

Palmitoiletanolamida: un agente antiinflamatorio natural propio del cuerpo, eficaz y seguro contra la gripe y el resfriado común

[JM Keppel Hesselink](#) , ¹, * [Tineke de Boer](#) , ² y [Renger F. Witkamp](#) ³

La información del autor del artículo señala Copyright e información de licencia [de exención de responsabilidad](#)

Este artículo ha sido [citado por](#) otros artículos en PMC.

1. Introducción

lr:

La palmitoiletanolamida (PEA) es un componente alimentario conocido desde hace más de 50 años. La PEA se sintetiza y metaboliza por diferentes tipos de células animales y también está presente en las plantas. Ejerce una multitud de funciones fisiológicas relacionadas con la homeostasis metabólica y celular. La PEA ya se identificó en los años 50 del siglo pasado como una sustancia terapéutica con potentes propiedades antiinflamatorias. Desde 1970, las propiedades antiinflamatorias y otras propiedades inmunomoduladoras de la PEA se han demostrado en una serie de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo sobre la gripe y el resfriado común. Los resultados positivos coincidieron con el uso clínico de PEA en la antigua Checoslovaquia bajo la marca Impulsin.

Desde 2008, PEA se comercializa como alimento para fines médicos especiales en Italia y España, bajo la marca Normast (Epitech Srl). Recientemente, se introdujo un suplemento alimenticio llamado PeaPure (JP Russell Science Ltd.). En los EE. UU., PEA se está evaluando como un nutracéutico para el síndrome del intestino inflamatorio (nombre de marca propuesto Recoclix, CM&D Pharma Ltd .; Nestlé).

La investigación sobre PEA se ha llevado a cabo desde su descubrimiento y se hace referencia a más de 350 artículos en PubMed que describen sus propiedades fisiológicas y su papel como modulador endógeno, así como sus efectos farmacológicos y terapéuticos. La PEA es una sustancia terapéutica antiinflamatoria interesante y también podría ser muy prometedora para el tratamiento de una serie de trastornos (auto) inmunes, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal y las enfermedades inflamatorias del SNC. En este artículo, revisaremos el papel de la PEA como agente antiinflamatorio y como posible tratamiento para la gripe y el resfriado común. El objetivo principal es resaltar y discutir estos primeros hallazgos, incluidos los 6 estudios doble ciego en estas indicaciones publicados en el siglo pasado con Impulsin. Aunque casi olvidado,

2. Los primeros años: actividad antiinflamatoria de la yema de huevo basada en una fracción lipídica

lr:

Los efectos protectores y antiinflamatorios de la PEA se remontan a la literatura en 1939 [1]. Los bacteriólogos estadounidenses Coburn y Moore demostraron en ese año que la alimentación de yema de huevo seca a niños desfavorecidos que viven en zonas pobres de la ciudad de Nueva York evitó la recurrencia de la fiebre reumática, a pesar de los repetidos ataques de infección estreptocócica hemolítica.

Después de 1939, Coburn et al. estudió a 30 niños en un hogar reumático convaleciente y le recetó cuatro yemas de huevo diariamente. No se realizó ningún otro cambio en la dieta y no se administraron medicamentos antibacterianos. Veintidós de estos niños contrajeron 24 infecciones estreptocócicas del grupo A serológicamente positivas, pero ninguno mostró evidencia clínica de recurrencias reumáticas. Esto estaba en marcado contraste con la experiencia previa en el hogar de convalecientes donde las recurrencias reumáticas se habían visto con frecuencia cada año [2].

Posteriormente, en 1954, Coburn y sus colegas también fueron los primeros en informar una fracción de fosfolípidos preparada a partir de yema de huevo que mostró actividad antialérgica en un ensayo en cobayas [3].

El factor antialérgico de la yema de huevo fue purificado por Long y Martin en 1956 de tal manera que estaba claro que este factor mostraba una similitud biológica y química con una preparación obtenida a principios de 1950 a partir del maní y lo que parecía ser una sustancia estrechamente relacionada descrito como "lecitina vegetal" [4 , 5].

