

REVISIÓN SISTEMÁTICA

## Systematic review of neuroprotective actions of the ECP in the HT-22 neuronal line subjected to hypoxia and reoxygenation

### Revisión sistemática de acciones neuroprotectoras del PEA en línea neuronal HT-22 sometida a Hipoxia y reoxigenación

Isabela Petrone Arifa<sup>1</sup>  , Lucas Daniel Udovin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

**Citar como:** Petrone Arifa I, Udovin LD. Systematic review of neuroprotective actions of the ECP in the HT-22 neuronal line subjected to hypoxia and reoxygenation. Rehabilitation and Sports Medicine. 2026; 6:15. <https://doi.org/10.56294/ri202615>

Enviado: 06-01-2025

Revisado: 13-05-2025

Aceptado: 06-08-2025

Publicado: 01-01-2026

Editor: PhD. Nicola Luigi Bragazzi 

Autor para la correspondencia: Isabela Petrone Arifa 

#### ABSTRACT

**Introduction:** palmitoylethanolamide (PEA) is an endogenous fatty acid amide that has recognized anti-inflammatory and analgesic actions. Given that inflammation, excitotoxicity, oxidation damage, and microvascular and blood-brain barrier dysfunction are neurodegenerative processes typical of cognitive impairment in diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, it is considered possible that treatments with supplemental PEA can alleviate chronic pain and protect against neuronal damage. to the patient. The objective is to analyze neurodegenerative and anti-inflammatory protective actions of Palmitoylethanolamide (PEA) in murine hippocampal neuronal cell line HT-22 subjected to hypoxia and reoxygenation to apply in patients diagnosed with neurodegenerative diseases.

**Method:** the methodology applied was a systematic review of the literature, and the material used was 12 studies according to inclusion criteria.

**Results:** murine model and in patients focused on Alzheimer's and Parkinson's, being the effective treatment of PEA with antioxidant supplements, frequent protective action at the hippocampal level and modulation of cytokine and proteins in addition to a decrease in acetylcholine (ACh). Other neurodegenerative diseases may benefit from PEA with further specific investigations (in murine model or patients).

**Conclusions:** intracellular signaling under PEA and investigation into other neurodegenerative diseases should be further explored.

**Keywords:** Ethanolamides/Therapeutic Use; Neurodegenerative Diseases/Drug Therapy; Hippocampus/Drug Effects; Alzheimer's/Diagnosis; Parkinson's/Diagnosis.

#### RESUMEN

**Introducción:** la palmitoiletanolamida (PEA) es una amida de ácido graso endógena que posee acciones antiinflamatorias y analgésicas reconocidas. Dado que la inflamación, la excitotoxicidad, daño en la oxidación y disfunción microvascular y de barrera hematoencefálica son procesos neurodegenerativos propios del detrimento cognitivo en enfermedades como Alzheimer y Parkinson, se considera posible que tratamientos con PEA suplementario puede aliviar dolor crónico y proteger del daño neuronal al paciente. Se plantea como objetivo analizar acciones de protección neurodegenerativas y antiinflamatorias de la Palmitoiletanolamida (PEA) en línea celular neuronal hipocampal murina HT-22 sometida a hipoxia y reoxigenación para aplicar en pacientes con diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas.

**Método:** la metodología aplicada fue una revisión sistemática de la literatura, y el material utilizado fueron 12 estudios acorde a criterios de inclusión.

**Resultados:** modelo murino y en pacientes enfocados en Alzheimer y Parkinson, siendo el tratamiento efectivo del PEA con complementos antioxidantes, acción frecuente de protección a nivel hipocampal y modulación de citocina y proteínas además de disminución de acetilcolina (ACh). Otras enfermedades neurodegenerativas pueden beneficiarse del PEA con mayores indagaciones específicas (en modelo murino o pacientes).

**Conclusiones:** debe profundizarse en señalización intracelular bajo PEA e indagación en otras enfermedades neurodegenerativas.

**Palabras clave:** Etanolamidas/Uso Terapéutico; Enfermedades Neurodegenerativas/Terapia de Drogas; Hipocampo/Efectos de Drogas; Alzheimer/Diagnóstico; Parkinson/Diagnóstico.

## INTRODUCCIÓN

La palmitoiletanolamida (PEA) es una amida de ácido graso endógena y que posee acciones antiinflamatorias y analgésicas reconocidas. Esta sustancia generada naturalmente, resulta de una síntesis de enzimas cuyo objetivo es la homeostasis metabólica.<sup>(1)</sup> De esta manera se considera que este lípido presenta posibles efectos beneficiosos en el tratamiento del declive cognitivo de algunas enfermedades.

El detrimento cognitivo se asocia a procesos neurodegenerativos que involucran la excitotoxicidad, la inflamación, daño en la oxidación y la disfunción microvascular y disfunción de la barrera hematoencefálica<sup>(2)</sup> por lo cual, las acciones antiinflamatorias de la PEA resultan de interés, considerando que su posible suplemento es un tratamiento alternativo, no sólo para lidiar con dolor crónico sino también para proteger o prevenir incremento en el daño neuronal, restaurar el balance del propio organismo y contrastar con los mecanismos patofisiológicos de la neurodegeneración.<sup>(3)</sup>

Acorde a lo indicado, la sintomatología de enfermedades como Alzheimer, Parkinson y trastornos neurodegenerativos semejantes pueden ser tratadas con la amida y prevenir el incremento acelerado de su prevalencia, ya que según estudios de dichos trastornos se indica el doble de casos entre el período de 1990 al año 2016, proyectando una casuística de 100 millones de pacientes con estas enfermedades para el año 2050.<sup>(4)</sup>

Sin embargo, los efectos de la PEA como agente neuroprotector sobre la línea celular hipocampal murina HT-22 sometida a hipoxia y reoxigenación no ha sido profundizada particularmente. Esto se debe a que, en la mayoría de los estudios, el foco de investigación se orienta a las acciones antiinflamatorias y analgésicas de manera tal que los casos estudiados implican muestras de pacientes con dolencias crónicas como el dolor de ciática.<sup>(5,6)</sup>

