



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Revisión sistemática metanarrativa de las intervenciones en demencia con procaína como estrategia de la Terapia Neural**

**Elsa Margarita Santa María Sierra**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Ciudad Universitaria, Bogotá Colombia

2017

# **Revisión sistemática metanarrativa de las intervenciones en demencia con procaína como estrategia de la Terapia Neural**

**Elsa Margarita Santa María Sierra**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Maestría en Medicina Alternativa Área Terapia Neural**

Director

**Doctor Manuel Esteban Mercado Pedroza**

Magíster en Medicina Alternativa U.N.

Especialista Docencia Universitaria UMNG

Especialista en Ginecología y Obstetricia. U.N.

Gerencia en Salud y Administración Hospitalaria. CEADS

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Maestría en Medicina Alternativa Área Terapia Neural

Bogotá, Colombia

2017

*A mis pacientes, mis cotidianos maestros de vida.*

*A Pablo por ser compañero de mi existencia.*

*A Dalila Sierra y Bernardo Parra, mis padres, por haber forjado en mí la vida con consciencia del servicio.*

*A mis adorados hijos: Oriana Valeria, Julián Santiago y Juan José, la luz de mi camino.*

*Bueno, de todos modos hoy no me apetece.*

*Hoy no la tendrías aunque quisieras – dijo la Reina –. La regla es: mermelada ayer, mermelada mañana... pero no hoy.*

*Pero de vez en cuando debe haber «mermelada hoy» – objetó Alicia.*

*No; no puede ser – dijo la Reina –. La mermelada toca al otro día; como comprenderás, hoy es siempre éste.*

*No os comprendo – dijo Alicia –. ¡Lo veo horriblemente confuso!*

*Es lo que pasa al vivir hacia atrás – dijo la Reina con afabilidad –: siempre produce un poco de vértigo al principio...*

*¡Vivir hacia atrás! – repitió Alicia con gran asombro –. ¡Jamás había oído nada semejante!*

*Sin embargo, tiene una gran ventaja: la memoria funciona en las dos direcciones.*

*Desde luego, la mía solo funciona en una – comentó Alicia-. No puedo recordar cosas antes de que hayan sucedido.*

*Es mala memoria, la que funciona sólo hacia atrás – comentó la Reina.*

***Alicia a través del espejo.***

***Lewis Carroll***

# Agradecimientos

Son muchas las personas que con su tiempo y dedicación han contribuido a la realización de este trabajo de investigación, agradezco especialmente al Doctor Javier Eslava Schmalbach profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, quien me ayudó a buscar alternativas de revisión no convencionales; pacientemente me acompañó en las búsquedas y en lecturas que dieron origen al estudio que ahora presento.

Al Doctor Manuel Mercado, profesor por retomar la tutoría quien le dedicó tiempo a escucharme, animarme, a continuar el camino iniciado y a culminarlo con rigurosidad.

Al Doctor Eduardo Humberto Beltrán Dussán, profesor asociado de la Maestría en Medicina Alternativa de la Universidad Nacional de Colombia, por involucrar a la academia en otras miradas de la medicina con rigor científico, volviendo a las ciencias básicas y retomando el pensamiento filosófico para mejores alternativas de curación, además por su valioso aporte en la evaluación inicial del proyecto de investigación. A la doctora Laura Pinilla, profesora de la Maestría en Medicina Alternativa Área Terapia Neural por darme las herramientas teóricas, así como poner a mi disponibilidad la literatura de difícil consecución acerca del nervismo ruso.

Al Doctor Jorge Hernán López, profesor titular del departamento de medicina interna, por enseñarme a amar con conocimiento a los ancianos y dedicar mi quehacer profesional al servicio de la búsqueda de una mejor calidad de vida para los viejos.

A Cameron Sang, Asesor Senior de Cualificaciones en Wellington, Nueva Zelanda, por el acompañamiento en la traducción de los textos requeridos para la elaboración del presente trabajo.

A Pablo Andrés Nieto, historiador, profesor de la Universidad Pedagógica Nacional, por su amorosa compañía en este proceso, además de situar histórica y geográficamente cada una de las escuelas, por aportar en la construcción de cada uno de los conceptos, para que se diera coherencia al presente trabajo.

A Luz Dary Sarmiento y Guillermo Ospino, mis compañeros de Maestría por su compañía cotidiana e impulso en la finalización de este proceso.

# Resumen

El trastorno neurocognitivo mayor, entidad prevalente en el contexto de una sociedad envejecida, multifactorial, con gran impacto en la carga de salud mundial, requiere de intervenciones multidimensionales con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes y su familia. Desde diferentes aproximaciones se ha propuesto la procaína como una herramienta de intervención que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con demencia. Los resultados al respecto han sido contradictorios y ambiguos; por un lado la medicina basada en la evidencia no aconseja su uso pues su estudio no permite formar un cuerpo de evidencia robusta para su indicación. Por otro lado, se encuentran los usuarios que la continúan usando. Por último, la medicina Neuralterapéutica que la utiliza como herramienta de intervención. Es por esta razón que la presente investigación pretende, en primera instancia, describir las intervenciones que se han realizado con procaína en los pacientes con demencia.

La metodología utilizada es una revisión sistemática metanarrativa, la cual se ubica dentro de la categoría de estudios secundarios, donde se pretende dar sentido a intervenciones complejas, es decir aquellas en las cuales no se limitan al uso de un medicamento, sino que entrañan otros tipos de intervenciones, que no pueden ser explicadas únicamente desde el punto de vista cuantitativo de las revisiones sistemáticas convencionales. Basado en la filosofía constructivista de la ciencia propuesta por Thomas Kuhn, se desentrañan los diferentes paradigmas que han dado lugar a las tradiciones investigativas que han usado la procaína como una herramienta de intervención en los pacientes con demencia.

