ORIGINAL

DOLOR. 2010;25:35-42

La palmitoiletanolamida (Normast®) en el dolor neuropático crónico por lumbociatalgia de tipo compresivo: estudio clínico multicéntrico

G. Guida[1], M. de Martino[2], A. de Fabiani[3], L. Cantieri[4], A. Alexandre[5], G.M. Vassallo[6], M. Rogai[7], F. Lanaia[8] y S. Petrosino[9]

RESUMEN

Seiscientos treinta y seis pacientes (336 hombres y 300 mujeres) afectados por lumbociatalgia debida a compresión radicular y/o troncular del nervio ciático y a discopatía, en fase tanto aguda como crónica, han participado en un estudio clínico multicéntrico llevado a cabo en doble ciego, controlado, aleatorizado, con dos dosis de Normast® frente a placebo en nueve divisiones hospitalarias y universitarias distribuidas en varias regiones italianas. Tanto Normast® como el placebo se suministraron por vía oral durante 21 días. La eficacia de los tratamientos se evaluó mediante la escala visual analógica (EVA) para cuantificar la entidad del dolor, y el cuestionario de discapacidad de Roland-Morris (RDQ) para evaluar la calidad de vida. Diecisiete pacientes abandonaron el estudio: 12 pertenecientes al grupo tratado con placebo, cuatro al grupo tratado con Normast® 300 mg y solamente uno al grupo tratado con Normast® 600 mg. Al final del periodo de tratamiento tanto la reducción del dolor como la calidad de vida resultan significativamente distintas entre los tres grupos de

ABSTRACT

Six hundred and thirty-six patients (336 men and 300 women) affected by lumbosciatic algias due to radicular and/or core compression of the sciatic nerve and discopathy, in both acute and chronic phases, participated in a double blind, controlled, randomised multi-centre clinical study with two doses of Normast® against a placebo, in nine hospital and university departments distributed in various Italian regions. Both Normast® and the placebo were administered orally for 21 days. The effectiveness of the treatments was evaluated by the visual analogue scale (VAS) to quantify the intensity of the pain, and by the Roland-Morris disability questionnaire (RDQ) to evaluate the quality of life. Seventeen patients abandoned the study: 12 belonging to the group treated with placebo, four to the group treated with Normast® 300 mg and only one to the group treated with Normast® 600 mg. At the end of the treatment period both the pain reduction and the quality of life were significantly different between the three treatment groups (ANOVA; $p < 0.001$), and the daily dose of 600 mg was

[1]Segunda Clínica Ortopédica, Universidad de Nápoles, Nápoles
[2]División de Ortopedia, Hospital Santa Maria della Speranza Battipaglia, Salerno
[3]División de Ortopedia, Hospital de Bollate, Milán
[4]División de Ortopedia, Hospital de Montebelluna, Treviso
[5]División de Microcirugía Periférica, Hospital de Castelfranco Veneto, Treviso
[6]Instituto de Medicina Deportiva, Sestri, Génova
[7]División de Ortopedia, Hospital de Recco, Génova
[8]Departamento de Terapia Neurológica, Università degli studi, Catania
[9]División de Ortopedia, Hospital de Pescopagano, Potenza

tratamiento (ANOVA; p < 0,001), y la dosis diaria de 600 mg resulta significativamente más eficaz que la dosis de 300 mg/día (test de Scheffé; p < 0,05). Ambas dosificaciones de Normast® son significativamente más eficaces que el placebo (test de Scheffé; p < 0,05). En efecto, en los pacientes tratados con Normast® el dolor y la incapacidad disminuyeron de forma mucho más evidente que en los pacientes del grupo placebo, que recibieron los tratamientos clásicos utilizados para esta enfermedad. Los resultados obtenidos demuestran que la palmitoiletanolamida (PEA) en forma micronizada, principio activo de Normast®, es una nueva molécula, eficaz y segura, para el tratamiento del dolor neuropático crónico asociado a las neuropatías periféricas.

Palabras clave: Palmitoiletanolamida. Dolor neuropático crónico. Lumbociatalgia.

significantly more effective than the dose of 300 mg/day (Scheffé test; p < 0.05). Both doses of Normast® were significantly more effective than the placebo (Scheffé test; p < 0.05). In effect, in patients treated with Normast® the pain and incapacity reduced much more evidently than in the patients of the placebo group, who received the classical treatments used for this condition. The results obtained demonstrate that palmitoylethanolamide (PEA) in micronised form, the active principle of Normast®, is a new molecule, effective and safe, for the treatment of chronic neuropathy pain associated with peripheral neuropathies. (DOLOR. 2010;25:35-42)

Key words: Palmitoylethanolamide. Chronic neuropathy pain. Lumbosciatic algias.

