

Campus Docent
Sant
Joan
de Déu



Escola Universitària d'Infermeria
Adscrita a la Universitat de Barcelona
Centre Docent



UNIVERSITAT^{DE}
BARCELONA

MASTER EN TERAPIA NEURAL Y ODONTOLOGIA NEUROFOCAL
CAMPUS DOCENT SANT JOAN DE DÉU
TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

SEGURIDAD E INDICACIONES DE LA INYECCION INTRAARTERIAL DE PROCAINA

Revisión bibliográfica

Trabajo presentado por
Juan Manuel Marín Mesa

Tutor del trabajo
David Vinyes

Abril 2017

A mi familia, a mis pacientes y a Haku 柴犬
que han hecho de la Terapia Neural mi ikigai 生きがい

Resumen:

Objetivo: recopilar los estudios sobre el uso sistémico intravascular del anestésico local procaína, definir si existen posibles usos terapéuticos de la procaína intraarterial, establecer indicaciones, dosis y margen de seguridad, así como los efectos secundarios descritos en la literatura, sobredosis y complicaciones.

Metodología: búsqueda bibliográfica mediante buscadores médicos; Pubmed, Cochrane, Science Direct, Google académico y Ovid.

Resultados: Se han encontrado 247 artículos de los que 21 cumplen los criterios de inclusión en el estudio.

Conclusiones: El uso de procaína intravascular es seguro a las dosis empleadas en Terapia Neural aunque queda por establecer sus indicaciones con un buen nivel de evidencia científica.

Palabras clave: "Procaína intravascular", "procaína intraarterial", "procaína intravenosa", "procaína y sistema límbico".

Abstrac:

Objective: To compile the studies on the intravascular systemic use of procaine local anesthetics, to define if there are possible therapeutic uses of intra-arterial procaine, to establish indications, doses and safety margin, as well as the side effects described in the literature, overdose and complications.

Methodology: bibliographic search through medical search engines; Pubmed, Cochrane, Science Direct, academic Google and Ovid.

Results: 247 articles were found of which 21 meet the inclusion criteria in the study

Conclusions: The use of intravascular procaine is safe at the dosage used in Neural Therapy although its indications are still to be established with a good level of scientific evidence.

Key words: "intravascular procaine", "intraarterial procaine", "intravenous procaine", "procaine and limbic system".

I. Introducción:

Presentación del trabajo:

En la técnica médica conocida como Terapia neural (Fisher 2007) se utiliza la procaína, un anestésico local, buscando una acción sobre el tejido nervioso ejercida a tres niveles diferentes:

a - Actuando sobre la conducción nerviosa en una zona determinada, con patología local (*locus dolendi*), depositando la procaína localmente o en un lugar de las vías que inervan dicha zona, vease nervio periférico o ganglio/plexo nervioso regional.

b - Perivascular, actuando sobre el tejido nervioso (*nervi vasorum*) que ocupa la túnica adventicia de los vasos, con el objetivo de actuar a distancia sobre el tejido afectado.

c - Intravascular, buscando un efecto de la procaína que llegue a través de la perfusión tisular del tejido patológico (efecto antiinflamatorio, Beloeil y Mazoit 2009) o llegando a regiones del Sistema Nervioso central donde pudiera ejercer una acción moduladora o reguladora.

Puesto que es una terapia basada en el uso de un anestésico local, encontramos en los abundantes artículos sobre los efectos adversos del uso de los anestésicos locales, la inyección intravascular inadvertida como una de las complicaciones potencialmente graves, pudiendo producir importantes efectos tanto en el sistema nervioso central como en el sistema cardiovascular. La entrada del anestésico en el torrente circulatorio de forma directa produce un pico del nivel de fármaco, responsable de distintos síntomas que varían desde sensación de ansiedad, sabor metálico, entumecimiento facial o lingual, tinnitus y taquicardia, pudiendo llegar a convulsiones, coma y colapso cardiovascular (Torneró et al. 2008).

Por otro lado existe una extensa bibliografía sobre la administración sistémica intencionada de anestésicos locales con fines terapéuticos (Challapalli 2005). Aunque tradicionalmente cuando se habla de la vía intravascular se ha utilizado la vía intravenosa, existen algunas indicaciones para la vía intraarterial que son objeto de esta revisión.

Marco teórico y conceptual:

1 Historia de los anestésicos locales

El desarrollo de la Medicina a finales del siglo XIX hizo coincidir en el tiempo algunos de los acontecimientos más importantes para el desarrollo de las numerosas terapias que conocemos hoy en día: el desarrollo de la jeringa hipodérmica del escocés Alexander Wood (Wood, 1855) y el nacimiento de la anestesia local con el uso de la cocaína (Wildsmith y Jansson, 2015). En 1872, en una nota dirigida a la Sociedad Quirúrgica de París, se exponen las ventajas de la anestesia intravenosa con cloral frente a la anestesia con cloroformo (Oré 1974).

En 1892, en el Congreso anual de la Sociedad de Cirugía alemana, celebrado en Berlín, Carl Ludwig Schleich presenta su nueva técnica de infiltración anestésica consistente en la infiltración de los tejidos que iban a ser operados con una solución de cocaína, enfriando la zona con éter a fin de aumentar el bloqueo anestésico (Goerig, 1998).

Bien pronto se conocería la toxicidad sistémica de la cocaína lo que llevó al desarrollo de nuevos anestésicos locales. Este proceso culminaría con la síntesis de la procaína en 1904 por parte del alemán Alfred Einhorn (Galatayud, 2003) (Goerig, Bacon, Van Zundert, 2012). Con el uso generalizado de la procaína, comercializada con el nombre de Novocaína en 1905, bien pronto se pudo apreciar que su papel vasodilatador producía una profunda caída de la presión arterial y después numerosos investigadores han establecido que la procaína es un excelente agente en la prevención y tratamiento del espasmo vascular. El descenso de la tensión arterial y la rápida metabolización del fármaco en los tejidos, unido a que se produjera una serie de muertes por infiltración anestésica, llevó a tomar la decisión de combinar la procaína con epinefrina, al principio en proporción 1:20.000 y tiempo después de forma estandarizada en 1:200.000 (Ring, 2007).

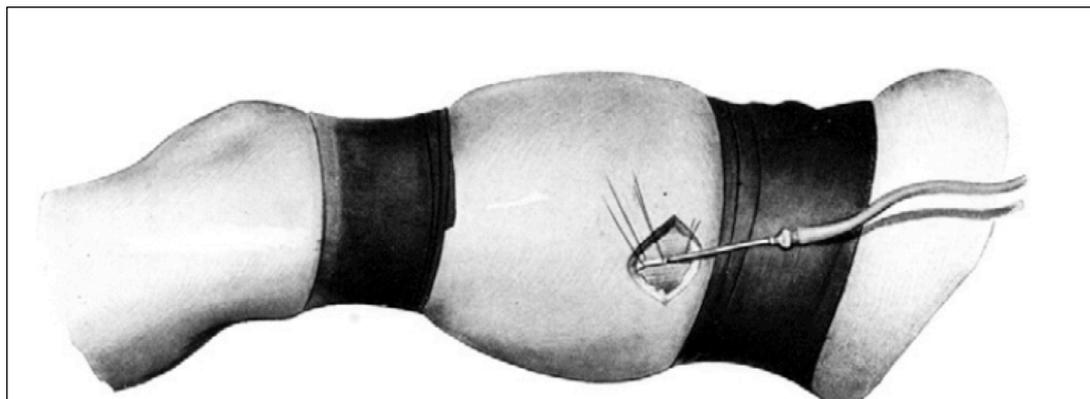


Fig. 1 Vendaje de Esmarch en la extremidad inferior, con acceso venoso para la técnica de anestesia regional intravenosa de Bier.

Extraído de VAN ZUNDERT, Andre, et al. Centennial of intravenous regional anesthesia. Bier's Block (1908-2008). *Regional anesthesia and pain medicine*, 2008, vol. 33, no 5, p. 483-489.

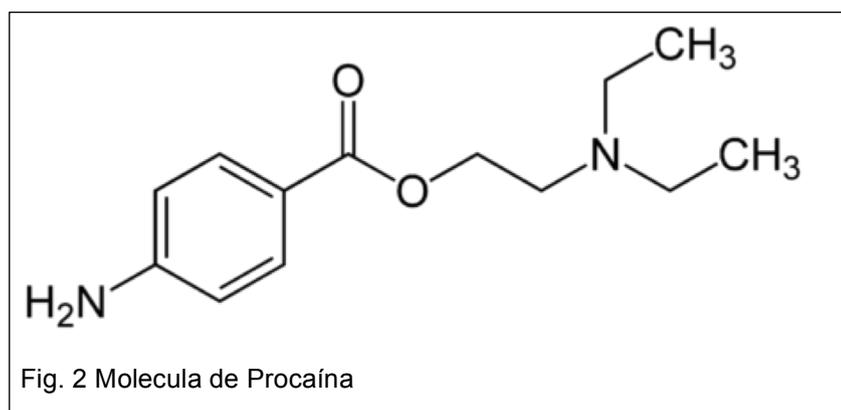
No tardaría mucho en probarse la utilidad de la procaína administrada por vía intravascular y fue tan temprano como en 1908 cuando August Bier presentó un método de anestesia en las extremidades inyectando procaína intravenosa distalmente a un segmento entre dos torniquetes (vendaje de Esmarch, fig.1), evitando con esto la entrada del fármaco en la circulación general y prolongando el efecto anestésico (van Zundert, Helmstädter, Goerig, y Mortier, 2008).