El año de nacimiento de la PEA fue 1957. Kuehl Jr. y sus colegas informaron haber logrado aislar un factor antiinflamatorio cristalino de la lecitina de soja y lo identificaron como *N* - (2-hidroxi)etil -palmitamida

[6]. Aislaron el compuesto también de una fracción de fosfolípidos de yema de huevo y de harina de maní extraída con hexano. El producto obtenido se probó positivamente en un ensayo local de anafilaxia articular pasiva en cobayas. Al aplicar su procedimiento de aislamiento a la lecitina de soja, obtuvieron una fracción parcialmente purificada de la que se obtuvo el factor homogéneo por cristalización a partir de ciclohexano. El material cristalino tenía un punto de fusión de 98-99 ° C y se describió como neutro, ópticamente inactivo y con la fórmula química C₁₈H₃₇O₂N.

La hidrólisis del factor dio como resultado ácido palmítico y etanolamina y, por lo tanto, el compuesto se identificó como *N* - (2-hidroxietyl) -palmitamida. Para cerrar el círculo de aislamiento e identificación, Kuehl et al. fueron capaces de sintetizar el compuesto por reflujo en etanolamina con ácido palmítico de acuerdo con un procedimiento bien conocido descrito en la literatura química de la época. Kuehl y col. Además analizó la actividad antiinflamatoria de una serie de derivados de PEA y pudo demostrar que el resto básico de la molécula era responsable de su actividad antiinflamatoria. La naturaleza del grupo ácido les pareció de poca importancia porque además de la etanolamina en sí, *N* - (2-hidroxietyl) -lauramida, *S*- (2-hidroxietyl) -salicilamida y *N*- (2-hidroxietyl) -acetamida tenía propiedades antiinflamatorias potentes. Estas propiedades farmacológicas de los derivados de etanolamina parecen ser bastante específicas ya que otros homólogos no mostraron una respuesta biológica en el ensayo.

3. Los efectos protectores de "Proto-PEA" en infecciones estreptocócicas

lr:

Coburn se dedicó a encontrar la causa y la prevención de la fiebre reumática [7]. Presentó su hipótesis de que los huevos contenían un importante factor protector contra la infección, especialmente en la fiebre reumática, en 1960 en The Lancet [2]. Argumentó que

- a. una nutrición inadecuada es parte de un ambiente pobre;
- b. los niños con fiebre reumática generalmente carecen de suficientes huevos en sus dietas;
- c. al escape de la pobreza le sigue un aumento en el consumo de huevos y una disminución en la incidencia de fiebre reumática;
- d. la suplementación de las dietas infantiles con yema de huevo o ciertas fracciones de la misma es seguida por una disminución de la susceptibilidad reumática; y
- e. Hay una fracción de la yema de huevo, que en cantidades extremadamente pequeñas ha demostrado tener una alta actividad antialérgica en animales de laboratorio.

Coburn describió sus estudios de campo con gran detalle [2]. Algunos de estos hallazgos se resumen a continuación.

En el estudio de campo número 1, $n = 89$, todos los niños y niñas reumáticos que viven en sus hogares en la ciudad de Nueva York recibieron alimentos enriquecidos con huevo; no se administraron drogas profilácticas. Sesenta niños comieron huevos adicionales durante los meses de invierno y primavera, y 29 sirvieron como "controles". Los resultados fueron los siguientes: de los 29 niños en su dieta normal (con muchas deficiencias nutricionales) 11 tuvieron una recurrencia. De los 35 niños cuya dieta normal estaba enriquecida con dos huevos al día, un litro de leche, carne, mantequilla y aceite de hígado de fletán, 3 tuvieron una recurrencia. De los 25 niños cuya dieta normal se reforzó solo con yema de huevo en polvo (equivalente a seis huevos al día), solo 1 tuvo una recurrencia.

El estudio de campo número 2, $n = 56$, fue un estudio de dos años sobre el efecto de administrar polvo de yema de huevo (equivalente a cuatro yemas de huevo al día) a niños reumáticos durante tres a cuatro semanas después de que desarrollaron faringitis estreptocócica hemolítica (grupo A) . No se dio otro tratamiento durante este período. Los resultados fueron los siguientes: de 28 que recibieron el suplemento, solo 1 mostró actividad reumática fresca, mientras que entre 28 "controles", que no recibieron ningún suplemento, 10 niños tuvieron actividad reumática fresca.

