endocannabinoid system: chemical characteristics and biological activity. *Pharmaceuticals*.



- 2023;16(2):148. DOI: 10.3390/ph16020148
27. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Francavilla M, De Icco R, Ahmad L, et al. The endocannabinoid system and related lipids as potential targets for the treatment of migraine-related pain. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2022;62(3):227–40. DOI: 10.1111/cabeza.14267
28. Zieglgänsberger W, Brenneisen R, Berthele A, Wotjak CT, Bandelow B, Tölle TR, et al. Chronic pain and the endocannabinoid system: smart lipids – A novel therapeutic option? *Med Cannabis Cannabinoids*. 2022;5(1):61–75. DOI: 10.1159/000522432
29. Lu HJ, Gao YJ. Astrocytes in chronic pain: cellular and molecular mechanisms. *Neurosci bull*. 2022;39(3):425. DOI: 10.1007/s12264-022-00961-3
30. Anthony AT, Rahmat S, Sangle P, Sandhu O, Khan S. Cannabinoid receptors and their relationship with chronic pain: A narrative review. *Cureus*. 2020;12(9):e10436. DOI: 10.7759/cureus.10436
31. Lambert D, Vandevoorde S, Jonsson KO, Fowler C. The palmitoylethanolamide family: A new class of anti-inflammatory agents? *Curr Med Chem*. 2002;9(6):663–74. DOI: 10.2174/0929867023370707
32. Rankin L, Fowler CJ. The basal pharmacology of palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7942. DOI: 10.3390/ijms21217942
33. 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
34. Gunawan ER, Suhendra D, NuansaWindari B, Kurniawati L. Enzymatic synthesis of palmitoylethanolamide from ketapang kernel oil. *J Phys Conf Ser*. 2019; 1(2): 022034. DOI: 10.1088/1742-6596/1321/2/022034
35. Chemical Book 2016 Palmitoylethanolamide synthesis. Disponible en: <https://www.chemicalbook.com/synthesis/palmitoylethanolamide.htm>
36. 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
37. Lang-Illievich K, Klivinyi C, Lasser C, Brenna CTA, Szilagyi IS, Bornemann-Cimenti H. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain: A systematic review and meta-analysis of double-Blind randomized controlled trials. *Nutrients*. 2023;15(6):1350. DOI: 10.3390/nu15061350
38. 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
39. Varrassi G, Rekatsina M, Leoni MLG, Cascella M, Finco G, Sardo S, et al. A decades-long journey of palmitoylethanolamide (PEA) for chronic neuropathic pain management: A comprehensive narrative review. *Pain Ther*. 2024 Dec 4; DOI: 10.1007/s40122-024-00685-4
40. Lo Monte G, Soave I, Marci R. [Administration of micronized palmitoylethanolamide (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain in women affected by endometriosis: preliminary results]. *Minerva Ginecol*. 2013;65(4):453–63.
41. Caruso S, Iraci Sareri M, Casella E, Ventura B, Fava V, Cianci A. Chronic pelvic pain, quality of life and sexual health of women treated with palmitoylethanolamide and α -lipoic acid. *Minerva Ginecol*. 2015;67(5):413–9.
42. Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. *Pain Medicine*. 2012;13(9):1121–30. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01432.x
43. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain*. 2012;26(2):99–104.
44. Germini F, Coerezza A, Andreinetti L, Nobili A, Rossi PD, Mari D, et al. N-of-1 randomized trials of ultra-micronized palmitoylethanolamide in older patients with chronic pain. *Drugs Aging*. 2017;34(12):941–52. DOI: 10.1007/s40266-017-0506-2
45. Faig-Martí J, Martínez-Catassús A. Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2017;18(4):451–5. DOI: 10.1007/s10195-017-0453-z
46. Ottaviani G, Rupel K, Gobbo M, Poropat A, Zoi V, Faraon M, et al. Efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(6):2743–50. DOI: 10.1007/s00784-018-2720-7
47. Pickering E, Steels EL, Steadman KJ, Rao A, Vitetta L. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2022;30(6):2063–77. DOI: 10.1007/s10787-022-01033-8
48. Steels E, Venkatesh R, Steels E, Vitetta G, Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2019;27(3):475–



85. DOI: 10.1007/s10787-019-00582-9
49. Andresen SR, Bing J, Hansen RM, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Hagen EM, et al. Ultramicronized palmitoylethanolamide in spinal cord injury neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2016;157(9):2097–103. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000623
50. Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)–transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;158(1):82–6. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.04.011
51. Giammusso B, Di Mauro R, Bernardini R. The efficacy of an association of palmitoylethanolamide and alpha-lipoic acid in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized clinical trial. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. 2017;89(1):17. DOI: 10.4081/aiua.2017.1.17
52. Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Tognocchi C. Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpolydatin and transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(2):111–6. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182652316
53. Tartaglia E, Armentano M, Giugliano B, Sena T, Giuliano P, Loffredo C, et al. Effectiveness of the association N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(6):447–50. DOI: 10.1016/j.jpag.2014.12.011
54. 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
55. Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, et al. Randomised clinical trial: the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):909–22. DOI: 10.1111/apt.13958