INTRODUCCIÓN

La PEA, principio activo de Normast®, donde está presente en forma micronizada, es una sustancia endógena presente en casi todas las células del organismo[1]. Los niveles de la PEA, como los de otras moléculas pertenecientes a la familia de las N-aciletanolaminas, resultan alterados en condiciones de daño tisular, sugiriendo una función de las mismas en procesos fisiopatológicos específicos[2-5]. De particular interés es la disminución de los niveles PEA observada en la médula espinal y en los núcleos talámicos, áreas cerebrales implicadas en la transmisión del dolor, debido a compresión del nervio ciático[6]. Esta evidencia sugiere una implicación de la PEA en los procesos de modulación del dolor, tanto a nivel espinal como supraespinal. Apoyan esta hipótesis numerosos trabajos que han demostrado que la administración exógena de PEA es capaz de reducir la hiperalgesia y la alodinia inducidas experimentalmente mediante estímulos inflamatorios agudos o que se desarrollan debido a inducción de sufrimiento del nervio periférico[7-11].

Se ha demostrado que los efectos de la PEA son atribuibles en buena parte a la capacidad que tiene la molécula de normalizar el comportamiento de los mastocitos activados (mecanismo *autacoid local injury antagonism* [ALIA])[12-14]. Los mastocitos son células inmunitarias actualmente reconocidas como «orquestadores» de las respuestas inflamatorias tisulares, tanto en la fase de inicio de la reacción como en el progreso y mantenimiento del proceso inflamatorio[15]. Los mediadores mastocitarios, segregados a consecuencia de estimulaciones nocivas, cumplen una función fundamental en el origen periférico del dolor. En efecto, algunos de ellos, como la histamina y la serotonina, actúan en el epitelio basal induciendo una intensa vasodilatación con la consiguiente extravasación tanto proteica como celular y edema tisular. En el nervio periférico, el mastocito se ha localizado hace tiempo en el compartimiento endoneural en estrecha contigüidad con las fibras nerviosas y con los *vasa nervorum* de la microcirculación endoneural[16] (Olsson Y., 1968). El edema tisular, cuando se desarrolla en áreas compactas y sustancialmente indilatables, como en el caso del compartimiento miniaturizado endoneural, induce un progresivo aumento de la presión de los fluidos endoneurales, con la consecuencia de determinar el colapso de la microcirculación endoneural intrafascicular capaz de causar un sufrimiento isquémico y, por lo tanto, funcional, de la estructura nerviosa; se determina, de ese modo, lo que Lundborg define como síndrome compartimental en miniatura (MCS)[17-19]. Entre los mediadores mastocitarios implicados en la génesis del dolor crónico, el factor de crecimiento nervioso (NGF) parece ser el más importante por su capacidad de alterar las propiedades de excitabilidad de la neurona y de contribuir de ese modo al desarrollo de los fenómenos de alodinia e hiperalgesia[20]. En los tejidos periféricos el mastocito sintetiza, almacena y libera el NGF[21], provocando –en caso de que los mecanismos de segregación no estén

regulados– hiperalgesia y alodinia; y ello, primero a través de un aumento de la síntesis de los neurotransmisores como sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y más tarde a través de la arborización excesiva de las terminaciones nerviosas sensoriales y simpáticas que se desarrolla cuando se mantienen niveles alterados de NGF en los puntos de lesión[22]. No obstante, el efecto de la PEA no se limita al sistema nervioso periférico; en efecto, recientemente se ha demostrado que la molécula es capaz de reducir la inflamación y el sufrimiento tisular derivados del daño compresivo espinal[23] y de ejercer una acción neuroprotectora en modelos experimentales de esclerosis múltiple[24-26] y de ictus[27].