El estudio de campo número 3, $n = 40$, fue un estudio de un año en el que aproximadamente 40 niños reumáticos (con muchas deficiencias dietéticas) recibieron un suplemento diario de solo la fracción de proteína de cuatro yemas de huevo. Los resultados fueron los siguientes: el estudio se suspendió debido a demasiadas recurrencias reumáticas.

El estudio de campo número 4, $n = 45$, fue un estudio de cuatro años (Chicago, período 1952-1956) en el que se reforzó una dieta normal (nutricionalmente deficiente) de niños reumáticos con material soluble en alcohol de yema

de huevo (ASM de Wilson Laboratories).) No se hicieron otros cambios en sus dietas inadecuadas; no se administraron sulfonamidas, antibióticos u otros medicamentos importantes. Cuarenta y cinco niños reumáticos altamente susceptibles recibieron este suplemento durante todo el año escolar de septiembre a julio. Se consumió el equivalente a 3 yemas de huevo, en forma de un elixir tomado dos veces al día. Todos menos uno de estos niños reumáticos tenía menos de quince años. Los resultados fueron los siguientes: se esperaba un mínimo de 17 ataques entre ellos después de infecciones estreptocócicas, pero solo ocurrieron 5.

Coburn concluyó que "los datos obtenidos en estas diversas condiciones, tanto en Nueva York como una década después en Chicago, fueron estadísticamente significativos". Sin embargo, él mismo reconoció que todos los estudios tenían debilidades metodológicas [2].

Coburn discutió varios hallazgos experimentales alrededor de ese tiempo apoyando la idea de que hay al menos una sustancia antiinflamatoria presente en el material soluble en alcohol de yema de huevo, que no estaba presente en la proteína o el material soluble en acetona [5 , 8]. La actividad antiinflamatoria fue confirmada por diferentes grupos, por ejemplo, midiendo lesiones articulares y cutáneas en la reacción de Arthus o tuberculina. Se utilizaron varios modelos y todos los resultados respaldaron las observaciones de Coburn. El compuesto antiinflamatorio era claramente parte de la fracción lipídica del huevo y no de la fracción proteínica-agua.

4. Aceptación de los efectos antiinflamatorios de la PEA

lr:

Ya en 1965, la actividad antiinflamatoria de la PEA parecía ser bastante conocida en la comunidad científica. Entre otros, Bachur, del Laboratorio de Bioquímica Clínica y Rama de Terapéutica Experimental, Instituto Nacional del Corazón, Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, EE. UU., Y sus colegas se refirieron ampliamente a los hallazgos de Kuehl et al. (1957): "Kuehl et al. previamente han informado el aislamiento de PEA, como un agente antiinflamatorio natural, de las yemas de huevo. Se sabe que la PEA se produce en la naturaleza y que tiene actividad farmacológica "[9].

El grupo de Bachur analizó el contenido de PEA y descubrió que estaba presente en varios tejidos de ratas y cobayas. Las cantidades encontradas en el hígado fueron bastante variables, pero la PEA se encontró consistentemente en el cerebro, el hígado y el tejido muscular y no se detectó en otros tejidos examinados. Alrededor de ese tiempo, la acción antiinflamatoria de la PEA también se pudo demostrar en un modelo antiinflamatorio clásico, el modelo de edema inducido por carragenina [10].

A principios de los años 70, los efectos modificadores de la PEA sobre las reacciones inmunológicas estaban bien establecidos [11]. Perlik y col. resumió [12] que "se ha demostrado que la *N* - (2-hidroxi)etil -palmitamida (PEA) puede disminuir la intensidad de varios procesos inflamatorios e inmunológicos".

Sin embargo, entre 1958 y 1969, el interés en este compuesto aparentemente había disminuido, ya que los mismos autores declararon que "recientemente el interés en las propiedades biológicas de la PEA ha revivido debido a su capacidad para aumentar la tolerancia inespecífica a varias toxinas bacterianas".