Por su parte, la acción neuroprotectora de la PEA se puede evidenciar precisamente en el hipocampo, y generar consecuencias regenerativas desde los efectos antiinflamatorios iniciales, ya que los procesos inflamatorios que se prolongan durante cierto tiempo desembocan en neurodegeneración.<sup>(7,8)</sup>

En la actualidad no se conocen tratamientos que contrarreste el daño neurodegenerativo o que retrase el progreso de estos desórdenes, por lo que recurrir a una indagación sobre las acciones del PEA en su función antiinflamatoria puede resultar en precisiones sobre el tipo de protección neuronal hipocampal derivada de ésta. También puede prevenir detrimento cognitivo grave, pues efectos semejantes se han encontrado en otros endocannabinoides como el PEA, por ejemplo, la anandamida (AEA) y la oleoiletanolamida (OEA).<sup>(9,10)</sup>

## Justificación

Las enfermedades neurodegenerativas como la demencia, el Alzheimer y el Parkinson refieren a más de 46,8 millones de habitantes en el mundo, según datos del año 2015, por lo que su proyección de prevalencia asciende a 131,5 millones hasta el año 2050. Con este pronóstico resulta de relevancia profundizar sobre acciones favorables neuroprotectores del PEA debido a la ausencia actual de tratamiento terapéutico, pretendiendo así, precisar que los efectos de su suplemento en pacientes diagnosticados con estas enfermedades pueden revertir el daño neurológico o bien prevenir su cronicidad, a través de la acción en la línea celular neuronal hipocampal murina HT-22.

Los resultados de esta revisión pueden ser relevantes para la población de pacientes debido a que permitiría encontrar sustentos teórico-prácticos para futuros tratamientos directos de tipo medicinal o no, mejorando de forma inmediata su calidad de vida. A su vez impactaría en la cantidad de casos atendidos en los servicios de salud, evitando la saturación. De esta manera, la revisión refuerza la exposición académica de los resultados de estudios en pacientes, para informar a la comunidad y generar aportes científicos sobre la necesidad de indagar ante la escasa data obtenida del tema específico.

## Pregunta de Investigación

¿En pacientes diagnosticados con enfermedades neurodegenerativas, la implementación de PEA como agente neuroprotector, con respecto a hipoxia y reoxigenación aplicada a línea celular neuronal hipocampal murina

HT-22 puede disminuir y/o evitar procesos neurodegenerativos e inflamatorios?

P- Población en estudio: pacientes diagnosticados con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson.

I- Intervención: implementación de palmitoiletanolamida (PEA) como agente neuroprotector.

C- Grupo comparador: metodología de hipoxia y reoxigenación de línea celular neuronal hipocampal murina HT-22.

O- Resultados: procesos neurodegenerativos, inflamatorios.

### Hipótesis

La Palmitoiletanolamida (PEA) en línea celular neuronal hipocampal murina HT-22 sometida a hipoxia y reoxigenación posee acciones de protección neurodegenerativas y antiinflamatorias para aplicar en pacientes con diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson.

### Objetivo General

Analizar acciones de protección neurodegenerativas y antiinflamatorias de la Palmitoiletanolamida (PEA) en línea celular neuronal hipocampal murina HT-22 sometida a hipoxia y reoxigenación para aplicar en pacientes con diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas.

### MÉTODO

El método utilizado para realizar esta investigación fue una revisión sistemática de la literatura. La revisión sistemática permite una investigación centrada en un problema bien definido, con el objetivo de identificar, seleccionar, evaluar y sintetizar los resultados relevantes encontrados. Además, las revisiones sistemáticas de la literatura siguen un riguroso proceso de construcción, lo que permite que sean reproducidas por otros investigadores.

Este estudio se propuso revisar sistemáticamente la literatura de los últimos diez años (2014 - 2024). Para lograr este propósito, se realizó una búsqueda de artículos científicos utilizando los descriptores: Palmitoiletanolamida, PEA, Efecto neuroprotector, Modelo murino hipocampal e Hipoxia y reoxigenación. Estos están disponibles en las bases de datos: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Google Scholar, Redalyc y LILACS. Inicialmente, fue hecha la selección de artículos por sus títulos y resúmenes. Se recogieron los estudios que contenían las palabras clave: Palmitoiletanolamida, efecto neuroprotector e Hipoxia y reoxigenación.

La selección de la base de datos se debió a que son fuentes seguras y más utilizadas para la investigación científica en el país. Fueron seleccionados un total de 12 artículos que estaban dentro de todos los criterios de inclusión. La revisión sistemática se realizará teniendo en cuenta estudios de cohortes tanto prospectivos como retrospectivos.

### Diseño del Estudio

Es una revisión sistemática de la bibliografía, retrospectiva, prospectiva y cualitativa. Sobre la revisión sistemática de la literatura se encuentra el informe, que recomienda los siguientes pasos: 1) Preparación de una pregunta problemática que saque conclusiones; 2) La forma de seleccionar las fuentes de estudios en la investigación; 3) Análisis del contenido de los artículos seleccionados por resúmenes y palabras clave; 4) Conferencia de información, de acuerdo con los objetivos propuestos; 5) Interpretación relativa de ejes temáticos relacionados con objetivos; 6) Actualización del tema, con el fin de aportar nuevas críticas\ sugerencias, contribuyendo así a estudios posteriores.<sup>(11)</sup>

Para seleccionar las obras utilizadas, se realizará la búsqueda de las palabras clave como técnica. Si aparecen en la búsqueda electrónica artículos repetitivos, se catalogarán una sola vez. Se elegirán los artículos y se aplicará el Método de Análisis de Contenido Temático para categorizar los trabajos y dar sentido a la muestra recogida. Se agrupará por similitud de los principales temas tratados dentro del tema principal propuesto.

El análisis de contenido es un proceso sistemático que utiliza la descripción del contenido y el mensaje para inferir los datos de conocimiento existentes en la literatura. Es por esta razón que, para cualquier autor, su intención es obtener indicadores que ayuden en la interpretación del conocimiento de los mensajes. Por lo tanto, el análisis de contenido es una técnica de análisis de comunicaciones.