Desafortunadamente la Toxicidad Sistémica de los Anestésicos Locales (LAST) continuó siendo un motivo médico de preocupación que llevo a la AMA (American Medical Association) a establecer un comité para el estudio de los efectos tóxicos de los anestésicos locales en 1920 (Neal et al. 2010). Durante mucho tiempo la inyección intravenosa de procaína fue un accidente que debía ser evitado y hasta casi tres décadas más tarde de su comercialización no fue cuestionado dicho pensamiento, cuando Lariche y Fontaine (1935) para el tratamiento de la endarteritis obliterante, y Barany (1935) y Lewy (1937) para el tinnitus, utilizan la procaína deliberadamente por vía intravascular (Mushin y Rendell-Baker 1949). En 1941 Dos Ghali, Bourdin y Guiot la utilizan para la enfermedad vascular periférica. En 1942 Lundy publica la utilización de infusiones de procaína para el alivio del prurito asociado a la ictericia y un año más tarde Gordon describe una serie de casos de quemaduras graves tratadas con procaína intravenosa para el alivio del dolor (Gordon 1948).

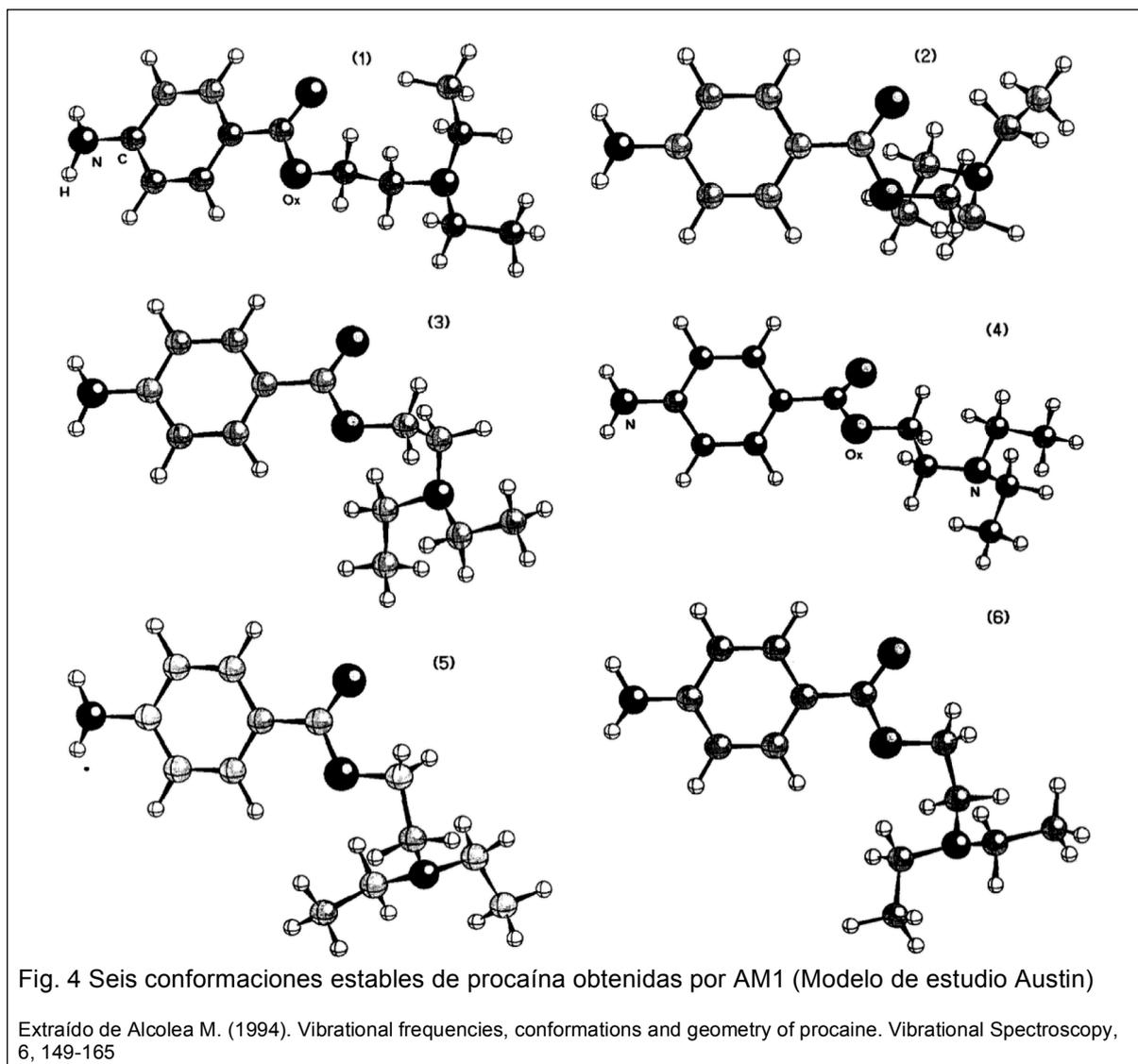
Desde entonces han aparecido diferentes indicaciones para el uso de procaína intravenosa, como la enfermedad del suero, el prurito de la ictericia, el trauma de los tejidos blandos, los huesos y las articulaciones, la prevención y tratamiento de las arritmias cardíacas durante la cirugía intratorácica, el alivio del dolor en la osteoartritis, el control de dolor postoperatorio, y para la analgesia y la anestesia obstétricas (Moor, 1948). También para una gran variedad de alteraciones como broncoespasmo, miositis, arritmias cardíacas, estatus epiléptico e incluso senilidad (Livingston y Perrin 1972).

Con el tiempo y la aparición de anestésicos locales mucho más potentes como la bupivacaína en la década de 1960 y la etidocaína en la de 1970, empezaron a aparecer más referencias a las complicaciones de la inyección intravascular inadvertida en el caso de los bloqueos anestésicos y se ha ido perdiendo el uso terapéutico de la procaína intravascular, disminuyendo las referencias bibliográficas drásticamente desde finales de los años setenta, si bien la lidocaína, otro de los primeros anestésicos locales, vuelve a utilizarse de forma sistémica para el tratamiento del dolor neuropático. (Challapalli, 2005)

2 - Farmacología de la procaína:



La procaína $C_{13}H_{20}N_2O_2$, es una molécula que se lleva utilizando en la práctica médica desde hace más de cien años. Pertenece al grupo de los anestésicos locales, agentes que bloquean de forma reversible la conducción nerviosa, de los que existen dos familias: aminoamidas o aminoésteres. La procaína pertenece a éste último grupo, siendo una base débil cuya estructura consta de un



Modo de acción:

La procaína: disminuye la excitabilidad de los tejidos, incrementa el umbral de excitación, ralentiza o bloquea la conducción del potencial de acción, disminuye o reprime la actividad repetitiva (como en las arritmias cardíacas o en las descargas de los nervios sensitivos) y reduce la eficacia de la transmisión sináptica, habitualmente sin alterar el resto de potenciales de membrana. Esta acción se debe a la interacción en los canales de Ca^{++} , Na^+ y K^+ , especialmente en los canales de Na^+ . También posee propiedades antiinflamatorias intrínsecas capaces de modular la respuesta local y sistémica secundaria al traumatismo local (Beloeil, Mazoit, 2009)

El tiempo de aparición de los efectos y su duración dependen de la dosis administrada, la vía de administración, del uso concomitante o no de vasoconstrictores, así como de las propiedades intrínsecas del fármaco (potencia, pKa y solubilidad lipídica, Fig.5). La procaína es un anestésico local de potencia baja, el tiempo de comienzo de acción es 10 minutos y la duración de los efectos es de 0,7 a 1 hora.

Propiedades fisicoquímicas de los principales anestésicos locales.							
Agente	Peso molecular	pKa	Coefficiente de partición ^a	Fijación proteínica	Intervalo de acción	Duración de acción	Potencia
<i>Ésteres</i>							
Procaína	236	8,9	0,02	6%	Largo	1 h-1 h 30 min	0,5
Cloroprocaína	271	8,7	0,14	?	Corto	30 min-1 h	1
Tetracaína	264	8,5	4,1	80%	Largo	3-4 h	4
<i>Amidas</i>							
Lidocaína	234	7,9	2,9	65%	Corto	1 h 30 min-2 h	1
Prilocaina	220	7,9	0,9	55%	Corto	1 h 30 min-2 h	1
Mepivacaína	246	7,6	0,8	75%	Corto	2-3 h	1
Bupivacaína	288	8,1	27,5	95%	Intermedio	3 h-3 h 30 min	4
Levobupivacaína	288	8,1	27,5	95%	Intermedio	3 h-3 h 30 min	4
Etidocaína	276	7,7	141	95%	Corto	3 h-4 h	4
Ropivacaína	274	8,1	6,1	94%	Intermedio	2 h 30 min-3 h	3,3

^a Coeficiente de partición n-Heptano/amortiguador de pH 7,40. Datos de Denson y Mazoit, 1992 ^[1].

Fig. 5 Propiedades fisico-químicas de los anestésicos locales

Extraído de Beloeil H, Mazoit JX. (2010). Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-320-A-10, 2010

Las vías de administración más utilizadas son la vía subcutánea, intramuscular e intravascular, siendo la absorción sistémica completa. Después de la absorción de la procaína, ésta es rápidamente hidrolizada por la colinesterasa plasmática a ácido para-aminobenzoico (PABA) y dietilaminoetanol (DEAE) cuya vida media es más larga que la del PABA o la procaína. Sólo un 6% aproximadamente se liga a las proteínas plasmáticas. La semivida de eliminación es de 0,1 horas (6 minutos). Alrededor del 80% del PABA es excretado libre o conjugado por orina. Mientras que el 30% aproximadamente del dietilaminoetanol formado se excreta también por orina, el resto es metabolizado por el hígado. Tras la infusión de 20 mg de procaína por Kg de peso corporal, en conejos, apenas quedan trazas en sangre.