Las numerosas evidencias experimentales que demuestran la eficacia de la PEA para reducir los procesos inflamatorios agudos y la hipersensibilidad neuronal que se desarrolla a consecuencia de daño neuropático[11,14,28,29] sugieren el empleo de la molécula en el tratamiento del dolor neuropático en la práctica clínica. En consideración, por lo tanto, de la capacidad de la molécula de normalizar la actividad de los mastocitos activados, así como de la evidencia de que la excesiva activación de estas células desempeña una función fundamental en el desarrollo del dolor crónico[17-19], se ha querido verificar la eficacia clínica de la PEA en el tratamiento del dolor neuropático crónico. El presente estudio, multicéntrico, se ha efectuado con el objetivo de evaluar, tanto la eficacia de Normast® para reducir la intensidad del dolor y el compromiso de las funciones motoras como su tolerabilidad en pacientes afectados por lumbociatalgias por compresión radicular y discopatías.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se seleccionó a 636 pacientes (336 hombres y 300 mujeres) afectados por lumbociatalgia debida a compresión radicular y/o troncal del nervio ciático o a discopatía en nueve divisiones hospitalarias y universitarias que operaban en varias regiones italianas. Los pacientes reclutados se escogieron entre aquellos que se presentaban en el ambulatorio de la división por lumbociatalgias de tipo compresivo, en fase tanto aguda como crónica, diagnosticada mediante un exhaustivo examen clínico y, en caso necesario, también instrumental, y que respondían a criterios concretos de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Edad comprendida entre 18-75 años; cómputo de la intensidad del dolor obtenido mediante EVA equivalente a un valor igual o superior a 5.

Criterios de exclusión

Pacientes cuyo diagnóstico de lumbociatalgia no era confirmado en el examen clínico basal; estado de gestación comprobado o presunto; tratamientos concomitantes potencialmente tóxicos para el sistema nervioso periférico; presencia de estados patológicos que pudieran interferir con la evaluación de los efectos del tratamiento en estudio (osteoporosis vertebral, pancreatitis, úlcera péptica, colitis ulcerosa, diverticulitis, aneurisma aórtico abdominal, grave dismenorrea, endometriosis, prolapso uterino, retroversión uterina, prostatitis; neuropatía diabética, urémica, alcohólica o tóxica; trastornos psiquiátricos; graves disfunciones hepáticas o renales).

Además, se excluyó del estudio a los pacientes que habían participado en otros estudios clínicos en el transcurso de las últimas 4 semanas anteriores a la inclusión en el presente estudio y a aquellos que, a juicio del experimentador, no demostraban un cumplimiento fiable.

De acuerdo con la declaración de Helsinki y con la normativa sobre la buena práctica clínica, el objetivo del estudio se explicó a cada paciente, el cual firmó el acuerdo informado escrito para la participación en el estudio.

Diseño del estudio

El estudio multicéntrico se llevó a cabo siguiendo un diseño en doble ciego, aleatorizado, controlado, dos dosis de Normast® frente a placebo. A los pacientes elegidos para el estudio se les asignó, en función de la secuencia aleatorizada generada por el ordenador, a los tres grupos de tratamiento previstos por el protocolo. A todos los pacientes se les permitió continuar con los tratamientos habituales para las enfermedades concomitantes admitidas.

Tratamientos y dosis

Normast® y placebo se administraron por vía oral durante 21 días. El primer grupo recibió dos comprimidos de placebo al día durante 21 días; el segundo grupo recibió un comprimido de Normast® 300 mg + un comprimido de placebo al día durante 21 días

Tabla 1. Evaluaciones efectuadas en el momento del reclutamiento (basal) y en los sucesivos controles

Tiempos de control	Examen clínico	Análisis de laboratorio	EVA	RDQ	Evaluación subjetiva eficacia	Cumplimiento	Tolerabilidad y seguridad
T0 (basal)	X	X	X	X			
T7			X	X		X	X
T14			X	X		X	X
T21 fin tratamiento	X	X	X	X	X	X	X

EVA: escala visual analógica; RDQ: cuestionario de discapacidad de Roland-Morris.

(300 mg/día de Normast®), mientras que el tercer grupo recibió dos comprimidos de Normast® 300 mg al día durante 21 días (600 mg/día de Normast®). El intervalo entre los dos comprimidos diarios fue de 12 h.

Los comprimidos y los envases externos de Normast® y de placebo eran indiferenciables, y la correspondencia entre el tipo de tratamiento y el grupo respectivo no se le dio a conocer al experimentador hasta después de efectuar la valoración estadística de los datos obtenidos al final del estudio.

Valoraciones

La tabla 1 resume todas las valoraciones a que se sometió a los pacientes durante todo el periodo del estudio. En el momento del reclutamiento (T0), se sometió a todos los pacientes a un exhaustivo examen clínico y anamnésico, y a análisis de laboratorio (hematológicos, hematoquímicos y urinarios). En caso necesario se efectuaron exámenes instrumentales para confirmar el diagnóstico clínico. Siempre en el basal, antes del inicio del tratamiento, se evaluó la intensidad del dolor mediante EVA[30] y la calidad de vida utilizando el RDQ[30]. En los controles sucesivos, después de 7 y 14 días (respectivamente, T7 y T14), además del dolor (EVA) y la calidad de vida (RDQ), fueron evaluados el cumplimiento del paciente y la tolerabilidad y seguridad del tratamiento administrado. En el control final (T21), se sometió nuevamente a todos los pacientes al examen clínico, a los análisis de laboratorio, a la evaluación del dolor (EVA) y de la calidad de vida (RDQ) y al control del cumplimiento, la tolerabilidad y la seguridad. Además, al término del periodo de tratamiento se pidió a todos los pacientes que diesen una opinión subjetiva acerca de la eficacia del mismo. Se le solicitó al médico la misma opinión por separado.