En este trabajo inicialmente se considerará el análisis del contenido de los títulos y/o frases de los artículos. Los resúmenes y citas presentes en el texto también se tendrán en cuenta en el análisis. Como guías de la literatura, inicialmente se realizará una lectura inicial de los artículos, y posteriormente se realizará una lectura más cuidadosa, en la que sea posible una comprensión más precisa de la información.

### Población de estudio

Población de estudio conformada por pacientes hombres y mujeres con diagnóstico de enfermedad

neurodegenerativa de Alzheimer, Parkinson y trastornos semejantes con sintomatología de hipoxia y reoxigenación posterior en la línea HT22 del modelo murino.

**Criterios de Inclusión**

- Estudios clínicos de pacientes con diagnóstico de Alzheimer.
- Estudios clínicos de pacientes con diagnóstico de Parkinson.
- Estudios clínicos de pacientes con diagnósticos de trastornos neurodegenerativos diversos.
- Estudios clínicos de pacientes diagnosticados con enfermedades neurodegenerativas en tratamiento con endocannabinoides.
- Estudios experimentales en modelo murino (ratones) de la línea celular HT22.

**Criterios de Exclusión**

- Estudios clínicos de pacientes con diagnóstico de trastornos neurodegenerativo y psiquiátrico.
- Estudios clínicos en pacientes con adicción a sustancias psicoactivas.
- Estudios clínicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurodegenerativa y dolor crónico ciático.
- Estudios clínicos de pacientes diagnosticados con enfermedades neurológicas no asociadas o inespecíficos.

**Selección y Tamaño de la Muestra**

Por tratarse de un estudio de revisión sistemática de artículos ya publicados, no son realizadas selecciones y tamaños de muestras.

**Ámbito del estudio**

El ámbito del estudio será universitario visto que se trata de una revisión sistemática de la literatura.

Tabla 1. Descripción operacional de las variables

Variables	Definiciones	Tipo	Escala	Indicadores
Edad	Tiempo de vida medido en años.	Cuantitativa	Todas las edades	
Sexo	Características fenotípicas que posee la persona del estudio	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	
Acción neuroprotectora de pea	Consecuencias que protegen a sistemas neuronales de daños debido a la activación de la palmitoiletanolamida (pea)	Cualitativa nominal	Posee acción en línea celular neuronal hipocampal murina ht-22 sometida a hipoxia y reoxigenación No posee acción en dicha línea celular sometida a hipoxia y reoxigenación	Efectos asociados a regresión de daño cognitivo, preserva de memoria, habla, manifestaciones comportamentales preservadas en pacientes diagnosticados.
Enfermedad neurodegenerativa		Cualitativa nominal	Diagnóstico	Alteraciones clínicas Pruebas de evaluaciones diagnósticas

**Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos**

Serán utilizadas las herramientas electrónicas como el Microsoft Excel, para la recolección de los datos y creación de tablas y gráficos para representar los resultados de los artículos elegidos para esta investigación.

**Plan de Análisis de los Datos**

Los datos recolectados por medio de la evaluación de las variables observadas serán analizados y divulgados por medio de tablas y gráficos mediante la aplicación del programa estadísticos y cálculos de Microsoft Excel.

**Recursos necesarios**

Para la elaboración de este proyecto será necesaria:

- Computadora y conexión a internet para que pueda acceder a los bancos de datos.
- Además de eso es importante también materiales de papelería para que sean tomadas notas de los

tópicos y temas más importantes de los artículos.

- Software de Microsoft Excel o paquete estadístico semejante para confección de gráficos de resultado.
- Para la impresión del trabajo final será necesaria una impresora y el material para la encuadernación del trabajo.
- Por lo tanto, son indispensables recursos financieros.

Actividades	Inicio	Fin	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
1: planificación inicial	05/02/2024	28/02/2024		X				
2: estrategia de búsqueda bibliográfica	05/02/2024	28/03/2024		X	X			
3: extracción y análisis de datos	15/02/2024	03/04/2024		X	X			
4: redacción de la tesis	08/04/2024	01/06/2024				X	X	X
5: actualización y ajustes necesarios	05/02/2024	01/06/2024		X	X	X	X	X
6: conclusiones finales	14/02/2024	18/06/2024		X	X	X	X	X
7: pre entrega (protocolo)	03/04/2024	08/04/2024			X	X		
8: entrega de tesis	01/06/2024	19/06/2024						X

**RESULTADOS**

Los resultados obtenidos de la revisión sistemática se organizaron primeramente desde el aspecto sociodemográfico. El total de artículos recopilados relativos al tema, arrojó 22 resultados de los cuales fueron seleccionados 12 puesto que estos últimos refirieron a la mayoría o totalidad de criterios y se adecuaron a información necesaria para dar cuenta de los objetivos planteados. A su vez, respondieron a la especificidad de los términos de búsqueda con precisión.

De los 12 artículos totales, se dividieron en 2 grupos de investigaciones: primer grupo en pacientes humanos y segundo grupo en modelo murino o experimentación con ratas.

En cada aspecto analizado se disponen los resultados del primer grupo seguido de los resultados del segundo grupo, por lo que cada grupo se conformó por 6 estudios.

**Aspectos sociodemográficos de pacientes con diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas desde la revisión sistemática**

Los aspectos sociodemográficos recopilados de los estudios fueron edad y sexo de la muestra estudiada, tanto para investigación en humanos como para el modelo murino (ratas).