La dosis utilizada en bloqueos nerviosos periféricos es de 500 mg de Procaína, en solución 20 mg/ml (equivalentes a inyectar 25 ml de solución 20 mg/ml). En ocasiones se ha administrado dosis hasta 1 gramo (AEMPS 2017).

Toxicidad:

Aunque la mayor parte de los datos conocidos sobre la toxicidad de la procaína provienen de la experimentación animal, sabemos que el plasma humano hidroliza los anestésicos locales de tipo éster a una velocidad entre 4 y 20 veces superior a los animales de laboratorio. El efecto de la administración de procaína y su Dosis Letal 50, dependen completamente de su vía de administración (Loomis y Hayes, 1996, Fig.6)

TABLE 5.3 Effects of Administration of Compounds in Which Lethal Toxicity Is Independent (Isoniazid), Partially Dependent (DFP and Pentobarbital), and Completely Dependent (Procaine) on Route of Administration

Route of administration	Procaine ^a (mouse)		Isoniazid ^a (mouse)		DFP ^b (rabbit)		Pentobarbital ^a (mouse)	
	LD ₅₀ (mg/kg)	Ratio (X/IV)	LD ₅₀ (mg/kg)	Ratio (X/IV)	LD ₅₀ (mg/kg)	Ratio (X/IV)	LD ₅₀ (mg/kg)	Ratio (X/IV)
Intravenous	45	1	153	1.0	0.34	1.0	80	1.0
Intraperitoneal	230	5	132	0.9	1.00	2.9	130	1.6
Intramuscular	630	14	140	0.9	0.85	2.5	124	1.5
Subcutaneous	800	18	160	1.0	1.00	2.9	130 ^c	1.6
Oral	500	11	142	0.9	4 to 9	11.7 to 26.5	280	3.5

^a Data from Barnes, C. D., and Eltherington, L. G.: *Drug Dosage in Laboratory Animals*. University of California Press, Berkeley, CA, 1964.

^b DFP, diisopropylfluorophosphate. Data from Spector, W. S. (Ed.): *Handbook of Toxicology*, Vol. I, Acute Toxicities. W. B. Saunders, Philadelphia, 1956.

^c Personal data from author's laboratory.

Fig. 6 Extraído de Loomis TA, Hayes AW. (1996). *Loomis's Essentials of Toxicology* (Fourth Edition) Academic Press, London

Estudios de toxicidad aguda en animales demuestran que la dosis letal media (DL₅₀) del hidrocloreto de procaína varía, dependiendo de la especie, de 20mg a 60 mg/Kg. En estudios con ratones se ha visto que la dosis letal 50 (DL₅₀) por vía subcutánea es 800 mg/kg y por vía intravenosa 45 mg/kg. En la rata, la DL₅₀ por vía subcutánea es 600 mg/kg. La administración intravenosa rápida o la sobredosificación puede provocar convulsiones, hipotensión, depresión respiratoria y muerte (Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica Procaína 2016).

Se ha establecido una dosis letal mínima de 40-60 mg/Kg en conejos, 40-45 mg/Kg en conejos de India y 45-75 mg/Kg para perros. Por motivos obvios la dosis

letal mínima en humanos es desconocida (Moor FB, 1948) pero si conocemos la dosis convulsiva total (CD_{100}) en el humano que es de 22.8 mg/Kg

La acción sobre el tejido cerebral requiere dosis intravenosas de 2mg/Kg en experimentación animal (Ostfeld, Smith y Stotsky, 1977)

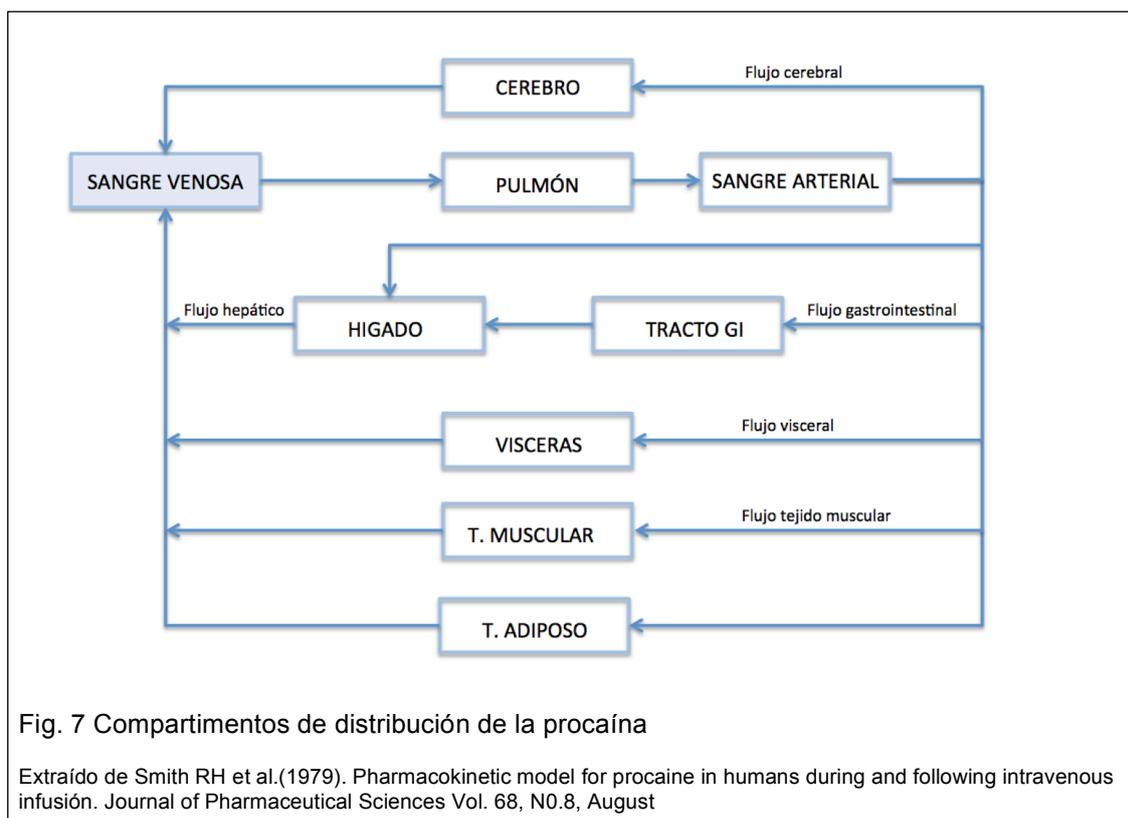
La administración intravenosa rápida o la sobredosificación puede provocar convulsiones, hipotensión, depresión respiratoria y muerte. Sobre el tejido cardíaco produce una alteración del patrón EKG con aplanamiento o desaparición de las ondas T, depresión del segmento S-T y ocasionalmente un incremento de la amplitud de las ondas P. Los cambios electroencefalográficos muestran desaparición de las ondas alfa y manifiestan una lenta actividad con desarrollo de ondas Theta y delta que indican supresión de la actividad cortical similar a lo que se ve en los periodos de sueño (Foldes, Molloy, McNall, y Koukal, 1960).

En humanos, puede tolerarse de forma segura, unos 400 mg de hidrocloreuro de procaína en una sola inyección intravenosa, administrada a lo largo de 5 minutos (Howland, Curry, Wheeler, 1967) y está descrito un caso de administración accidental de 4.000 mg de procaína en un paciente quirúrgico, intubado y con ventilación mecánica que desarrolló alteraciones en el patrón electrocardiográfico sin llegar a convulsionar por el efecto de los relajantes musculares administrados previamente (Wikinski JA, Usubiaga JE, Wikinski RW, 1970). Estos mismos autores refieren la experiencia personal de inicio de convulsiones con dosis intravenosas de 43 mg/kg de peso corporal, en pacientes incluso premedicados con thiopental. En dichos pacientes se encuentran sistemáticamente midriasis bilateral y pupilas no reactivas a la luz, así como taquicardia sinusal como efecto del bloqueo vagal sobre la actividad adrenérgica.

Farmacodinámica:

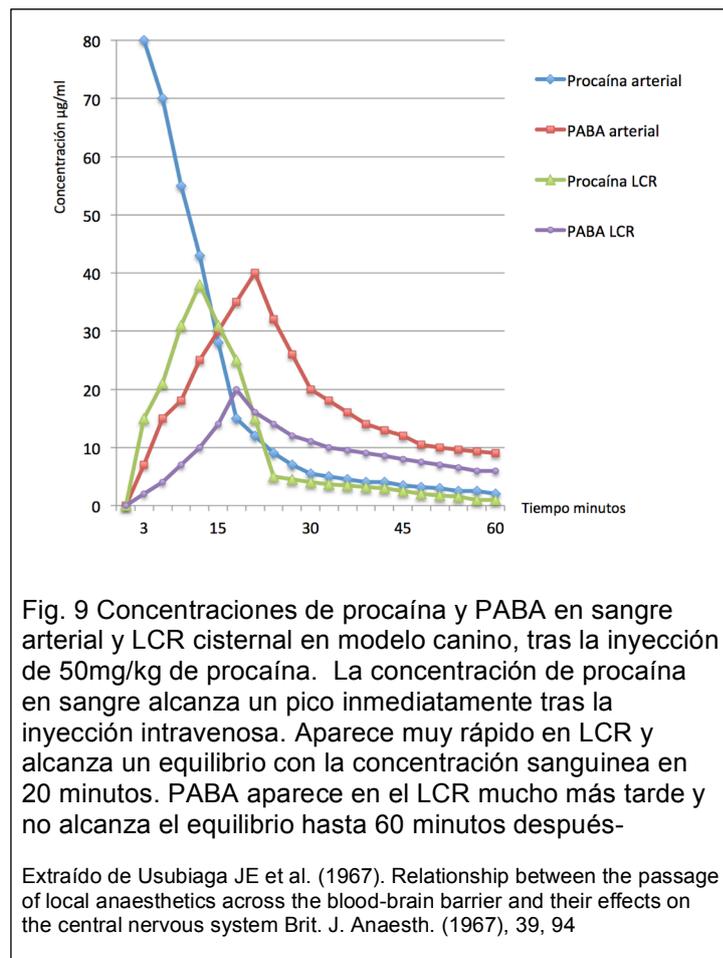
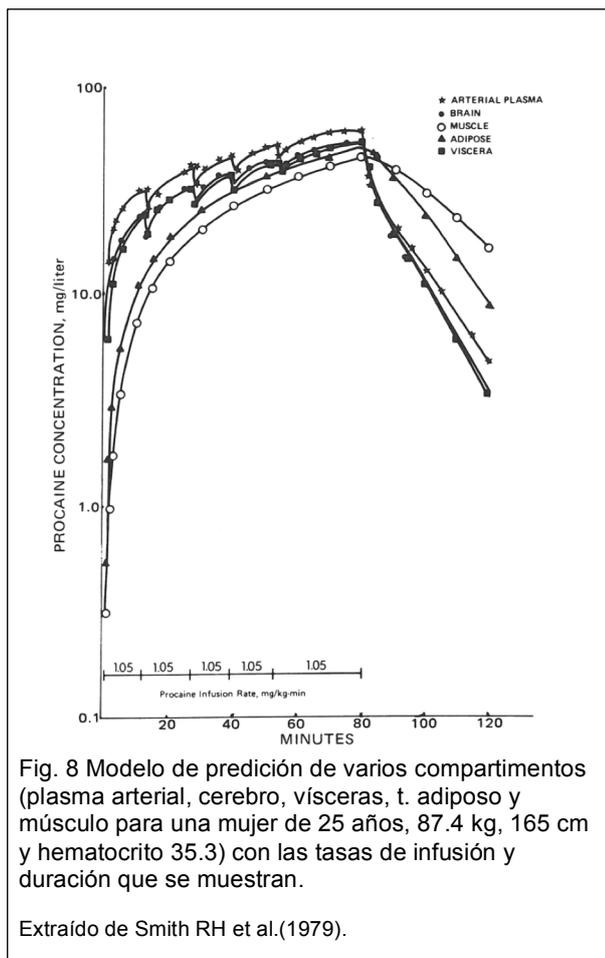
La farmacodinámica de la infusión intravenosa en humanos ha sido profundamente estudiada (Smith RH, Hunt DH, Seifen AB, Ferrari A, Thomson DS, 1979). La concentración de droga en sangre es más fácil de determinar que la concentración que alcanza en los distintos tejidos y fluidos, y utilizar la tradicional farmacocinética para correlacionar la concentración en sangre y en otros compartimentos puede no ser útil cuando se analizan fármacos de acción ultracorta

como son los anestésicos locales. Siguiendo el modelo de compartimentos de Smith (Fig.7-8) se puede determinar la distribución de la procaína administrada por vía intravenosa, en sangre venosa, sangre arterial, pulmón, tracto gastrointestinal, cerebro, hígado, tejido adiposo y vísceras.



Brodie demostró en 1948 que la infusión de 2g intravenosos de procaína administrados en 45-125 minutos produce unos niveles máximos en sangre de 0.00035 mg/ml, similares a los obtenidos inyectando por vía intramuscular 10 cc de solución al 10% (200mg), que se absorben completamente en 10 minutos.

La procaína atraviesa la barrera hemato-encefálica con facilidad (Usubiaga, Moya, Wikinski, Wikinski y Usubiaga 1967) pudiendo encontrarse niveles de procaína en LCR en apenas unos minutos, alcanzando un pico máximo a los 10 minutos para disminuir rápidamente. PABA, su metabolito, aparece algo más tarde, alcanzando un pico a los 25 minutos (Fig.9 - 10)



La procaína también atraviesa la membrana placentaria y ha sido usada en anestesia obstétrica de forma segura para el feto con dosis totales que han alcanzado los 4.000 mg por vía intravenosa. Las dosis alcanzadas en el feto son significativamente menores que las que se alcanzan en sangre materna, del orden del 40-60%. No se detectan niveles de procaína en el feto a menos que se administre una dosis de 4 mg/kg a la gestante (equivalente a una ampolla de 10 cc de procaína al 2% para una mujer de 50 kg) y no se detecta PABA en el feto hasta alcanzar la dosis de 2 mg/kg (Usubiaga 1968).

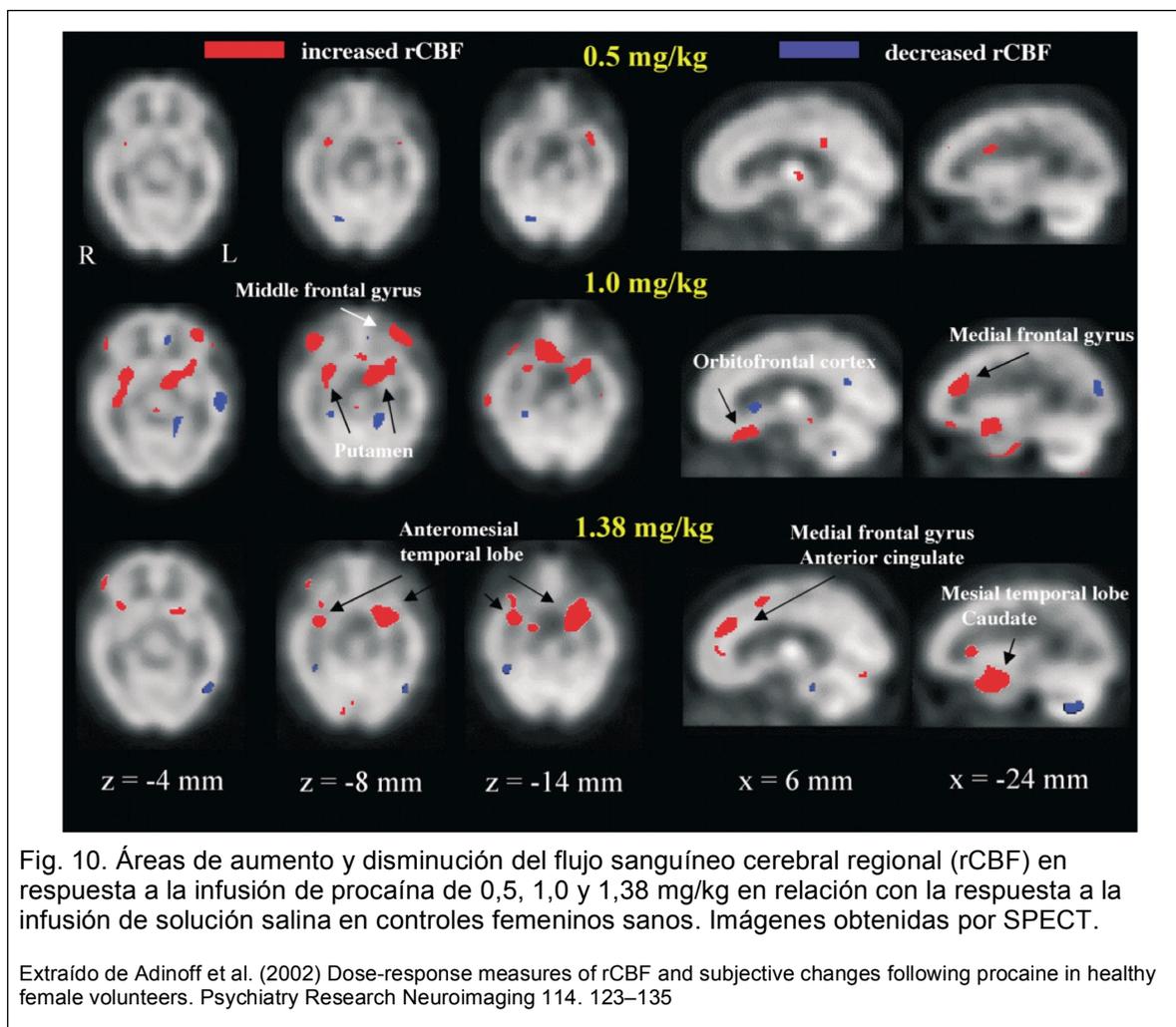
Efectos de la procaína sobre el sistema límbico:

La administración de procaína intravenosa muestra una activación relativamente específica de las estructuras del sistema límbico por lo que algunos investigadores utilizan dicha capacidad para determinar si existen disfunciones de

dicho sistema límbico en alteraciones neuropsiquiátricas (Adinoff 2002).

Esta activación es consecuencia de la inhibición cortical que produce el fármaco y el efecto inmediato descrito por voluntarios sanos expuestos a dosis de 2-5 cc de procaína al 2% en bolo, es el incremento significativo de la sensación de ansiedad y miedo (Strak-Adamec 1982).

Estos efectos se corresponden con los producidos por la estimulación eléctrica directa del sistema límbico. También se describen otros efectos subjetivos como somnolencia, confusión, entumecimiento, alteraciones visuales, sensación de frío, nudo en la garganta, pesadez en el pecho, euforia, desorientación, sudoración



y sensación de espasmos en las extremidades o diafragma. También aparecen sensaciones vagas como náuseas, una sensación de que se eleva del estómago a la garganta, efectos sobre la cabeza como palpitaciones, hormigueo, ardor, calor, dolor de cabeza, o las extremidades, como hormigueo, palpitaciones,

adormecimiento, dolor, constricción, o flojera. La procaína administrada a dosis de 1.84 mg/kg iv. en voluntarios sanos produce breves e intensas experiencias emocionales (de euforia a disforia) y sensoriales (ilusiones/alucinaciones visuales, auditivas y olfatorias) asociadas a incrementos de flujo sanguíneo cerebral en la región paralímbica anterior (Kellner 1987).