Tanto la EVA como el RDQ fueron suministrados al paciente siempre por el mismo experimentador en la admisión en el estudio y en los controles sucesivos; la opinión subjetiva final sobre la eficacia del tratamiento fue facilitada por separado tanto por el paciente como por el experimentador.

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Escala visual analógica

La entidad del dolor se evaluó mediante la EVA. Se trata de una escala muy sencilla pero útil para monitorizar la intensidad y evolución del dolor a lo largo del tiempo; está representada por una línea de 10 cm de longitud que indica en un extremo la ausencia del dolor y en el otro el peor dolor imaginable. Se le pide al paciente que trace en la línea una señal que indique el nivel del dolor experimentado. La distancia medida en milímetros, partiendo del extremo que indica la ausencia de dolor, representa la magnitud cuantificada del dolor.

Cuestionario de discapacidad de Roland-Morris

Es un cuestionario desarrollado para medir cuantitativamente, y con la mayor objetividad posible, hasta qué punto puede influir el dolor en el deterioro de los aspectos cotidianos de la vida del paciente que sufre lumbociatalgia por compresión radicular. Este instrumento permite cuantificar la discapacidad acusada por el paciente por compromiso de las prestaciones funcionales de la región corporal afectada por la sintomatología dolorosa y, por lo tanto, evaluar la calidad de vida del mismo.

Evaluación subjetiva de la eficacia

Evaluación efectuada usando una escala no paramétrica con un cómputo de 1-4, en la cual el valor máximo indicaba una eficacia excelente y los demás valores indicaban buena, regular y ninguna eficacia.

Valoración de la tolerabilidad y de la seguridad

La seguridad se evaluó en función de las indicaciones de acontecimientos adversos que se manifestaron en el transcurso del estudio. La tolerabilidad se

Tabla 2. Características demográficas de los pacientes elegidos

	Total	Tratamientos		
		Placebo	Normast®	
			300 mg/día	600 mg/día
N.º pacientes	636	209	212	215
Edad (años) media ± DS	42,8 (11,2)	43,6 (11,5)	42 (10,7)	43 (11,4)
Hombres, n.º (%)	336 (52,8)	106 (50,7)	114 (53,8)	116 (54,0)
Mujeres, n.º (%)	300 (47,2)	103 (49,3)	98 (46,2)	99 (46,0)
Peso (kg) media ± DS	69,7 (12,4)	69,9 (11,8)	69,2 (12,0)	70 (13,4)
Pacientes obesos, n.º (%)	89 (14,6)	33 (16,4)	25 (12,3)	31 (15,0)
Altura cm media ± DS	168,7 (8,7)	167,7 (8,7)	168,8 (8,7)	169,5 (8,6)
Diagnóstico específico	***N.º pacientes***	***N.º pacientes***	***N.º pacientes***	***N.º pacientes***
Ciática monolateral con lumbago	210	71	72	67
Disco intervertebral herniado	202	65	69	68
Lumbago, ciática, dolor en el muslo	55	20	18	17
Discopatía	48	14	18	16
Radiculopatía	12	3	2	7
Ciática bilateral con lumbago	21	8	8	5
Ciática (mono o bilateral)	37	14	18	16
Raquialgia	41	11	15	15
Espondilolistesis	10	3	0	7

evaluó en función de un completo y exhaustivo examen clínico objetivo (ganglios linfáticos, mama, tórax, abdomen, sistema locomotor, sistema nervioso) y de análisis hematológicos, hematoquímicos y de orina, efectuados respectivamente en el basal y al término del periodo de tratamiento.

Análisis estadístico

Las diferencias de los cómputos atribuidos a la EVA y al RDQ se estimaron con el análisis ANOVA, utilizando en caso necesario el *intention to treat analysis* para compensar los datos que faltan con los disponibles en el último control efectuado. La comparación múltiple entre grupos se efectuó mediante el test de Scheffé. El test de χ^2 se utilizó para analizar los resultados de la evaluación subjetiva final sobre la eficacia del tratamiento (efectuada tanto por el experimentador como por el paciente). Se eligió el valor de $p < 0,05$ como nivel de significatividad estadística.