5. PEA: Anti-Influenza y Anticommon Cold

lr:

A finales de los años 60 surgió un nuevo interés debido al hecho de que SPOFA United Pharmaceutical Works introdujo PEA en el mercado en tabletas de 300 mg bajo la marca Impulsin para tratar la gripe y el resfriado común. Diferentes ensayos clínicos respaldaron la efectividad y seguridad de PEA para esta indicación. Lo más probable es que el PEA en Impulsin no se haya formulado específicamente, pero no hay detalles disponibles.

En el período de 1969-1979, se publicaron los resultados de un total de 5 ensayos en adultos y un ensayo en niños. Todos estos fueron doble ciego y controlados con placebo.

En el artículo de 1974 de Masek et al., Se describieron los primeros dos ensayos controlados doble ciego con un total de 1344 sujetos sanos asignados al azar (ver [Tabla 1](#) : Masek 1972a y Masek 1972b). Hubo un total de 40 abandonos durante los estudios, lo que significa que 1304 sujetos completaron los ensayos. El objetivo de estos dos ensayos fue evaluar la eficacia profiláctica y terapéutica de Impulsin en las infecciones del tracto respiratorio superior. Ambos juicios terminaron en febrero de 1973 [13].

Incidencia de puntos finales entre los grupos PEA y placebo.

Estudio (año)	PEA (n)	Placebo (n)	% Proteccion	Significado (P)
Masek (1972a) [14]	223	221	45%	<0.05
Masek (1972b) [14]	436	463	32%	<0.0005
Kahlich (1973) [14]	436	465	34%	<0.0002
Kahlich (1974) [14]	411	199	52%	<0.002
Kahlich (1975) [14]	235	118	59%	<0.004
Plesnik (1977) [15]	196	224	dieciséis%	NS

El primer ensayo (Masek 1972a) fue un ensayo de tratamiento; 468 empleados de la fábrica de automóviles Skoda fueron asignados al azar en este ensayo; de estos 444 fueron completadores, disponibles para su análisis. Los empleados tuvieron que registrar los siguientes síntomas: temperatura de 37.5 ° C o más, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgia, congestión nasal o secreción, tos productiva o seca, malestar y fatiga y tuvieron que dar una clara impresión de estar enfermos. La dosis fue de 600 mg de Impulsina tres veces al día durante 12 días (dosis diaria total de 1800 mg de PEA).

El segundo ensayo fue un ensayo profiláctico; Se incluyeron 918 voluntarios entre 18 y 20 años de edad de una unidad del ejército, y 899 completaron el período de prueba. En este ensayo, el personal médico registró las quejas durante un período de 8 semanas. El programa de tratamiento fue de 600 mg de PEA tres veces al día durante las primeras 3 semanas, después de lo cual comenzó una fase de continuación basada en una dosis única de 600 mg una vez al día durante 6 semanas.

Los resultados del primer ensayo mostraron que los pacientes que recibieron PEA tuvieron un menor número de episodios de fiebre, dolor de cabeza y dolor de garganta, en comparación con los pacientes con placebo (18 versus 33). La PEA tuvo menos efecto sobre síntomas como congestión nasal, secreción y tos. Los episodios de fiebre y dolor se redujeron significativamente en un 45,5% en el grupo de PEA en comparación con el grupo de placebo ($P < 0,05$). El efecto beneficioso de la PEA fue evidente a partir de la segunda semana del ensayo. El número total de días de enfermedad también se redujo significativamente en el grupo de PEA. En el ensayo profiláctico, Masek 1972b, la incidencia de la enfermedad en el grupo de PEA fue 40% menor en la semana 6 y 32% menor en la semana 8 en comparación con placebo ($P < 0,0005$).

Para verificar las conclusiones, se realizaron 3 ensayos más en soldados. Los soldados fueron seleccionados porque estaban alojados muy juntos. En el período de 1973-1975, estos nuevos ensayos se iniciaron (Kahlich 1973, 1974 y 1975 en la [Tabla 1](#)) y los resultados fueron informados en 1979 por Kahlich et al. [14] Debido a los efectos positivos, se consideró poco ético aleatorizar 1: 1 y en los dos últimos ensayos se seleccionó un programa de aleatorización diferente, para dosificar a la mayoría de los voluntarios con Impulsin (2: 1). Los autores compararon la incidencia de los puntos finales clínicos y los títulos de los virus de la gripe entre los grupos PEA y placebo. En los tres ensayos, los soldados del grupo PEA tuvieron significativamente menos síntomas y fueron diagnosticados con menos frecuencia como pacientes con gripe (ver [Tabla 1](#)).