II. Objetivos de la revisión bibliográfica:

La duda que se plantea es si existe en estos momentos alguna indicación para que la administración de procaína se haga por vía intravascular y si es así, si existe alguna ventaja o desventaja en que se haga de forma arterial y no venosa. Para ello debe quedar constancia de alguna acción no local de la procaína que es por definición un anestésico local y si ese efecto "no local" puede conseguirse de mejor modo recurriendo a la vía arterial, siendo la vía intravenosa de acceso más fácil y con menores complicaciones.

La principal indicación para el uso de la vía arterial en la terapia con fármacos es su teórica capacidad de llegar a un órgano diana con una mayor concentración, tratando de ser selectivos, conociendo la anatomía de la región seleccionada y la farmacocinética del fármaco seleccionado (flujo, aclaramiento?), según unos principios ya revisados por Dedrick. (Dedrick, 1988). La literatura registra como uso más habitual de las terapias intraarteriales el tratamiento de tumores, y el tratamiento del accidente cerebrovascular y del estudio de esa bibliografía se derivan 2 tipos de acciones que podrían interesar en el campo de la administración intraarterial: por un lado la acción periférica buscando una acción local selectiva sobre una extremidad o una parte de ella y por otro la acción central sobre el cerebro y en concreto sobre el sistema límbico.

El objetivo de esta revisión es el estudio de la bibliografía científica que refleje el uso terapéutico intravascular de la procaína, determinar su seguridad, su efectividad y nivel de evidencia para esta vía de administración así como profundizar en el conocimiento de la fisiología y acciones sistémicas del fármaco.

III. Metodología

Para este artículo de revisión se han utilizado las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Science Direct, Google académico y Ovid, con las palabras o combinaciones de palabras clave “intraarterial procaine”, “intravascular procaine”, “intravenous procaine” y “Limbic AND procaine”

“intraarterial procaine” : 24 artículos

“intravascular procaine”, 32 artículos

“intravenous procaine”, 172 artículos

“Limbic AND procaine”: 19 artículos

Los criterios de inclusión son el uso de la procaína intravascular o intraarterialmente con un uso terapéutico y sistémico, excluyendo el uso exclusivamente analgésico frente a la técnica empleada (arteriografía, quimioembolización...). También se excluyeron del estudio los trabajos publicados en lenguas que no fueran Inglés, Francés o Español.

Al final se seleccionan 21 artículos publicados entre 1947 y 2002 que cumplen los criterios de inclusión

IV Resultados

Artículos:

1 - Adinoff B, Devousc MD, Besta SE, Alexander D, Paynec JK, Williams M. (2002) Dose-response measures of rCBF and subjective changes following procaine in healthy female volunteers. *Psychiatry Research Neuroimaging* 114 (2002) 123–135

En un estudio comparativo, realizado con sujetos sanos, los autores concluyen que la procaína intravascular tiene un efecto específico sobre la circulación del sistema límbico, que es dosis-dependiente, demostrado con tomografía computerizada por emisión de doble fotón (SPECT). Esto concuerda con trabajos anteriores que demostraban la activación de áreas específicas del cerebro, como cortex insular, hipotálamo, corteza anterior cingulada y amígdala, tras la administración de procaína. Expone las ventajas de la procaína frente a la lidocaína, por su vida media de 40 ± 9 segundos, lo que limita la duración de sus efectos así como los efectos secundarios.

2 - Adinoff B, Devous Sr, Best SM, George MS, Alexander D, & Payne K. (2001). Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 390-398.

Aunque el objetivo de este trabajo pretende averiguar si hay una respuesta de permanente hiperexcitabilidad límbica o sensibilización, en sujetos adictos a la cocaína como consecuencia de su uso repetido, también queda reflejado que el uso de procaína intravenosa en sujetos sanos aumenta la activación de las regiones bilaterales de la ínsula, el giro cingulado anterior y la amígdala derecha. Las dosis utilizadas fueron de 1.38 mg/Kg en infusión lenta de 60 segundos y se comparaban dos poblaciones de 10 sujetos cada una, adictos a cocaína y sujetos sanos, utilizando como control la infusión de suero salino y determinando la circulación cerebral total y regional con SPECT.

3 - Allen, FM, Crossman, LW, Lyons, L. V. (Jan., 1946), "Intravenous Procaine Analgesia," *Curr. Researches 9 t h . & Analg.*, 25, 1.

Allen plantea la teoría de la acumulación de procaína en los tejidos inflamados debido a un aumento de la permeabilidad capilar de dichos tejidos. Llega a alcanzar la dosis de 10g de procaína en infusión durante 24 horas para el tratamiento de diversos dolores, presentando casos de angor pectoris, gangrena, hernia discal u osteomielitis.

4 - Bennee, J. (1954). Intravenous Procaine (2%) in Constipation and Aphthous Stomatitis. *Canadian Medical Association journal*, 70(1), 54.

Los autores describen el uso de solución intravenosa de procaína al 2% para el tratamiento del estreñimiento y de la estomatitis aftosa. Destacan por llamativo, el prolongado y permanente efecto del fármaco a pesar de su rápida metabolización y excreción, que parece explicarse por la ruptura de la cadena de acciones resultantes de una sobreexpresión del sistema simpático.

5 - Benson BE, Carson RE, Kiesewetter DO, Herscovitch P, Eckelman WC, Post RM, & Ketter TA. (2004). 1239.A Potential Cholinergic Mechanism of Procaine's Limbic Activation. *Neuropsychopharmacology* 29, (7) 1239–1250

Trabajo experimental realizado con macacos Rhesus sometidos a infusión continua de procaína, poniendo de manifiesto la contribución de la alta afinidad muscarínica del fármaco a los efectos emocionales y sensoriales, mediante la medición por PET (Tomografía por emisión de positrones) de un ligando colinérgico con preferencia por unirse a los receptores muscarínicos. Además demuestra un incremento del flujo cerebral en las regiones del sistema límbico cerebral.

6 - Brehm WF. (1957) Use of intracarotid arterial procaine during cranial arteriography. *Surgical Forum*. ISSN: 0071-8041, Vol 8, 540-545

El uso de procaína intraarterial para prevenir el espasmo vascular que se produce durante la realización de arteriografías lleva al equipo de Brehm a realizar un estudio experimental primero con 30 conejos y después con 100 humanos. A estos se les administró una dosis de 200 mg de procaína intracarotídea con los siguientes resultados:

-1% de hipotensión que hubo de ser corregida farmacológicamente.

- 32% de hipoapnea o apnea (9 hipoapnea y 22 apneas) de entre 1-3 minutos con una apnea de hasta 9 minutos.
- 10% de signos de irritación cortical (espasmos en miembros e insignificantes convulsiones)
- 96% de dilatación de la pupila ipsilateral como comprobación de correcta inyección

7 - Gordon, R. A. (1948). INTRAVENOUS PROCAINE. *Canadian Medical Association journal*, 59(6), 534.

El autor repasa el origen de la utilización de procaína intravenosa y describe las principales indicaciones, siendo la vía intravascular de especial acción sobre la irritabilidad del sistema nervioso simpático.

8 - Gueukdjian SA.(1955) Intra-Arterial Injections in the Treatment of Peripheral Vascular Disease. *Postgrad Med J* 1955 31: 30-31

El autor propone el tratamiento intraarterial de la enfermedad vascular periférica con una mezcla de 5cc de procaína al 1%, 100 mg de ácido nicotínico y 10cc de Pronestyl® (Clorhidrato de procainamide), utilizada en más de 100 ocasiones, la mayoría con acceso femoral para tratar problemas circulatorios de la extremidad inferior.

9 - Howland, W. J., Curry, J. L., & Wheeler, P. P. (1967). Intra-arterial Administration of Procaine Hydrochloride After Arteriography: Potential Value in Preventing Arteriospasm and Thrombosis. *JAMA*, 201(11), 813-816.

Estudio realizado con procaína intraarterial demostrando en efecto preventivo de ésta sobre el arterioespalmo producido en los procedimientos arteriográficos, sin efectos secundarios a dosis de 30-100 mg (3-10 cc de procaína al 1%) administradas en la arteria femoral o braquial.

10 - Katz, R. L., & Gissen, A. J. (1969). Effects of intravenous and intra-arterial procaine and lidocaine on neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 13(s36), 103-113.

Estudio de la fisiología de la transmisión neuromuscular bajo los efectos de los bloqueantes como la acetilcolina y de cómo el bloqueo puede ser incrementado por la acción de la procaína. También se puede extraer de la lectura de este estudio que la vía de administración, venosa o arterial, muestra efectos diferentes en la contractilidad muscular.

11 - Keele CA, Delorme EJ. Intravenous procaine (novocain). *Br Med J.* 1947 Mar 15;1(4497):354.

En esta correspondencia de 1947 Keele previene sobre los efectos tóxicos que pueden producirse cuando se inyecta procaína intravenosa de forma muy rápida, incluso con dosis de 2 cc al 1% en menos de un minuto, que pueden ser muy marcados si se alcanzan dosis de 5 cc/minute. Delorme contesta exponiendo su experiencia con dosis de hasta un gramo administrado al 0.2% en un tiempo de 60-70 minutos, para el dolor postoperatorio sin síntomas deletéreos y con buenos resultados analgésicos que presisten hasta 4 días después de la infusión, sin que el mecanismo de acción esté claro.

12 - Ketter, T. A., Andreason, P. J., George, M. S., Lee, C., Gill, D. S., Parekh, P. I., & Post, R. M. (1996). Anterior paralimbic mediation of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Archives of general psychiatry*, 53(1), 59-69.