RESULTADOS

En el estudio multicéntrico participaron 636 pacientes con diagnóstico confirmado de lumbociatalgia por compresión radicular o por discopatía, de los cuales 336 eran hombres (52,8%) y 300 mujeres (47,2%), de edad comprendida entre 19-72 años (media 42,8 ± 11,2 años). Las características demográficas de los 636 pacientes elegidos para el estudio se incluyen en la tabla 2.

Los tres grupos de tratamiento resultan homogéneos en cuanto a edad, sexo, altura, peso y diagnóstico.

La tabla 3 refleja el número de pacientes por cada grupo en los diversos controles.

En el transcurso del estudio se produjeron 17 abandonos entre los 636 pacientes participantes, 12 correspondientes al grupo tratado con placebo, cuatro al grupo que recibió 300 mg/día de Normast®, y sólo uno al que recibió 600 mg/día de Normast®.

Dos pacientes (uno asignado al grupo tratado con placebo y el otro asignado al grupo 300 mg/día de Normast®) salieron del estudio justo después de la visita basal porque optaron por la intervención quirúrgica. Un paciente perteneciente al grupo 300 mg/día de Normast® no se presentó al primer control (7.º día), y 14 pacientes (11 pertenecientes al grupo tratado con placebo, dos pertenecientes al grupo que recibió 300 mg/día de Normast® y uno del grupo 600 mg/día de Normast®) abandonaron el estudio entre los días 7-21 de tratamiento. La ausencia de eficacia fue la causa más frecuente de abandono.

Tabla 3. Pacientes que completaron el estudio y abandonos en los diversos controles

	Placebo		Normast® 300 mg/día		Normast® 600 mg/día	
Control	**N.º**	**A**	**N.º**	**A**	**N.º**	**A**
T0 (basal)	209	1	212	1	215	
T7	208		210	1	215	
T14	203	5	209	1		
T21	197	6	208	1	214	1
Total	197	12	208	4	214	1

A: abandonos

Eficacia

Los resultados obtenidos por la evaluación de la EVA y del RDQ se reflejan en la tabla 4. En el basal los tres grupos de pacientes eran homogéneos, tanto por la intensidad del dolor acusado (EVA: media de los cómputos en cada grupo > 6) como por el grado de deterioro de la calidad de vida (RDQ: media de los cómputos en cada grupo ~ 12). Al final del periodo de tratamiento la reducción del dolor resulta significativamente distinta entre los tres grupos (ANOVA; $p < 0,001$), y de la comparación entre los grupos se deduce que la dosis diaria de 600 mg es significativamente más eficaz que la dosis de 300 mg/día (test de Scheffé; $p < 0,05$); ambas dosificaciones de Normast® son significativamente más eficaces que el placebo (test de Scheffé; $p < 0,05$).

La calidad de vida, evaluada mediante RDQ, como la intensidad del dolor, mejora al término del periodo de tratamiento respecto al basal en todos los grupos, con una diferencia estadísticamente significativa entre grupos (ANOVA; $p < 0,001$): la mejoría es mucho más elevada en el grupo tratado con 600 mg de Normast®. Resulta evidente que la mejoría obtenida tanto con 600 como con 300 mg de Normast® es superior al placebo de forma estadísticamente significativa (test de Scheffé; $p < 0,05$).

La evaluación subjetiva sobre la eficacia proporcionada por el paciente al final del estudio reveló que el 51% de los pacientes tratados con 600 mg/día de Normast® juzgó «excelente» el resultado del tratamiento.

El 58% de los pacientes pertenecientes al grupo al que se administraron 300 mg/día de Normast® declaró haber obtenido una eficacia regular del tratamiento, mientras que el 70% de los pacientes del grupo placebo dio una opinión de completa ineficacia del tratamiento (Fig. 1 A). La evaluación subjetiva de la eficacia efectuada por el experimentador proporcionó resultados equivalentes a los de los pacientes (Fig. 1 B). La valoración estadística de estos datos demostró una correspondencia estadísticamente significativa entre dosis (0, 300, 600 mg/día) y respuesta de eficacia ($p < 0,001$) en ambas opiniones.

Tolerabilidad y seguridad

Los resultados relativos a los análisis de sangre y de orina no revelaron alteraciones que pudiesen relacionarse con la toma de Normast®. La valoración clínica efectuada al final del tratamiento no mostró diferencias entre los grupos para los parámetros tomados en consideración, a excepción de los relacionados con la enfermedad. En efecto, parámetros del aparato locomotor como dolor óseo, mialgia, artralgia, limitación funcional, y aspectos neurológicos, como la habilidad al caminar, permanecer erguido, motilidad, tono muscular, fuerza muscular, reflejos y sensibilidad, demostraron significativas diferencias entre grupos, y en todos los casos el tratamiento con Normast® se asoció con la mejoría en un considerable número de pacientes. En el transcurso del estudio nunca se refirieron acontecimientos adversos.