La evaluación de los resultados según la morbilidad, independientemente de la etiología, mostró una reducción significativa de las enfermedades respiratorias agudas (ARD) después de la administración de PEA. En el ensayo de 1973 (901 voluntarios), el 22.7% de los casos de ARD se encontraron en el grupo de PEA en comparación con el 34.4% en el grupo de placebo ($P < 0.0002$). Los valores relevantes en el ensayo de 1974 (610 voluntarios) fueron 19.7% y 40.7% ($P < 0.002$) y en el ensayo de 1975 (353 voluntarios) 10.6% y 28.8% ($P < 0.004$) [14].

En todos los estudios, Kahlich et al. estudió serología para documentar las cepas de influenza. Los códigos de estas cepas se describen a continuación; sin embargo, la nomenclatura está desactualizada. Se tomó un aumento de cuatro veces en el título de anticuerpos como evidencia de infección.

En el estudio de 1973, se obtuvo suero de 358 personas. 6.9% de los sujetos experimentaron influenza A 2 E en el grupo de PEA y 18.7% de los sujetos en el grupo de placebo ($P < 0.005$). La tasa de manifestación (MR), que

expresa la proporción de personas enfermas de todos los sujetos sensibles con infección probada serológicamente, fue del 15,4% en el grupo de PEA y del 44,9% en el grupo de placebo ($P < 0,0002$).

En el estudio de 1974, se analizaron sueros de 108 sujetos. En el grupo de PEA, el 3,8% de los sujetos padecían influenza B Hong-Kong y el 21,4% de los sujetos en el grupo placebo ($P < 0,01$). La MR fue de 14.3% en el grupo de PEA y 57.1% en el grupo de placebo ($P < 0.001$).

En el estudio de 1975, con suero recolectado de 212 sujetos, solo el 4.3% de los sujetos en el grupo de PEA tenían influenza A Port Chalmers y el 7% de los sujetos en el grupo placebo (diferencia no significativa). La tasa de incidencia de influenza A 2 Inglaterra fue del 15,4% en el grupo de PEA y del 44,9% en el grupo placebo ($P < 0,0002$).

Todos estos ensayos clínicos apuntaron en la misma dirección en que la PEA tiene claros efectos de tratamiento en infecciones respiratorias, puede usarse como profilaxis de influenza y es segura en su uso. No se informaron efectos secundarios, y Kahlich et al. declaró explícitamente que "No se registraron efectos secundarios después de varios años de pruebas clínicas de Impulsin en comunidades militares y civiles". Kahlich y col. También señaló que los efectos de la PEA tenían una clara ventaja sobre las vacunas y los compuestos antivirales como la amantadina, debido al equilibrio óptimo de eficacia y los efectos secundarios de la PEA. También declararon que la facilidad de aplicación de PEA ofrece la posibilidad de tener una respuesta terapéutica rápida lista en caso de una epidemia de gripe, especialmente en casos de desajuste entre las cepas circulantes y las recomendaciones de la OMS.

En enero de 1976 se realizó un último estudio controlado con placebo con PEA en niños de 11 a 15 años, que examinó la incidencia de infecciones agudas del tracto respiratorio [15]. Se incluyeron 457 niños y se dividieron en 2 grupos; Se retiraron 64 niños. En el grupo de PEA, 169 niños completaron el estudio que recibieron 300 mg de PEA 2 veces al día con un intervalo de 6 horas. El grupo placebo incluyó 224 niños que recibieron 2 tabletas de placebo siguiendo el mismo régimen que el grupo PEA.

Se tomaron muestras de sangre antes del estudio y 8 semanas después en el 65% de todos los niños. Después de 8 semanas, los niños tratados con PEA tenían 15.7% menos infecciones agudas del tracto respiratorio que el grupo control. En niños de 11 a 13 años, la diferencia fue aún más pronunciada: 25.5%. Debido a la corta duración de la ingesta de PEA y la ausencia de influenza epidémica durante el período de prueba, las diferencias entre ambos grupos no fueron muy grandes y, por lo tanto, no se alcanzó importancia.