En un trabajo experimental con 32 adultos sanos de ambos sexos, los autores analizan los cambios en el flujo cerebral tras la inyección de dosis únicas de procaína intravenosa así como recogen las experiencias psico-sensoriales descritas por los sujetos del experimento (alucinaciones visuales y miedo). La procaína aumentó el flujo cerebral global y en mayor medida, el flujo paralímbico anterior. Aquellos sujetos que experimentaron miedo con mayor intensidad en comparación con aquellos que experimentaron euforia tuvieron aumentos mayores en el flujo sanguíneo amígdalino izquierdo. Los cambios del flujo sanguíneo cerebral de la amígdala izquierda tienden a correlacionarse positivamente con el miedo y negativamente con la intensidad de la euforia. Las alucinaciones visuales inducidas por procaína aparecieron asociadas con mayores aumentos globales y occipitales del flujo sanguíneo. Los incrementos occipitales absolutos de circulación en el lado

derecho parecían correlacionarse positivamente con la intensidad de la alucinación visual

13 - Livingston KE, Perrin RG. (1972) Central physiological effects of experimental intravenous procaine hydrochloride. *J. Neurosurg.* Volume 37. August, 1972

En este trabajo experimental, realizado con gatos, se establece un efecto central de la procaína, que difiere de su potencia anestésica cuando se compara con lidocaína, que consiste en un bloqueo de la acción parasimpática bradicárdica mediada a través del nervio vago o del seno carotídeo, que no puede ser considerada como una depresión del SNC, ya que los reflejos superficiales se mantienen y se presenta una actividad EEG y de comportamiento normal.

14 - Mushin WW, Rendell-Baker L. (1949). INTRAVENOUS PROCAINE A REVIEW. *The Lancet* April 9, 1949, 619-20

El artículo describe la historia de la utilización intravascular de la procaína, sus efectos farmacológicos así como los usos clínicos en el tratamiento del dolor, las enfermedades vasculares, la cirugía cardíaca y los estados alérgicos. Para ello utilizan diluciones al 0.1%, administrando 4mg/Kg a pasar en 20 minutos.

15 - NG, A. C., & MILLER, R. E. (1971). Intraarterial injection of procaine. *American Journal of Roentgenology*, 111(4), 791-793.

El propósito de este artículo es comunicar los efectos de irritación cortical subsiguientes a la administración de 5 cc de procaína al 1% (50 mg) intraarterialmente en el curso de un procedimiento arteriográfico transaxilar. Los autores consideran seguras unas dosis de 50-100 mg de procaína, siempre que la infusión sea lenta. El síntoma que describen como de irritación cortical es la confusión mental, que duró menos de un minuto.

16 - O'Morchoe, C. C. C. (1962). Effect of procaine on the renal circulation after induced renal vasoconstriction. *Irish Journal of Medical Science* (1926-1967), 37(3), 114.

Estudio experimental realizado con conejos para constatar el efecto

protector sobre la vascularización renal del daño producido por la isquemia temporal, similar al que puede conseguirse con un bloqueo ganglionar, de la inyección intraarterial de procaína

17 - Ostfeld, A., Smith, C. M., & Stotsky, B. A. (1977). The systemic use of procaine in the treatment of the elderly: A review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 25(1), 1-19.

Los autores hacen una revisión de los artículos publicados hasta la fecha (1977) del uso de procaína en el tratamiento del envejecimiento, que incluye 285 artículos y más de 100.000 pacientes llegando a la conclusión de que no hay evidencia de que tenga alguna efectividad con la mencionada indicación más allá de un posible efecto antidepresivo que podría estar ligado a una disminución de síntomas musculoesqueléticos, cardiovasculares, endocrinos, sexuales, gastrointestinales y respiratorios.

18 - Shanbrom, E. (1961). Treatment of herpetic pain and postherpetic neuralgia with intravenous procaine. *JAMA*, 176(12), 1041-1043.

Estudio sobre el efecto de la infusión iv de procaína sobre el dolor producido por la infección por el virus del Herpes Zoster y sobre la neuralgia postherpética. El autor destaca que no es un trabajo sobre el efecto sobre la evolución de las lesiones cutáneas.

19 - Tindall GT, Jackson JR. (1960) Clinical evaluation of procaine and hypertonic glucose as possible adjuncts to carotid arteriography. *Journal of Neurosurgery*. January 1960. Vol. 17. No. 1. Pages 43-48

Los autores analizan el papel protector de la procaína intracarotídea administrada como protector frente a los medios de contraste utilizados para hacer arteriografías craneales. Las dosis de procaína variaban de 3cc a 10 cc entre 0.2% al 2.0% y se administraron un total de 1 a 5 bolos a cada paciente con intervalos variables de 1 a 5 minutos. En 3 de los 8 pacientes estudiados aparecieron convulsiones por lo que concluyen que la procaína no tendría cabida como fármaco profiláctico en la arteriografía cerebral.

20 - Winger, L. (1950). Intravenous Procaine Infusions in the Postoperative Period. *Annals of surgery*, 132(1), 143.

El artículo describe el uso de procaína para el control del dolor postoperatorio usando una solución de procaína al 0.5% en 200-250 cc de suero fisiológico, administrada en un periodo de 2-2.5 horas, sin efectos secundarios y con eficacia analgésica duradera y sin los efectos indeseables de la morfina.

21 - Wright, G. (1950). INTRAVENOUS PROCAINE HYDROCHLORIDE. *Anaesthesia*, 5(4), 201-207.

El autor hace una revisión histórica del uso intravenoso de la procaína. Utiliza lo que en otros artículos se conoce como "Unidad de Procaína".

$$1 \text{ Unidad de Procaína} = \frac{4 \text{ mg Clorhidrato de Procaína/Kg}}{\text{Administrada en 20 minutos}}$$

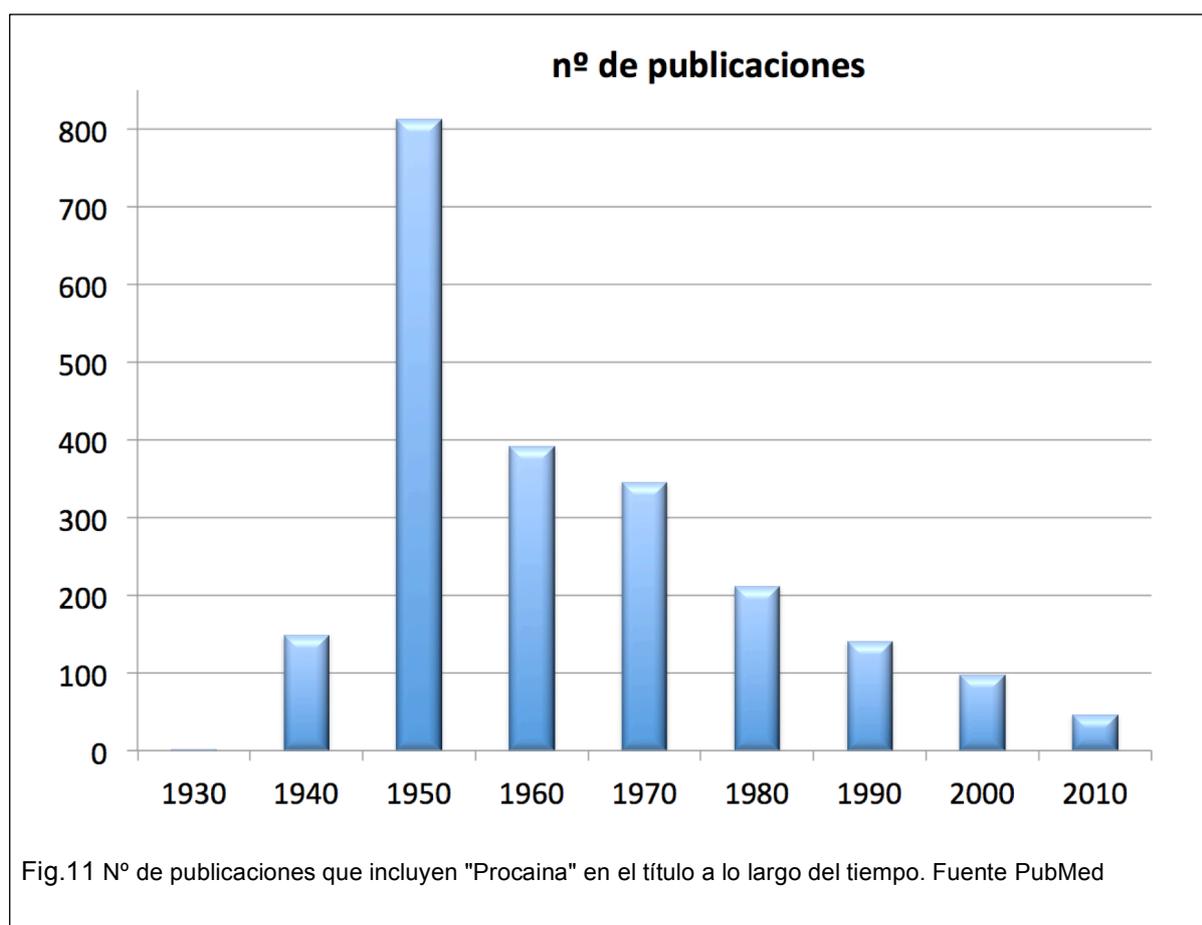
Describe dosis máximas como las utilizadas en analgesia obstétrica de hasta 8 mg en 355 minutos (casi 10 horas) y muestra la farmacodinámica de concentración en sangre de procaína y su metabolito PABA

Discusión:

Limitaciones del estudio:

Casi todas las publicaciones encontradas, a excepción de los trabajos sobre los efectos de la procaína sobre el sistema límbico, son muy antiguos (1947-1977), basados en un puñado de casos clínicos, estudios observacionales, con un número pequeño de sujetos y en definitiva con un nivel de evidencia bajo. Tampoco se han encontrado estudios de alta evidencia que invaliden las conclusiones de los primeros.