**Edad**

La edad de las muestras indagadas en los estudios demuestra resultados en el siguiente gráfico:



Figura 1. Edad de pacientes con enfermedades neurodegenerativas según estudios

Los estudios sobre la temática realizados en pacientes, denotaron ausencia de especificidad de la edad de la muestra en la mayoría de los artículos (5 estudios de 6 totales). Por su parte, el segundo grupo de estudios experimentales, realizado en modelo murino (ratas) arrojó los siguientes datos sobre la edad:

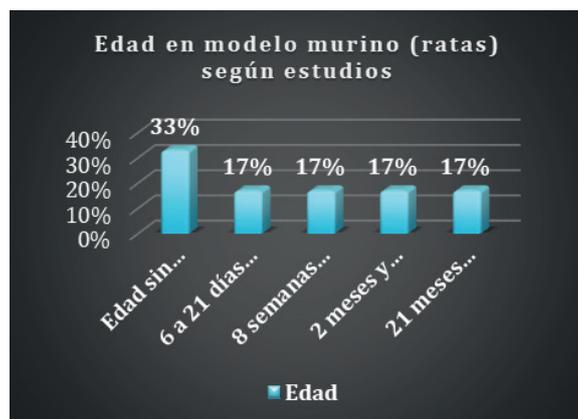


Figura 2. Edad de muestras en experimentación con ratas (modelo murino)

Se observa que 2 estudios no especificaron edad de las ratas usadas en el modelo de simulación, mientras que los 4 estudios restantes se basaron en edades variadas, siendo el modelo de menor edad dentro de la primera semana de nacimiento (6 días) y el de mayor edad el de 21 meses de nacimiento (casi 2 años).

### Sexo

El sexo de los pacientes o muestras del primer grupo de estudios (en humanos) expone lo siguiente:



Figura 3. Sexo de pacientes con enfermedades neurodegenerativas según estudios



Figura 4. Sexo en modelo murino (ratas) según estudios

En muestras en pacientes, los estudios manifestaron emplear muestras de ambos sexos (femenino y masculino) en 3 de 6 estudios totales, mientras que 2 no especificaron sexo de la muestra y sólo 1 indagó en paciente masculino. En cuanto al sexo de las ratas utilizadas en el modelo murino se obtuvieron resultados según los estudios sistematizados (figura 4).

Se muestra que 3 estudios implementaron sus experimentos en ratas masculinas mientras que las restantes 3 no detallaron sexo de las ratas.

**Tipo de enfermedad neurodegenerativa**

Sobre el tipo de enfermedades neurodegenerativas estudiadas, la revisión sistemática arrojó los siguientes resultados en el primer grupo (en humanos):

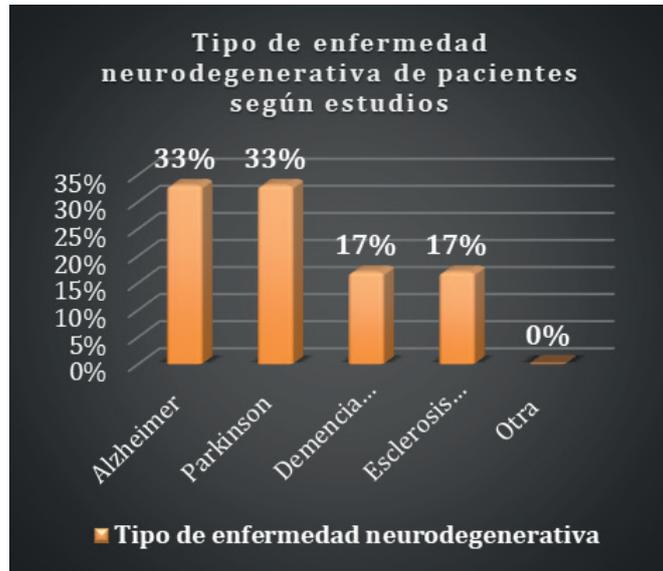


Figura 5. Tipo de enfermedad neurodegenerativa de pacientes según estudios

Los estudios en pacientes mostraron que tanto Alzheimer como Parkinson fueron enfermedades estudiadas por 2 investigaciones cada una, mientras que la Demencia Frontotemporal y la Esclerosis lateral amiotrófica fue indagada en 1 estudio cada una. En los estudios de modelo murino, la sistematización sobre enfermedades neurodegenerativas estudiadas indicó lo siguiente:

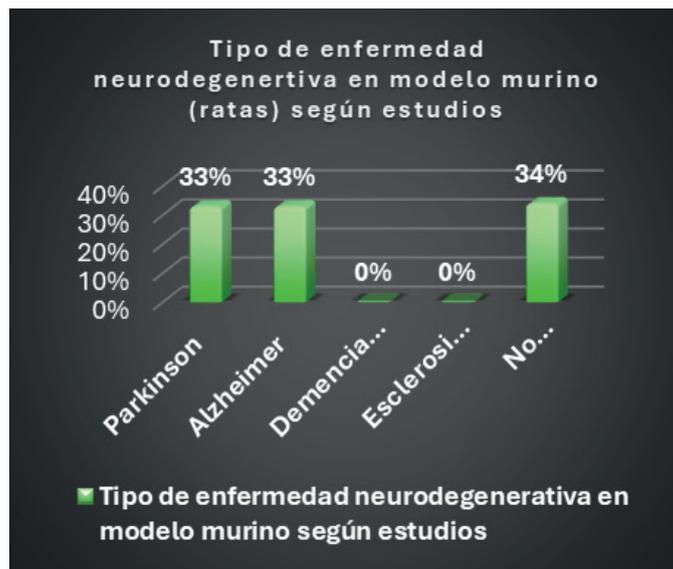


Figura 6. Tipo de enfermedad neurodegenerativa en modelo murino (ratas) según estudio

En la mayoría de los estudios recopilados, no se especifican las enfermedades neurodegenerativas experimentadas en modelo murino (3 estudios), mientras que 2 estudiaron la enfermedad de Parkinson y 2 la enfermedad de Alzheimer.

Tipos de variantes de señalización intracelular que generan efectos neuroprotectores en pacientes y en modelo murino seleccionados desde revisión sistemática.