Tomados en conjunto, en el período comprendido entre 1972 y 1977, un total de 3627 pacientes y voluntarios completaron 6 ensayos doble ciego controlados con placebo diferentes, de los cuales 1937 recibieron PEA hasta 1800 mg / día. No se informaron los efectos secundarios relevantes y, especialmente, los ensayos realizados durante la temporada de gripe demostraron un tratamiento, así como un efecto profiláctico. El último estudio en niños no fue significativo debido al hecho de que durante el período de estudio no se produjo una epidemia de influenza.

6. PEA: acciones antiinflamatorias y su mecanismo de acción a través del agonismo PPAR-Alpha y otros objetivos lr:

Desde hace una década, se encuentra que los NAE, tanto como amidas grasas saturadas (como PEA) como formas poliinsaturadas, desempeñan un papel fisiológico importante en la modulación de las reacciones inmunes en una serie de trastornos autoinmunes a través de varios receptores diferentes. Por ejemplo, la enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune del intestino delgado causado por una reacción a la gliadina, una proteína de gluten que se encuentra en el trigo. Lo más probable es que los endocannabinoides desempeñen aquí un papel modulador importante [16]. Las concentraciones de anandamida y PEA en la enfermedad celíaca se elevaron significativamente (100% y 90%, resp.) Durante la fase activa, al igual que el número de receptores CB1. Los niveles volvieron a la normalidad después de la remisión con una dieta libre de gluten [17] Esto claramente puede interpretarse como la activación de un mecanismo de reparación automática.

En un elegante estudio de las actividades anti-inflamatorias y pro-apoptóticas de la anandamida, se demostró que puede inhibir tumor necrosis factor α inducida por NF- κ B activación [18]. La actividad inhibitoria de NF- κ B de anandamida fue independiente de CB1 y CB2. Las relaciones estructura-actividad demostraron que los análogos con grupos acilo grasos saturados eran más activos que los análogos insaturados. Las aciletanolamidas saturadas como la PEA, por lo tanto, ofrecen una nueva oportunidad para modificar la inflamación crónica en los trastornos autoinmunes.

Durante un largo período de tiempo después de la primera descripción de PEA, su mecanismo de acción permaneció

sin resolver, y esto llevó a un destete de interés en el compuesto después del conjunto de publicaciones sobre la eficacia y seguridad de PEA en infecciones respiratorias y gripe (en el período de 1970-1980). El nuevo interés en el mecanismo de acción de PEA surgió solo después del trabajo de la Premio Nobel, la Profesora Rita Levi-Montalcini, quien publicó un documento seminal en 1993, abriendo la puerta a una nueva comprensión de las acciones antiinflamatorias y analgésicas de PEA [19 , 20] Comenzando con su trabajo, quedó claro que la PEA regula muchos procesos fisiopatológicos, y desde entonces se ha descubierto que la PEA es efectiva en varios modelos animales para la inflamación, la neuroinflamación, la neurotoxicidad y el dolor crónico. Levi-Montalcini destacó la importancia de la activación de cascadas inflamatorias mediante la activación de células no neuronales, como los mastocitos [21]. La PEA reduce la migración y desgranulación de mastocitos y reduce la hiperactivación patológica de estas células [21] Los mastocitos cambian de fenotipos inmunes activados a fenotipos en reposo bajo la influencia de PEA. La PEA reduce aún más la actividad de las enzimas proinflamatorias, la ciclooxigenasa y las sintasas endoteliales y de óxido nítrico inducible. PEA tiene un número adicional de otras propiedades farmacológicas y fisiológicas, tales como su afinidad por los receptores de cannabinoides huérfanos GPR55 y GPR119 y para el TRPV1 receptor vainilloide, así como para el peroxisoma nuclear activado por proliferadores de receptor- α (PPAR- α) [22 - 25] Estos son probablemente los mecanismos de acción más relevantes de la PEA relacionados con la inmunopatología.