La mayoría de trabajos publicados sobre la procaína (excluyendo aquellos que se refieren a la mezcla penicilina + procaína) son de la década de 1950 en la que se sobrepasan los 800 artículos (PubMed, Fig.11), con lo que metodológicamente significa para esta revisión.



Terapia Neural:

La procaína apenas tiene uso en la medicina actual más allá de su utilización experimental en el estudio de las funciones cerebrales o como fármaco princeps en la denominada Terapia Neural. En dicha terapia que nace con las experiencias de los hermanos Huneke (Huneke 1953), se utilizaba principalmente la infusión intravenosa de procaína y, aunque se ha pasado a utilizar más la acción local del anestésico, se sigue aplicando un bolo de procaína perivenoso/intravenoso sin que se haya definido bien su efecto.

Si se busca una acción sobre el tejido nervioso de la capa adventicia vascular, la única ventaja de usar la vía venosa frente a la arterial es su facilidad de localización y uso ya que las arterias son más ricas en *nervi vasorum* por su mayor cantidad de fibras elásticas y musculares excitables (Witter 2016, Gartner 2002). Esta mayor inervación de las arterias las convertiría en un objetivo más adecuado de la acción anestésica. En la literatura sólo encontramos referencias a la inyección perivascular de anestésicos locales en el bloqueo del plexo braquial (Nowakowski 2015) y no es el objeto de estudio ni la forma en que se utiliza la inyección perivascular en Terapia Neural. No podemos concluir que exista evidencia bibliográfica para el uso de la inyección perivascular de procaína, y si se teoriza sobre su aplicación buscando un efecto nervioso perivascular, este debería hallarse en las arterias más que en las venas, dada su composición histológica.

Inyección intravascular:

La literatura registra como uso más habitual de las terapias intraarteriales el tratamiento de tumores, y el tratamiento del accidente cerebrovascular y del estudio de esa bibliografía se derivan 2 tipos de acciones que podrían interesar en el campo de la administración intraarterial: por un lado la acción periférica buscando una acción local selectiva sobre una extremidad o una parte de ella y por otro la acción central sobre el cerebro y en concreto sobre el sistema límbico. La principal ventaja de la administración intraarterial de un fármaco es la alta concentración tisular alcanzada en el tejido diana. Esta ventaja se pierde cuando el fármaco es perfundido durante un tiempo prolongado debido a un efecto de dilución, o cuando se produce una mala distribución debida a lo que se conoce

como streaming (corriente). Este efecto de streaming se incrementa cuando la inyección se produce en las ramas distales de la arteria y puede disminuirse inyectando bolos durante la fase diastólica (Joshi, Emala, Pile-Spellman, 2007).

Aunque la administración de procaína intraarterial no forma parte de la terapia neural clásica, el descubrimiento de nuevos efectos de dicho fármaco como son sus propiedades antiinflamatorias (Beloeil 2009) (Hollmann 2000) basadas en sus efectos vasculares y en el bloqueo de mediadores de la inflamación, así como sobre la actividad y adhesividad de los polimorfonucleares, abre un prometedor campo cuando se busca llegar a una zona amplia como una extremidad o la cabeza, a través de su arteria nutricia.

Si lo que se busca es un efecto analgésico en casos de dolor crónico, neuropático o sensibilización central al dolor, la mayoría de publicaciones recientes utilizan como fármaco intravenoso la lidocaína y la revisión Cochrane (Challapalli, Tremont-Lukats, McNicol, Lau y Carr 2005) concluye que es un método seguro de tratamiento del dolor oncológico o postoperatorio tan eficaz como carbamazepina, amantadina, gabapentina o morfina.

Buscando un efecto directo sobre el sistema nervioso central cerebral podría emplearse la inyección carotídea si bien no hay ninguna referencia bibliográfica que no sea la de la protección del espasmo vascular durante la arteriografía (Tindall y Jackson, 1960). En la hipótesis de querer actuar sobre el sistema límbico, o sobre algún núcleo cerebral habrá de tenerse en cuenta como se distribuye la vascularización a partir de la arteria carótida. Los principales vasos que irrigan el sistema límbico son las arterias cerebrales anterior y posterior, la arteria coroidea anterior y ramas que se originan del polígono de Willis (Sanchez 2014). En el patrón habitual, la arteria coroidea anterior irriga el plexo coroideo del asta temporal y parte del triángulo colateral (atrio) así como el tracto óptico, el pedúnculo cerebral, las circunvoluciones del uncus y del hipocampo, partes del complejo amigdalino y estructuras adyacentes tales como la cola del núcleo caudado y la estría terminal. Estas son ramas todas de la arteria carótida interna por lo que habría de buscar su punción, o bien en la arteria carótida común (que se bifurca a la altura del borde superior del cartílago tiroides) o utilizando técnicas de imagen. De otro modo se corre el riesgo de puncionar la carótida externa y perder parte de la eficacia que se

desearía.

Siempre existe la posibilidad de producir un tromboembolismo con resultados fatales (Heath 1998) si se punciona una arteria carótida, siendo esta punción una complicación frecuente (2%-14%) del cateterismo yugular.

Las dosis empleadas en terapia neural no superan los 400mg totales (40 cc al 1%) y en su inyección intravascular están por debajo de los 25-50 mg (5cc al 0.5-1%), lejos de las dosis tóxicas y convulsivas. Cuando se busca un efecto directo sobre el sistema límbico y se utilizan las dosis expuestas en el Congreso Internacional de Terapia Neural de 2016 (Bogotá, Colombia 2016) de 3 cc de procaína al 0.7% se está hablando de 21 mg totales, por debajo de los 1.38 mg/kg que describe Adinoff en sus trabajos (vía intravenosa), si bien al utilizar la vía carotídea se alcanza una mayor dosis efectiva sobre el tejido diana.

V Conclusiones:

La inyección intravascular de anestésicos locales es una complicación bien definida como manifiestan la mayoría de guías clínicas en el campo de los bloqueos anestésicos. La revisión de la literatura nos lleva a afirmar que la procaína, a las dosis utilizadas en Terapia Neural, es un fármaco seguro que puede ser usado tanto por vía intravenosa como por vía intraarterial.

La procaína es un fármaco muy antiguo, comercializado en 1905 y utilizado de forma profusa en las décadas de 1950-1960 por lo que se conocen bien su farmacodinamia y sus efectos beneficiosos e indeseables. Abandonada en su uso terapéutico ante la aparición de anestésicos locales más potentes (y peligrosos) la bibliografía sobre su utilización adolece de ser un fruto de una época de esplendor donde todavía no ejercía su autoridad el “ensayo clínico randomizado a doble ciego”.

En la actualidad es un fármaco que se está redescubriendo a medida que se conocen nuevos efectos moleculares de su uso y se exploran sus acciones antiinflamatorias o su impacto en el sistema límbico. Aun así queda todavía un largo camino para establecer con un buen nivel de evidencia las indicaciones de uso extra e intravascular.

Bibliografía:

- 1 - Adinoff B, Devous MD, Best SE, Alexander D, Payne JK, Williams M. (2002) Dose-response measures of rCBF and subjective changes following procaine in healthy female volunteers. *Psychiatry Research Neuroimaging* 114. 123–135
- 2 - Adinoff B, Devous Sr, Best SM, George MS, Alexander D, & Payne K. (2001). Limbic responsiveness to procaine in cocaine-addicted subjects. *American Journal of Psychiatry*, 158(3), 390-398.
- 3 - Adinoff B, Devous MD, Cooper DC, Best SE, Harris TS, & Williams MJ. (2009). Neural response to lidocaine in healthy subjects. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 173(2), 135-142.
- 4 - Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2016. Ficha técnica Procaína. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/37925/37925_ft.pdf
Ultimo acceso marzo 2017
- 5 - Alcolea M. (1994). *Vibrational frequencies, conformations and geometry of procaine*. *Vibrational Spectroscopy*, 6, 149-165
- 6 - Allen FM, Crossman, LW, Lyons, L. V. (1946). "Intravenous Procaine Analgesia," *Curr. Researches 9 t h . & Analg.*, Jan., 1946, 25, 1.
- 7 - Beloeil H, Mazoit JX. (2009). Effets des anesthésiques locaux sur la réponse inflammatoire postopératoire. *Ann Fr Anesth Reanim*; 28:231-7.
- 8 - Beloeil H, Mazoit JX. (2010). Pharmacologie des anesthésiques locaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Anesthésie-Réanimation*, 36-320-A-10, 2010

- 9 - Benson BE, Carson RE, Kiesewetter DO, Herscovitch P, Eckelman WC, Post RM, & Ketter TA. (2004). 1239.A Potential Cholinergic Mechanism of Procaine's Limbic Activation. *Neuropsychopharmacology* 29, (7) 1239–1250
- 10 - Bennee J. (1954). Intravenous Procaine (2%) in Constipation and Aphthous Stomatitis. *Canadian Medical Association journal*, 70(1), 54.
- 11 - Brehm WF. (1957) Use of intracarotid arterial procaine during cranial arteriography. *Surgical Forum*. ISSN: 0071-8041, Vol 8, 540-545
- 12 - Calatayud J, González A. (2003). History of the Development and Evolution of Local Anesthesia Since the Coca Leaf. *Anesthesiology* 98:1503– 8
- 13 - Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. (2005). Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD003345
- 14 - Dedrick RL. (1988) Arterial Drug Infusion: Pharmacokinetic Problems and Pitfalls. *Journal of the National Cancer Institute* Vol. 80, No. 2, March 16,
- 15 - Fisher L. Neuraltherapie nach Huneke. Neurophysiologie, Injektion- stechnik und Therapievorschläge. 3.A., Hippokrates, Stuttgart, 2007.
- 16 - Foldes FF, Molloy R, McNall PG, & Koukal LR. (1960). Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *Journal of the American Medical Association*, 172(14), 1493-1498.
- 17 - Gartner, L. P. H., Orizaga, J. L., Gartner, L. P. H., Gartner, J. L. L. P., Hiatt, J. L., Gartner, L. P. H., ... & Gartner, L. P. H. (2002). *Texto atlas de histología* (No. 611.018). McGraw-Hill Interamericana,.