Los resultados sobre señalización intracelular con efecto neuroprotector en estudios en pacientes, indicaron lo siguiente:

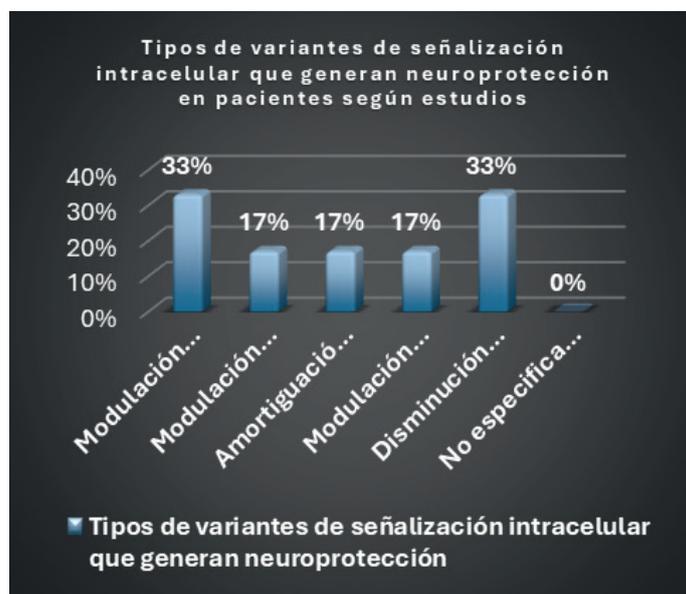


Figura 7. Tipos de variantes de señalización intracelular que generan efectos neuroprotectores en pacientes

Las investigaciones indicaron que las señalizaciones intracelulares más mencionadas fueron la Modulación de TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$  (en 2 estudios) y la disminución de desensibilización a corrientes evocadas por ACh (acetilcolina) en otros 2 estudios. Las demás variantes solo se mencionaron en 1 artículo cada una.

Por su parte, en el modelo murino se observó que:

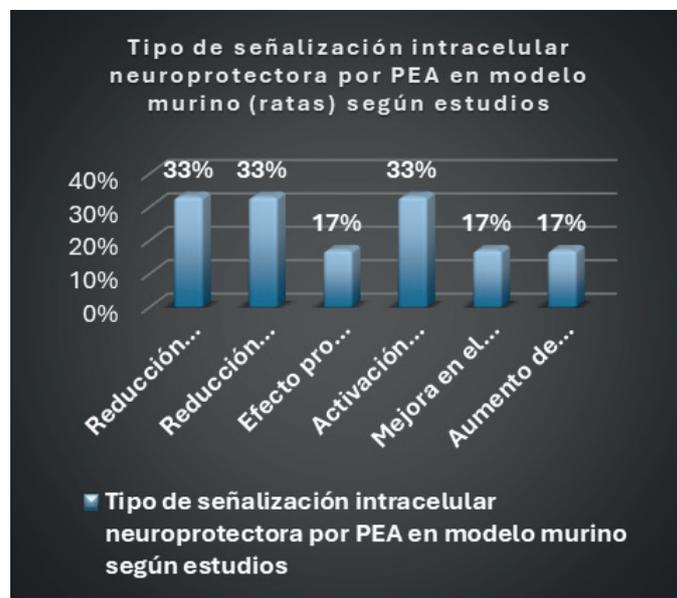


Figura 8. Tipos de variantes de señalización intracelular neuroprotectora por PEA en modelo murino (ratas)

En 2 estudios se observaron semejantes tipo de señalización intracelular de neuroprotección por PEA: la reducción de pro inflamación de citocina y la reducción de síntesis de óxido nítrico. También se evidenció en 2 estudios la activación de células microgliales o reducción de proteína glial. Los demás tipos de señalizaciones se mencionaron en 1 estudio cada una.

Proceso y acciones neuroprotectoras del PEA en línea celular neuronal hipocampal murina HT-22 sometida a hipoxia/reoxigenación y en pacientes seleccionados desde revisión sistemática. Los estudios en pacientes arrojaron los siguientes datos sobre procesos y acciones del PEA en enfermedades neurodegenerativas:

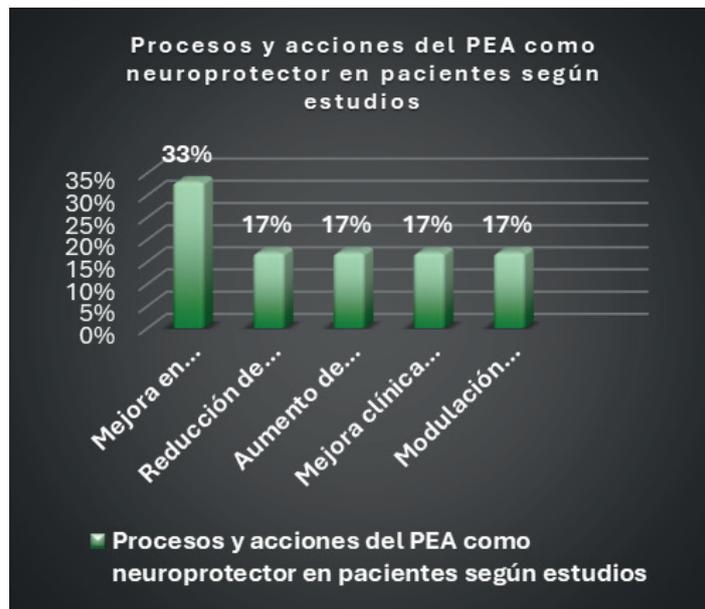


Figura 9. Procesos y acciones del PEA como neuroprotector en pacientes según estudios

En 2 estudios se indicó que los efectos neuroprotectores se observaron en mejora en la bradiquinesia, mientras que en 1 estudio cada uno, se manifestaron los demás efectos. Acerca de los procesos y acciones del PEA en el modelo murino se obtuvieron como resultados la siguiente información:

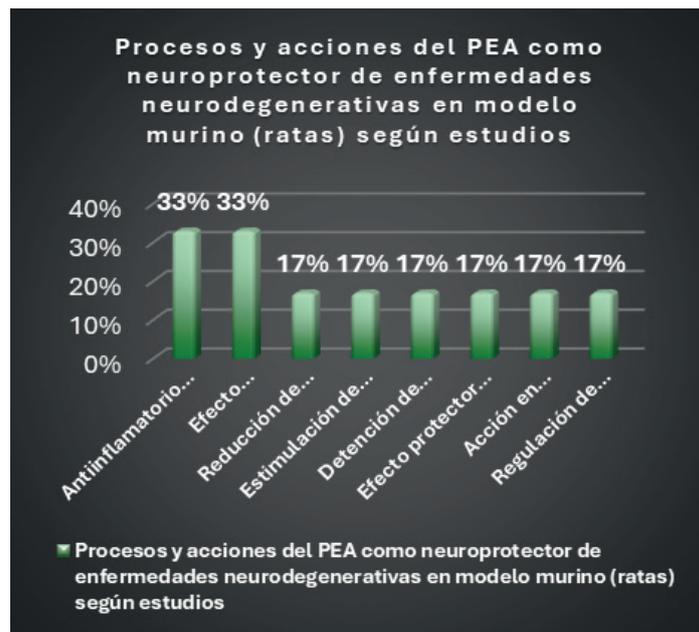


Figura 10. Procesos y acciones del PEA como neuroprotector en modelo murino (ratas) según estudios