7. Metabolismo de PEA

lr:

7.1. Síntesis

En el cuerpo, la PEA se sintetiza a partir del ácido palmítico (C16: 0), que es el ácido graso más común en animales y un producto de la síntesis normal de ácidos grasos. El ácido palmítico también está presente en muchos productos alimenticios, como el aceite de palmera, carnes, quesos, mantequilla y productos lácteos. La síntesis de PEA se lleva a cabo en membranas de varios tipos de células e implica diferentes pasos y vías parcialmente paralelas. La vía más estudiada es la N-palmitoil-fosfatidil-etanolamina, que pertenece a la clase de las N-acilfosfatidiletanolaminas (NAPE). Los NAPE en general están presentes en las membranas de fosfolípidos y funcionan como precursores estables y fuente de sus respectivos NAE. El ácido palmítico se incorpora desde la posición sn-1 de un fosfolípido donante como fosfatidilcolina y se transfiere a un fosfolípido de etanolamina, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, N-aciltransferasa dependiente de Ca^{2+} [26 - 28]. A continuación, se puede generar PEA libre mediante una fosfolipasa D hidrolizante de NAPE (NAPE-PLD). Sin embargo, estudios recientes también demuestran la presencia de vías de múltiples pasos independientes de NAPE-PLD para formar NAE a partir de NAPE [28].

Una vía alternativa implica la formación de NAE a partir de fosfolípidos de etanolamina de tipo plasmógeno acilados en N (N-acil-plasmenylethanolamine) a través de vías independientes y dependientes de NAPE-PLD [28]. En general, se considera que los patrones de tejido de los NAE reflejan la disponibilidad local de sus ácidos grasos precursores en las membranas de fosfolípidos, que están relacionadas, entre otras cosas, con la dieta [29]. Sin embargo, en el caso de PEA, los niveles de tejido apenas parecen estar influenciados por la variación en la ingesta de ácidos grasos de la dieta, excepto en el intestino delgado, donde la grasa de la dieta produce una disminución de los niveles de PEA y otros NAE [27 , 30]. Varios estudios indican que los niveles de PEA libre aumentan durante la inflamación [27 , 30 , 31]. Las concentraciones de PEA en tejidos y plasma se han publicado en varios artículos, como recientemente revisado por [27 , 30 , 31]. En humanos, las concentraciones plasmáticas de PEA están sujetas a variaciones considerables durante el día [32].

7.2. Descompostura

Al igual que con otras NEA, la PEA endógena se produce bajo demanda y actúa localmente. Los niveles de tejido están estrechamente regulados a través de un equilibrio entre síntesis y descomposición. La enzima degradante primaria es la amida hidrolasa de ácido graso (FAAH, ahora también conocida como FAAH-1), localizada en el retículo endoplasmático [33]. Se encontró una segunda enzima FAAH, ahora llamada FAAH-2, en humanos, localizada en gotas de lípidos citoplasmáticos [33 , 34]. Recientemente, se ha identificado una tercera enzima hidrolizante de NAE, la N-acil etanolamina-hidrolizante ácido amidasa (NAAA) [28]. En el citosol, las proteínas de unión a ácidos grasos y las proteínas de choque térmico pueden servir como portadores de PEA para sus enzimas degradantes [27].

8. Actividad antiinfluenza de PEA: disminución de las citocinas proinflamatorias

lr:

Después de una infección con el virus de la influenza, el sistema inmunitario reacciona mediante una mayor

producción de muchos patrones de citoquinas. Un patrón está relacionado con una respuesta proinflamatoria y el segundo con una respuesta antiviral. Las infecciones con virus de influenza virulentos junto con una producción aberrante y excesiva de citoquinas están relacionadas con una mayor morbilidad y mortalidad [35]. El aumento de la producción de citocinas inflamatorias específicas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) - α , interleucina- (IL-) 1, IL-6 e IL-10, es característico durante una infección de gripe [36] Los virus más virulentos también se asocian con la inducción rápida y sostenida de citocinas inflamatorias y se considera que una desregulación temprana de la respuesta del huésped contribuye a la gravedad y el resultado de la infección [37 , 38]. El aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, la hipercitokinemia, es, por lo tanto, un jugador claro en la progresión de la enfermedad y la muerte de pacientes infectados por virus de la gripe [39 , 40]. Recientemente, se demostró que niveles muy elevados de IL-6 e IL-10 en suero en pacientes con A (H1N1) también pueden conducir a la progresión de la enfermedad [41].