18 - Goerig M. (1998). Carl Ludwig Schleich and the introduction of infiltration anesthesia into clinical practice. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 23(6): 538-539,

19 - Goerig M, Bacon D, Van Zundert A. (2012). Carl Koller, Cocaine, and Local Anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Volume 37, Number 3, May-June

20 - Gordon, R. A. (1948). INTRAVENOUS PROCAINE. *Canadian Medical Association journal*, 59(6), 534.

21 - Gueukdjian SA. (1955). Intra-arterial injections in the treatment of peripheral vascular disease. *Postgrad Med J* 1955 31: 30-31

22 - Heath, K. J., Woulfe, J., Lownie, S., Pelz, D., Munoz, D. G., & Mezon, B. (1998). A devastating complication of inadvertent carotid artery puncture. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 89(5), 1273-1275.

23 - Hollmann, M. W., & Durieux, M. E. (2000). Local Anesthetics and the Inflammatory Response A New Therapeutic Indication?. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 93(3), 858-875.

24 - Howland WJ, Curry JL, Wheeler PP. (1967). Intra-arterial Administration of Procaine Hydrochloride After Arteriography. Potential Value in Preventing Arteriospasm and Thrombosis. *JAMA*. 1967;201(11):813-816.

25 - HUNEKE, F. (1953). Pain therapy with impletol. *Acta neurovegetativa*, 7(1-4), 385.

26 - Joshi S, Emala CW, Pile-Spellman J. (2007) *Intra-arterial Drug Delivery A Concise Review*. *J Neurosurg Anesthesiol* Volume 19, Number 2, April

- 27 - Joshi, S., Ellis, J. A., & Emala, C. W. (2014). Revisiting intra-arterial drug delivery for treating brain diseases or is it “déjà-vu, all over again”? *Journal of neuroanaesthesiology and critical care*, 1(2), 108.
- 28 - Kashino S, Ikeda M, Haisa M. (1982). *The Structure of Procaine*. *Acta Cryst.*. B38, 1868-1870
- 29 - Katz RL, Gissen AJ. (1969). Effects of intravenous and intra-arterial procaine and lidocaine on neuromuscular transmission in man. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 13(s36), 103-113
- 30 - Keele CA, Delorme EJ. (1947). Intravenous procaine (novocain). *Br Med J*. 1947 Mar 15;1(4497):354.
- 31 - Kellner C, Post R, Putnam F, Cowdry R, Gardner D, Kling MA et al (1987). Intravenous procaine as a probe of limbic system activity in psychiatric patients and normal controls. *Biological Psychiatry* 22: 1107–1126.
- 32 - Ketter TA, Andreason PJ, George MS, Lee C, Gill DS, Parekh PI, & Post RM. (1996). Anterior paralimbic mediation of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Archives of general psychiatry*, 53(1), 59-69.
- 33 - Layer P. (2011). Effects of Systemic Administration of a Local Anesthetic on Pain in Acute Pancreatitis. A Randomized Clinical Trial. *Pancreas*. Volume 40, Number 5, July 2011
- 34 - Livingston KE, Perrin RG. (1972). Central physiological effects of experimental intravenous procaine hydrochloride. *J. Neurosurg*. Volume 37. August
- 35 - Loomis TA, Hayes AW. (1996). *Loomis's Essentials of Toxicology* (Fourth Edition) Academic Press, London, 11 mar.

36 - Moor, FB. (1948). A Resume of Intravenous Procaine Therapy, *Medical Arts and Sciences: A Scientific Journal of the College of Medical Evangelists*. Vol. 2: No. 4, Art 5

37 - Mushin WW, Rendell-Baker L. (1949). INTRAVENOUS PROCAINE A REVIEW. *The Lancet* April 9, 1949, 619-20

38 - NG, AC., & MILLER, RE. (1971). Intraarterial injection of procaine. *American Journal of Roentgenology*.111 (4):791-793

39 - Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF, Di Gregorio G, Drasner K, MD, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. (2010). *ASRA Practice Advisory on Local Anesthetic Systemic Toxicity*. Regional Anesthesia and Pain Medicine.Vol 35, Num 2, March-April

40 - Nowakowski, P., & Bieryło, A. (2015). Ultrasound guided axillary brachial plexus plexus block. Part 2—technical issues. *Anaesthesiology intensive therapy*, 47(4), 417-424.

41 - O'Morchoe, C. C. C. (1962). Effect of procaine on the renal circulation after induced renal vasoconstriction. *Irish Journal of Medical Science* (1926-1967), 37(3), 114.

42 - Ostfeld A, Smit, CM, & Stotsky BA. (1977). The systemic use of procaine in the treatment of the elderly: A review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 25(1), 1-19.

43 - Ore, Pierre-Cyprien: De l'anesthesie produite chez l'homme par les injections de chloral dans les veines. *Comptes rendus des seances de L'academic des sciences* 78: 515- 517, 651-654, 1874, (with English translation.)

- 44 - Ring ME. (2007). The History of local anesthesia. *CDA Journal*, Vol 35, nº 4, 274-282.
- 45 - Sanchez A, Framiñan A, Juanes JA, Calvo C, García B (2014) Vascularización de las áreas límbicas mediante técnicas de imagen de última generación. Poster Congreso SERAM Sociedad Española de Radiología Médica 2014 Móstoles (Madrid) DOI:10.1594/seram2014/S-0805
- 46 - Seifen AB, Ferrari AA, Seifen EE, Thompson DS, Chapman J. (1979). Pharmacokinetics of intravenous procaine infusion in humans. *Anesth Analg* 58:382-386.
- 47 - Shanbrom E. (1961). Treatment of herpetic pain and postherpetic neuralgia with intravenous procaine. *JAMA*, 176(12), 1041-1043.
- 48 - Smith RH, Hunt DH, Seifen AB, Ferrari A, Thomson DS (1979). *Pharmacokinetic model for procaine in humans during and following intravenous infusión*. Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 68, N0.8, August
- 49 - Stark-Adamec, C., Adamec, R. E., Graham, J. M., Bruun-Meyer, S. E., Perrin, R. G., Pollock, D., & Livingston, K. E. (1982). Analysis of facial displays and verbal report to assess subjective state in the non-invasive detection of limbic system activation by procaine hydrochloride. *Behavioural brain research*, 4(1), 77-94.
- 50 - Tindall GT, Jackson JR. (1960). Clinical evaluation of procaine and hypertonic glucose as possible adjuncts to carotid arteriography. *Journal of Neurosurgery*. January. Vol. 17. No. 1. Pages 43-48
- 51 - Tornero JC, Gomez M, Fabregat G, Aliaga L, Roqués V. (2008). Complicaciones tras técnicas de anestesia regional. *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 55: 552-562

- 52 - Usubiaga JE, Moya F, Wikinski JA, Wikinski R, Usubiaga LE. (1967). Relationship between the passage of local anaesthetics across the blood-brain barrier and their effects on the central nervous system *Brit. J. Anaesth.* (1967), 39, 94
- 53 - Usubiaga JR, Wikinski J, Ferrero T, Usubiaga LE, Wikinski R (1966). Local anesthetic induced convulsions in man. An electroencephalographic study. *Anesthesia and Analgesia: Current Research* 45, 611–620.
- 54 - Usubiaga JE, La luppa M, Moya F, Wikinski JA, & Velazco R. (1968). Passage of procaine hydrochloride and para-aminobenzoic acid across the human placenta. *American journal of obstetrics and gynecology*, 100(7), 918-923.
- 55 - van Zundert, A., Helmstädter, A., Goerig, M., & Mortier, E. (2008). Centennial of intravenous regional anesthesia. Bier's Block (1908-2008). *Regional anesthesia and pain medicine*, 33(5), 483-489.
- 56 - Vasques F, Behr AU, Weinberg G, Ori C, Di Gregorio G. (2015). A Review of Local Anesthetic Systemic Toxicity Cases Since Publication of the American Society of Regional Anesthesia Recommendations. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. Volume 40, Number 6, November-December
- 57 - Wildsmith J.A.W., Jansson J.R. (2015). From cocaine to lidocaine *Eur J Anaesthesiol*; 32:143–146
- 58 - Winger, L. (1950). Intravenous Procaine Infusions in the Postoperative Period. *Annals of surgery*, 132(1), 143.
- 59 - Wikinski JA, Usubiaga JE, Wikinski RW. (1970). Cardiovascular and neurological Effects of 4,000 mg of Procaine. *Jama*, July 27.. Vol 213, N° 4

60 - Witter, K., Tonar, Z., & Schöpfer, H. (2016). How many Layers has the Adventitia?—Structure of the Arterial Tunica Externa Revisited. *Anatomia, histologia, embryologia*.

61 - WRIGHT, G. (1950). INTRAVENOUS PROCAINE HYDROCHLORIDE. *Anaesthesia*, 5(4), 201-207.

62 - Wood A. (1855) New method of treating Neuralgia by direct application of opiates to the painful points. *Edinburgh Medical and Surgical Review* Vol 82, 265-281