Tanto la acción antiinflamatoria de citocina como el efecto pro neurogénico en el hipocampo sin especificar, fueron identificados en 2 estudios cada uno, mientras que las demás acciones especificadas se mencionaron en 1 estudio respectivamente.

Posible tratamiento alternativo neuroprotector mediante suplemento de PEA a pacientes con enfermedades neurodegenerativas acorde a revisión sistemática.

Acorde a los efectos denotados, se evidenciaron los siguientes resultados para tratamientos alternativos posibles en pacientes:

En los artículos realizados en pacientes, el tratamiento más mencionado (en 2 estudios) refirió al PEA ultramicronizado en dosis de 600 mg con levodopa, aunque en otros 2 estudios no se especificaron tratamientos. En 1 estudio se mencionó al tratamiento con PEA micronizado en dosis de 700 mg + 70 mg en segunda toma por 4 meses y en otro estudio se indicó la efectividad del tratamiento por activación de PEA por microtransplante en ovocitos Xenopus.

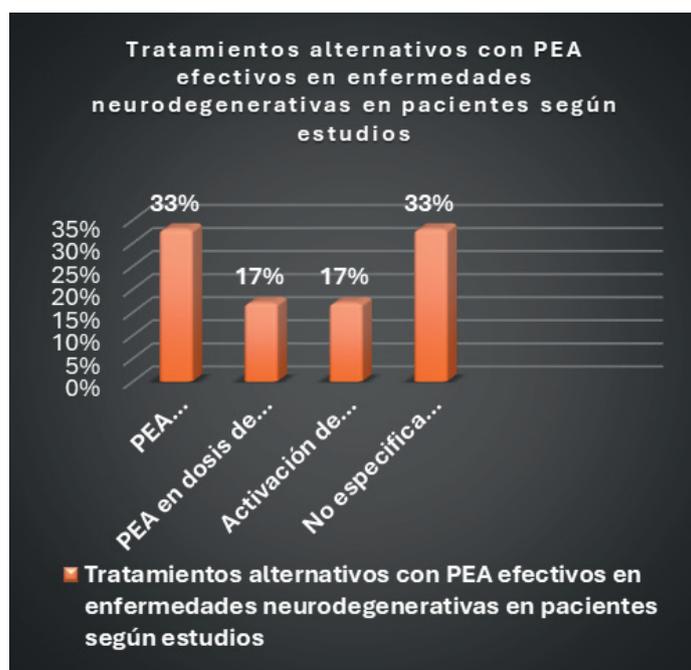


Figura 11. Tratamientos alternativos con PEA efectivos en enfermedades neurodegenerativas en pacientes según estudios

Sobre los tratamientos alternativos con PEA efectivos en enfermedades neurodegenerativas en modelos murino (ratas) los resultados indicaron que:

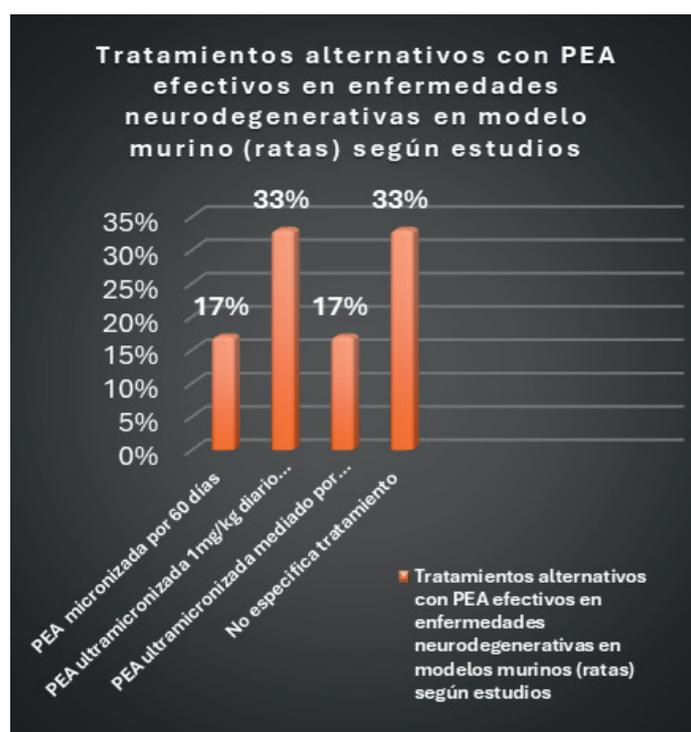


Figura 12. Tratamientos alternativos con PEA efectivos en enfermedades neurodegenerativas en modelo murino (ratas) según estudios

En 2 estudios de modelos murinos se indicó que el PEA micronizado por 1 mg/kg diario con antioxidante flavonoide luteolino mientras que otros 2 estudios no especificaron tratamientos. Otro estudio manifestó como tratamiento alternativo efectivo en el modelo el PEA micronizado por 60 días y en 1 estudio también se indicó que el PEA ultramicronizado mediado por activación de PPAR-alfa era efectivo en el modelo.