Tabla 4. Valores medios de los cómputos ± DS obtenidos de la EVA y del RDQ en T0 y T21

	Placebo	Normast®		Anova p	Scheffé p
		300 mg/día	600 mg/día		
Pacientes n.º*	208	210	215		
EVA					
T0	6,6 (1,7)	6,5 (1,9)	7,1 (1,8)		
T21	4,6 (1,7)	3,6 (1,8)	2,1 (1,7)		
Delta	2,0 (1,9)	2,9 (2,3)	5,0 (2,5)	< 0,001	< 0,05†
RDQ					
Día 0	11,9 (3,8)	11,7 (4,0)	12,7 (4,1)		
Día 21	8,9 (3,2)	6,7 (3,5)	3,5 (2,7)		
Delta	3,0 (3,4)	5,0 (3,3)	9,2 (4,2)	< 0,001	< 0,05†

*El número total de pacientes que completaron el estudio fue, respectivamente, de 197, 208 y 214. †Comparación entre grupos.

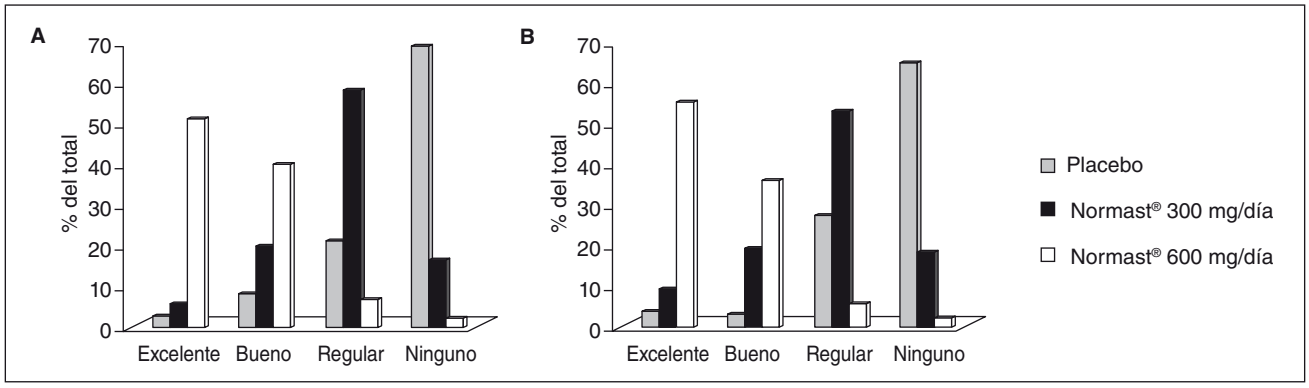

Figura 1. Evaluación subjetiva del paciente **(A)** y del experimentador **(B)** sobre la eficacia de los tratamientos. La evaluación se efectuó en el T21. Los valores se expresan en porcentaje respecto al total de los individuos (%). La correspondencia entre dosis y respuesta de eficacia es estadísticamente significativa (χ^2; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES

La administración de Normast® durante 21 días a pacientes adultos afectados por lumbociatalgia de origen compresivo y por discopatía indujo una mejoría, respecto al placebo, de la sintomatología dolorosa vinculada a la compresión de las raíces de los nervios lumbares y sacrales, induciendo una consiguiente y consistente reanudación de las actividades cotidianas de los pacientes. La valoración estadística demostró, además, que los efectos de Normast® en la atenuación del dolor y en la mejora de la calidad de vida resultan dependientes de la dosis. Normast®, tanto en la dosis de 300 como en la de 600 mg/día, demostró una óptima tolerabilidad y no indujo ningún acontecimiento adverso ni modificó de forma clínicamente relevante los exámenes clínicos y de laboratorio efectuados.

Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la dificultad para obtener una atenuación del dolor neuropático crónico con los tratamientos estándar; en efecto, considerando que todos los pacientes recibían al mismo tiempo tratamientos estándar, en los pacientes del grupo placebo al final del periodo de observación se observó una media de los cómputos relativos a la EVA y al RDQ de 4,6 y 8,9, respectivamente, que indicaban la persistencia de la sintomatología dolorosa y del consiguiente malestar. Es, por lo tanto, de gran interés observar que la administración de Normast®, a la dosis de 600 mg/día, reduce de forma considerable los cómputos medios de EVA y RDQ hasta un valor de 2,1 y 3,5, respectivamente; dichos valores atestiguan la clara mejoría de la sintomatología clínica y de la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de la existencia de diversos fármacos aprobados o en desarrollo para el tratamiento del dolor, la gestión del dolor crónico sigue siendo problemática, ya que, a menudo, a la inadecuada resolución de la sintomatología clínica se asocian efectos indeseados inducidos por muchas moléculas con efectos analgésicos. Por estas razones, un aspecto relevante del efecto clínico de Normast® consiste en que su toma, tanto en éste como en otros estudios clínicos[31,32], no se asocia con ningún efecto indeseado. Por otra parte, la PEA es una sustancia producida normalmente por el organismo humano y, a diferencia de otras N-acetiletanolamidas como los endocannabinoides, no es capaz de activar directamente el receptor CB1, receptor asociado con los efectos psicótropos de los cannabinoides[9].

Las evidencias del presente estudio representan una relevante confirmación de los resultados de los numerosos trabajos experimentales que prueban la eficacia de la PEA para antagonizar procesos inflamatorios crónicos[7,8,10,11]. Dicha actividad es atribuible al llamado «efecto ALIA», es decir, a la capacidad de la PEA de controlar la hiperactividad de los mastocitos, fenómeno responsable del inicio y de la amplificación y mantenimiento de los procesos inflamatorios y dolorosos, aunque sin interferir con el tono fisiológico de desgranulación de estas importantes células. Los resultados obtenidos inducen, además, a considerar con atención que la PEA puede ejercitar una acción también a nivel espinal. En efecto, se ha demostrado que las lesiones traumáticas y/o compresivas del nervio periférico van acompañadas de diversas alteraciones a nivel de la médula espinal. En particular, después de un daño del nervio ciático, se ha observado una activación de las células gliales[33], células importantes para los procesos de reparación del sistema nervioso, y de por sí capaces de producir

PEA (como los mastocitos a nivel periférico). En un reciente trabajo[11], se ha demostrado que la capacidad de la PEA de reducir la alodinia y la hiperalgesia inducidas por daño neuropático se asocia con una normalización de los niveles de diversas neurotrofinas, entre ellas el NGF, no solamente en el nervio dañado sino también en la médula espinal. Puesto que el NGF medular no es de origen periférico, el efecto observado indica que la PEA ha actuado verosímilmente en células del SNC. Por otra parte, se han observado efectos neuroprotectores de la PEA derivados de fenómenos de neuroinflamación en el modelo de daño de la médula espinal[23], en el modelo experimental de esclerosis múltiple experimental[26] y de ictus[27].