La hiperinducción hiperactiva y no funcional de las citocinas proinflamatorias, por lo tanto, puede desempeñar un papel clave en la sintomatología y puede conducir a una mayor morbilidad y mortalidad. PEA es ampliamente conocido por su actividad antiinflamatoria y hasta la fecha más de 60 documentos indexados de PubMed discuten esta propiedad de PEA. Su acción inhibitoria sobre la secreción de TNF-alfa está suficientemente documentada [42]. Pero la PEA tiene un efecto modulador mucho más amplio sobre las interleucinas. Por ejemplo, recientemente se demostró que la PEA atenúa significativamente el grado de daño e inflamación intestinal e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β), la expresión de moléculas de adhesión (ICAM-1, P-selectina) y NF- κ B expresión [43] PEA también disminuye significativamente la inflamación causada por la lesión por isquemia-reperfusión, un estado patológico caracterizado por una fuerte cascada de interleucina mejorada [44]. A medida que la PEA modula una cantidad de citocinas proinflamatorias, esta podría ser la razón de la disminución de la gripe y la sintomatología del resfriado común en las personas tratadas con PEA.

9. Conclusiones y perspectiva terapéutica.

lr:

Más de 350 artículos han sido referenciados en PubMed en los últimos 50 años que describen las propiedades fisiológicas de PEA y su perfil farmacológico y terapéutico. PEA tiene un amplio espectro de objetivos biológicos y moléculas objetivo, entre los que se encuentran PPAR-alfa, TRPV1 y receptores huérfanos como GPR-55.

Esta revisión sobre el papel de la PEA como agente antiinflamatorio y como agente terapéutico para la gripe y el resfriado común discute 6 ensayos clínicos en un total de casi 4000 pacientes y voluntarios donde se mostró la efectividad y seguridad de la PEA para el tratamiento en estas indicaciones . Además, desde el enfoque en la inflamación respiratoria y la gripe entre 1971 y 1980, la PEA también se ha probado ampliamente en una gran variedad de modelos animales para una serie de otras indicaciones, como dolor neuropático central y periférico, dolor en la osteoartritis, lesión cerebral traumática , esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad del intestino irritable, cistitis intersticial y otros estados de dolor visceral. Consistentemente, el rango de dosis efectiva ha sido entre 10 y 30 mg de PEA / kg de peso corporal [45, 46]. Desde el trabajo de Levi-Montalcini en los años 90 del siglo XX, se han informado los resultados de alrededor de 40 ensayos clínicos en dolor crónico. Sin embargo, la mayoría de estos resultados se informaron en revistas médicas italianas y españolas [37] Desde 2008, se ha informado un número creciente de datos clínicos en la literatura inglesa y los resultados respaldan su uso en indicaciones como el dolor ciático y los trastornos relacionados con el dolor neuropático. Como la PEA claramente desempeña un papel fundamental como precursor lipídico modulador protector y restaurador, su papel clínico se evalúa actualmente en una variedad de trastornos como el trastorno inflamatorio intestinal, el dolor neuropático central en los trastornos de la médula espinal, diversos trastornos oculares como el glaucoma y el degenerativo trastornos de la retina, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Alzheimer.

Dados los resultados de 6 ensayos clínicos en gripe y resfriado común, vistos en el contexto de las serias críticas sobre la eficacia y la seguridad de oseltamivir y zanamivir, los clínicos deben reconsiderar la PEA como una nueva modalidad de tratamiento para la gripe y las infecciones respiratorias debidas a su eficacia documentada y, lo que es más importante, a su perfil de efectos secundarios muy benigno. Además, se sabe que el oseltamivir y el zanamivir inducen resistencia; La PEA tiene una probabilidad muy baja de inducir resistencia debido a su mecanismo de acción. Finalmente, la facilidad de aplicación de PEA ofrece la posibilidad de tener una respuesta terapéutica rápida lista en caso de una epidemia de gripe, especialmente en casos de desajuste entre las cepas circulantes y las recomendaciones de la OMS.