## DISCUSIÓN

La revisión sistemática explicita que el PEA resulta efectivo para proteger de daño neurológico a pacientes

con enfermedades neurodegenerativas. Ello se indica en la revisión sistemática principalmente en relación con enfermedades como Alzheimer y Parkinson. Estas dos patologías neurodegenerativas se presentan como las más estudiadas.<sup>(7,8,9,12,13,14)</sup>

Esta distinción representa una limitación clara para profundizar sobre efectos del PEA en otras enfermedades como la Esclerosis lateral amiotrófica<sup>(17)</sup> o la Demencia frontotemporal.<sup>(4,15)</sup>

En la revisión se destaca que el PEA puede ser administrado solo o como complemento pues no interfiere con otros medicamentos, y ello supone su facilidad para su dosificación. Tanto en la revisión como en otros hallazgos<sup>(1,2,12,18,19)</sup> las dosis administradas varían entre gramaje por kilo, o dosis fija en 2 tomas por día, tratamientos breves de 60 días o más extensos por 4 meses además de que el PEA puede actuar junto a antioxidantes o ser activado mediante la sensibilidad de ciertas proteínas. Estos resultados se despejan de estudios en modelo murino principalmente, y ante ello, cabe debatir la escasez de precisión y detalle en estudios en pacientes.

Esto puede deberse a que, en personas, el estudio del PEA se enfoca en evidenciar la propiedad antiinflamatoria, dejando de lado su capacidad neuroprotectora. Por esta razón, las experimentaciones en ratas, mediante la observación de acciones en la línea neuronal HT-22 favorece simular enfermedades bajo un control más eficaz, aunque se admite que el tiempo de experimentación que se maneja en el modelo murino suele ser acotado (meses o semanas según el proceso de hipoxia/reoxigenación aplicado).<sup>(18,21)</sup>

Si bien el proceso de hipoxia/reoxigenación no fue aplicado en la totalidad de los estudios recopilados, se advierte la existencia de lesiones en la cadena neuronal asociada al hipocampo en el modelo murino como preparación previa a la administración del endocannabinoide. En efecto otros hallazgos aseguran la acción protectora del PEA a nivel hipocampal.<sup>(8,10,12,18,20,22,23)</sup>

Sobre la neuroprotección cabe tener en cuenta las diferencias entre los modelos murinos y los estudios en pacientes, pero en la mayoría de los resultados se indican acciones semejantes asociadas a: capacidad moduladora o de regulación intracelular del PEA.<sup>(12,13,15,23)</sup> Muchos trabajos especifican que las células gliales son las que se protegen con el tratamiento con PEA.<sup>(18,21)</sup>

A su vez, la activación de astrocitos es evidente en varios hallazgos.<sup>(8,19,20,21)</sup> No obstante, esta activación no representa la señalización intracelular de mayor manifestación. La modulación de citocinas y la homeostasis celular son las señalizaciones más frecuentes en pacientes, asociadas a daño cognitivo pero la disminución de acetilcolina es más frecuente en protección neuromotora del PEA en personas.<sup>(12,13)</sup>

Se expone así, que los efectos neuroprotectores del PEA estudiados en modelo murino de línea neuronal HT-22 son múltiples y de forma general se asemejan a los resultados o acciones que el endocannabinoide posee en personas. Ello permite considerar al PEA como endocannabinoide efectivo para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, aunque resulta escasa la literatura para la multiplicidad de estas patologías, restringiendo casi exclusivamente su aplicación en Alzheimer y Parkinson.

En el desarrollo de esta revisión sistemática se advierte la limitación metodológica para recopilar suficientes artículos de investigación acerca del tema de cierta complejidad y especificidad. Ello a su vez se obstaculizó dado que los artículos encontrados no presentaron todos ellos la información pertinente para responder con riqueza a los objetivos, por lo que la temática delimitó la dificultad general del trabajo de revisión.

No obstante, se puede precisar que existe un interés creciente en este objeto de estudio, y que el mismo es de una relevancia y actualidad innegable. Se concluye que los aportes concretos sobre la temática refieren a la aplicación del tratamiento del PEA trasciende a sus consecuencias antiinflamatorias y evitativas del dolor, sino que influye solo o en compañía de otros complementos como antioxidantes a la prevención del daño neurológico cognitivo, en algunos casos asociado a la memoria y su preserva. También se ha reafirmado la utilidad del estudio de la línea neuronal HT-22 del modelo murino para estudiar los efectos ante enfermedad neurodegenerativas, particularmente Alzheimer y Parkinson y la variedad de tratamientos posibles con PEA para tal fin, por lo que se sugiere la existencia de múltiples tratamientos alternativos efectivos mediante uso del endocannabinoide.

Aun así, se considera necesario profundizar en las características de las muestras en estos estudios sean en pacientes o en modelo murino además de la especificidad del tratamiento y su duración con sus efectos derivados.

Asu vez, una necesidad actual remite a indagar los efectos del PEA en otras enfermedades neurodegenerativas, ya que se denota el foco de interés en Alzheimer y Parkinson, y la carencia de estudios en otras patologías de semejante sintomatología.

Acorde a lo expuesto, se teorizan las siguientes conclusiones:

- Las enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson pueden ser tratadas mediante administración de PEA con o sin complemento, para disminuir daño neurológico.
- Otras enfermedades neurodegenerativas con sintomatología semejante a Alzheimer o Parkinson pueden beneficiarse del tratamiento alternativo con PEA para contrarrestar efectos de daño neurológico.
- Los efectos del PEA se asocian a su protección de neuronas en el hipocampo y a sus propiedades

antiinflamatorias y de regulación de proteínas.

- El sexo y la edad del paciente no son variables que influyen en los efectos o acciones del tratamiento alternativo con PEA.
- El modelo murino experimental resulta adecuado para sostener acciones del PEA en enfermedades neurodegenerativas y fomentar su aplicación en pacientes bajo supervisión.

## CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática permite afirmar que la palmitoiletanolamida (PEA) posee un potencial terapéutico relevante como agente neuroprotector en el contexto de enfermedades neurodegenerativas, especialmente Alzheimer y Parkinson. Su acción antiinflamatoria, su capacidad para modular procesos celulares y proteger neuronas, particularmente en el hipocampo, la posicionan como una alternativa viable para prevenir o atenuar el deterioro cognitivo. Los hallazgos en modelos murinos, especialmente en la línea celular HT-22 sometida a hipoxia y reoxigenación, muestran resultados consistentes con los obtenidos en pacientes, fortaleciendo la posibilidad de trasladar dichos efectos al contexto clínico humano.