En conclusión, los resultados obtenidos demuestran que la PEA, principio activo de Normast®, es una molécula eficaz en el tratamiento del dolor neuropático crónico y en las alteraciones de la funcionalidad de las fibras nerviosas periféricas derivadas de discopatías y fenómenos de compresión radicular y/o troncal del nervio. Además, la eficacia de la molécula no se asocia con efectos secundarios indeseados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhukov OD. Distribution of N-([1-14C]-palmitoyl) ethanolamide in rat tissues. Ukr Biokhim Zh. 1999;71(4):124-5.
2. Epps DE, Schmid PC, Natarajan V, Schimid HHO. N-acylethanolamine accumulation in infracted myocardium. Biochem Biophys Res Commun. 1979;90:628-33.
3. Schmid PC, Krebsbach RJ, Perry SR, Dettmer TM, Maasson JL, Schid HHO. Occurrence and postmortem generation of anandamide and other long-chain N-acylethanolamines in mammalian brain. FEBS Lett. 1995;375:117-220.
4. Kondo S, Sugiura T, Kodaka T, Kudo N, Waku K, Tokumura A. Accumulation of various N-acylethanolamines including N-arachidonoylethanolamine (anandamine) in cadmium chloride-administrated rat testis. Arch Blochem Biophys. 1998;354:303-10.
5. Hansen HS, Moesgaard B, Hensen HH. N-acylethanolamines and precursor phospholipids relation to cell injury. Chem Phys Lipids. 2000;108:135-50.
6. Petrosino S, Palazzo E, De Novellis V, et al. Changes in spinal and supraspinal endocannabinoid levels in neuropathic rats. Neuropharmacology. 2007;52:415-22.
7. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. Nature (London). 1998;394: 227-81.
8. Calignano A, La Rana G, Piomelli D. Antinociceptive activity of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide. Eur J Pharmacol. 2001;419:191-8.
9. Lambert DM, Vandevoorde S, Jonsson KO, Fowler CJ. The palmitoylethanolamide family: a new class of anti-inflammatory agents? Curr Med Chem. 2002;9:663-74.
10. Helyes Z, Németh J, Thán M, Bölcskei K, Pintér E, Szolcsányi 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.
11. Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G. The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hiperalgesic affects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB (1), TRPV1 and PPAR gamma receptors and neurotrophic factors. Pain. 2008;139:541-50.
12. Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. Agents Actions. 1993;39 Spec No: 145-7.
13. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92(6):3376-80.
14. De Filippis D, D'Amico A, Iuvone T. Cannabinomimetic control of mast cell mediator release: new perspective in chronic inflammation. J Neuroendocrinol. 2008;20 Suppl 1:20-5.
15. Kinet JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. Immunol Rev. 2007;217:5-7.
16. Olsson Y. Mast cells in the nervous system. Int Rev Cytol. 1968; 24:27-70.
17. Lundborg G, Myers R, Powell H. Nerve compression injury and increased endoneural fluid pressure: a "miniature compartment syndrome". J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1983;46(12):1119-24.
18. Lundborg G. Intraneural microcirculation. Orthop Clin North Am. 1988;19(1):1-12.
19. Powell HC, Costello ML, Myers RR. Galactose neuropathy. Permeability studies, mechanism of edema, and mast cell abnormalities. Acta Neuropathol. 1981;55(2):89-95.
20. Nicol GD, Vasko MR. Unravelling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? Mol Interv. 2007;7(1):26-41.
21. Leon A, Buriani A, Dal Toso R, Romanello S, Aloe L, Levi-Montalcini R. Mast cells synthesize, store and release nerve growth factor. Proc Nat Acad Sci USA. 1994;91(9):3739-43.
22. Carlson SL, Johnson S, Parrish ME, Cass WA. Development of immune hyperinnervation in NGF-transgenic mice. Exp Neurol. 1998; 149(1):209-20.
23. Genovese T, Esposito E, Mazzon E, et al. Effects of palmitoylethanolamide on signaling pathways implicated in the development of spinal cord injury. J Pharmacol Exp Ther. 2008;326(1):12-23.
24. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. Nature. 2000;404(6773):84-7.
25. Baker D, Pryce G, Croxford JL, et al. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. FASE J. 2001;15:300-2.
26. Loria F, Petrosino S, Mestre L, et al. Study of the regulation of the endocannabinoid system in a virus model of multiple sclerosis reveals a therapeutic effect of palmitoylethanolamide. Eur J Neurosci. 2008; 28(4):633-41.
27. Schomacher M, Müller HD, Schwab S, Sommer C, Schäbitz WR. Endocannabinoids mediate neuroprotection after transient focal cerebral ischemia. Brain Res. 2008. Epub ahead of print.
28. Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2 hydroxyethyl) hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by downmodulating mast cell activation. Eur J Pharmacol. 1996;300(3):227-36.
29. 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.
30. Knavel EM, Thielen KR, Kallmes DF. Vertebroplasty for the treatment of traumatic nonosteoporotic compression fractures. AJNR Am J Neuroradiol. 2008. Epub ahead of print.
31. Conigliaro R, Drago V, Foster PS. Use of the palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist (CTS) [manoscritto in preparazione].
32. Paganelli A, Murina F, Radici G. L'utilizzo di un preparato a base della vulvodinia localizzata (vestibulodinia): studio pilota. Atti della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia, 48º edizione; 2007; Napoli.
33. Jergová S, Cízková D. Microglial activation in different models of peripheral nerve of the rat. J Mol Histol. 2007;38(3):245-51.
34. Galli SJ, Grimbaldeston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well positive, regulators of immunity. Nat Rev Immunol. 2008;8(6):478-86.
35. Horvath G, Kekesi G, Nagy E, Benedek G. The role of TRPV1 receptors in the antinociceptive effect of anandamide at spinal level. Pain. 2008;134:277-84.
36. Pryce G, Baker D. Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. Br J Pharmacol. 2007;150(4):519-25.
37. Rudick CN, Bryce PJ, Guichelaar LA, Berry RE, Klumpp DJ. Mast cell-derived histamine mediates cystitis pain. PLoS ONE. 2008; 3(5):2096.
38. Theoharides TC, Kempuraj D, Iliopoulou BP. Mast cells, T cells an inhibition by luteolin: implications for the pathogenesis and treatment of multiple sclerosis. Adv Exp Med Biol. 2007;601:423-30.