A pesar de las limitaciones encontradas, como la escasez de estudios centrados en otras patologías neurodegenerativas o la falta de uniformidad en las muestras y tratamientos, el interés creciente en esta línea de investigación resalta la necesidad de continuar profundizando en el tema. Futuras investigaciones deberían ampliar la exploración de PEA en otras enfermedades del mismo grupo, estandarizar las variables clínicas y experimentales, y evaluar con mayor precisión la duración y combinaciones del tratamiento.

En suma, el PEA representa una alternativa terapéutica prometedora, no solo por su perfil de seguridad y efectos antiinflamatorios, sino también por su impacto positivo sobre la neuroprotección, lo que podría contribuir significativamente a mejorar la calidad de vida de pacientes con enfermedades neurodegenerativas y reducir la carga sobre los sistemas de salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keppel Hesselink JM, de Boer T, Witkamp RF. Palmitoylethanolamide: a natural body-own anti-inflammatory agent, effective and safe against influenza and common cold. *Int J Inflam*. 2013;2013:151028. Epub 2013 Aug 27.
2. Colizzi M, Bortoletto R, Colli C, Bonomo E, Pagliaro D, Maso E, et al. Therapeutic effect of palmitoylethanolamide in cognitive decline: a systematic review and preliminary meta-analysis of preclinical and clinical evidence. *Front Psychiatry*. 2022;13:1001274. Published 2022 Oct 28.
3. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8:33-48. Epub 2018 Nov 10.
4. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-e125. Epub 2022 Jan 6.
5. Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. Palmitoylethanolamide, a nutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome. *J Pain Res*. 2015;8:729-734. Epub 2015 Oct 23.
6. Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a special food for medical purposes, in the treatment of chronic pain: a pooled data meta-analysis. *Pain Physician*. 2016;19(2):11-24.
7. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016;1:1003-1017.
8. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener*. 2020;9:42.
9. Guzman-Martinez L, Maccioni RB, Andrade V, Navarrete LP, Pastor MG, Ramos-Escobar N. Neuroinflammation as a common feature of neurodegenerative disorders. *Front Pharmacol*. 2019;10:1008.
10. Kasatkina LA, Rittchen S, Sturm EM. Neuroprotective and immunomodulatory action of the endocannabinoid system under neuroinflammation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11783.

11. Pardal-Refoyo JL, Pardal-Peláez B. Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Rev ORL*. 2020;11(2):155-160. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2444-79862020000200005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-79862020000200005). Epub 2020 Oct 13. doi:10.14201/orl.22882.
12. Brotini S. Palmitoylethanolamide/luteolin as adjuvant therapy to improve an unusual case of camptocormia in a patient with Parkinson's disease: a case report. *Innov Clin Neurosci*. 2021;18:12-14.
13. Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-micronized palmitoylethanolamide: an efficacious adjuvant therapy for Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(6):705-713. doi:10.2174/1871527316666170321124949.
14. Altamura C, Ventriglia M, Martini MG, Montesano D, Errante Y, Piscitelli F, et al. Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J Alzheimers Dis*. 2015;46(2):497-506. doi:10.3233/JAD-142349. PMID: 25818503.
15. Assogna M, Casula EP, Borghi I, Bonni S, Samà D, Motta C, et al. Effects of palmitoylethanolamide combined with luteoline on frontal lobe functions, high frequency oscillations, and GABAergic transmission in patients with frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1297-1308. doi:10.3233/JAD-200426. PMID: 32623398.
16. Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicronized palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11(7):933-936. doi:10.2174/1871527311201070933. PMID: 22998138.
17. Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopergolo D, Roseti C, Bertollini C, Ruffolo G, et al. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(11):3060-3065. doi:10.1073/pnas.1600251113. Epub 2016 Feb 29. PMID: 26929355; PMCID: PMC4801305.
18. Beggiano S, Tomasini MC, Cassano T, Ferraro L. Chronic oral palmitoylethanolamide administration rescues cognitive deficit and reduces neuroinflammation, oxidative stress, and glutamate levels in a transgenic murine model of Alzheimer's disease. *J Clin Med*. 2020;9(2):428. doi:10.3390/jcm9020428. PMID: 32033363; PMCID: PMC7074257.
19. Crupi R, Impellizzeri D, Cordaro M, et al. N-palmitoylethanolamide prevents Parkinsonian phenotypes in aged mice. *Mol Neurobiol*. 2018;55:8455-8472. doi:10.1007/s12035-018-0959-2.
20. Siracusa R, Paterniti I, Impellizzeri D, Cordaro M, Crupi R, Navarra M, et al. The association of palmitoylethanolamide with luteolin decreases neuroinflammation and stimulates autophagy in Parkinson's disease model. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(10):1350-1365. doi:10.2174/1871527314666150821102823. PMID: 26295827.
21. Paterniti I, Cordaro M, Campolo M, Siracusa R, Cornelius C, Navarra M, et al. Neuroprotection by association of palmitoylethanolamide with luteolin in experimental Alzheimer's disease models: the control of neuroinflammation. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(9):1530-1541. doi:10.2174/1871527313666140806124322. PMID: 25106636.
22. Zhang L, Tang W, Ouyang Y, Zhang M, Li R, Sun L, et al. N-palmitoylethanolamine modulates hippocampal neuroplasticity in rats with stress-induced depressive behavior phenotype. *Eur J Pharmacol*. 2023;957:176041. doi:10.1016/j.ejphar.2023.176041.
23. Koch M, Kreutz S, Böttger C, Benz A, Maronde E, Ghadban C, et al. Palmitoylethanolamide protects dentate gyrus granule cells via peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . *Neurotox Res*. 2011;19(2):330-340. doi:10.1007/s12640-010-9166-2. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20221904.

#### **FINANCIACIÓN**

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

*Conceptualización:* Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

*Curación de datos:* Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

*Análisis formal:* Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

*Redacción - borrador original:* Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.

*Redacción - revisión y edición:* Isabela Petrone Arifa, Lucas Daniel Udovin.