Para la presente revisión sistemática se incluyeron 28 artículos identificados en las bases de datos biomédicas y desde la literatura gris, los cuales fueron escogidos de la literatura disponible con el objetivo de dar un contexto histórico, determinar el marco teórico y metodológico de los paradigmas. A partir de dicha revisión, se identificaron tres tradiciones investigativas provenientes del mapeo inicial de la búsqueda de artículos: el nervismo ruso,

enmarcado desde la fisiología sintética, la Escuela Rumana con su principal exponente la doctora Ana Aslan con el uso de la procaína como factor eutrófico en el envejecimiento, y los estudios desde la fisiología analítica realizados en los Estados Unidos. Se describe la conceptualización, intervenciones y hallazgos que se han realizado con procaína en búsqueda de mejorar la función cognitiva y la calidad de vida de los pacientes con trastorno neurocognitivo.

Como conclusión la presente investigación muestra, desde la metodología propuesta, cómo las revisiones sistemáticas metanarrativas se convierten en una opción de revisión sistemática que puede usarse en la Medicina Alternativa para evaluar intervenciones complejas que han sido conceptualizadas desde diferentes paradigmas. De igual forma, abre caminos a la Terapia Neural para realizar nuevos estudios evaluando el impacto en la calidad de vida de los pacientes con demencia.

**Palabras clave: Demencia, trastorno neurocognitivo, delirium, procaína, envejecimiento, metanarrativa.**

## Abstract

Major neurocognitive disorder, a disease prevalent in an aging, multifactorial society, has a significant impact on the global health burden and requires multidimensional interventions to improve the quality of life for patients and their families. Different approaches in using Procaine as an intervention tool have been proposed as a means of improving the quality of life for patients with dementia. The results have been both contradictory and ambiguous; On one hand, evidence based medicine does not recommend its use, which does not allow for the formation of a robust body of evidence regarding its effectiveness. Despite this, there are people who still continue to use Procaine. Finally, the use of Neural therapeutic medicine as an intervention tool will be discussed. This research proposes, in the first instance, to describe interventions performed with Procaine on patients with dementia.

The methodology used is a systematic metanarrative review, which is characterised as a secondary study, with the aim of giving meaning to complex interventions, ie: interventions which combine the use of the drug with other types of interventions, which cannot be explained solely from a quantitative perspective obtained from conventional systematic reviews. Based on the Constructivist philosophy of science proposed by Thomas Kuhn, the different paradigms that have given rise to investigative traditions, which have used Procaine as an intervention tool in patients with dementia are becoming understood.

This systematic review covered 28 articles identified in biomedical databases and in grey literature, which were selected from available literature in order to give historical context and to determine the theoretical and methodological frameworks of the paradigms. From initial mapping of the identified articles, three research traditions were identified: Russian Nervism, which has a synthetic physiology framework; the Romanian School, whose principle exponent, Ana Aslan utilised Procaine as a eutrophic factor in aging; and studies in Analytical Physiology conducted in the United States of America. The conceptualisation, interventions and findings of research into Procaine's use in improving cognitive functions and quality of life of patients with neurocognitive disorder will be described.

The research will conclude by evidencing the proposed methodology, based on the systematic review of the metanarratives, as a systematic review option that could be used by alternative medicine to evaluate complex interventions conceptualised via various paradigms. Likewise, the research opens up new avenues for Neural Therapy to conduct new studies evaluating the impact on the quality of life of dementia patients.

**Keywords: Dementia, neurocognitive disorder, delirium, Procaine, aging, metanarrative.**

# Contenido

Resumen.....	VI
<b>1. Marco Teórico .....</b>	<b>5</b>
<b>2 Metodología: Revisión sistemática metanarrativa.....</b>	<b>15</b>
2.1 Estrategias de búsqueda .....	20
2.2 Selección de los estudios.....	21
<b>3 Resultados .....</b>	<b>23</b>
3.1 Metanarrativa del nervismo.....	27
3.1.1 Ivan Séchenov y el nacimiento del nervismo .....	28
3.1.2 El auge de la experimentación en el nervismo: Iván Petrovich Pavlov.....	31
3.1.3 Speransky y la aplicación de los principios del nervismo en la medicina: la función integradora del sistema nervioso. ....	36
3.1.4 Los bloqueos novocaínicos como estrategia terapéutica.....	40
3.1.5 Bloqueo novocaínico del ganglio estrellado para las psicosis seniles y tromboembolia cerebral .....	44
3.2 Metanarrativa de la Escuela Rumana: La profilaxis para el envejecimiento. ....	47
3.2.1 Ana Aslan pionera de la Geriatria y gerontología en Rumania .....	47
3.2.2 Estudios experimentales incluidos en la revisión .....	50
3.3 Metanarrativa de la Escuela Norteamericana: Visión farmacológica de la procaína.....	56
3.3.1. Revisión del uso sistémico de la procaína en ancianos 1977. ....	56
3.3.2 Revisión Cochrane: Tratamientos con procaína para la cognición y demencia. ....	60
3.3.2. Estudios con resultados negativos en las intervenciones con procaína.....	62
3.3.3. Estudios con resultados positivos en las intervenciones con procaína .....	70
<b>4. Discusión de resultados.....</b>	<b>76</b>
<b>5. Conclusiones .....</b>	<b>83</b>
<b>Anexo A: Estrategia de búsqueda .....</b>	<b>84</b>
<b>Anexo B: Estudios seleccionados.....</b>	<b>87</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>92</b>

# Lista de figuras

<b>Figura 3-1</b>	
Flujograma de la selección de artículos para la revisión .....	24
<b>Gráfica 3-1</b>	
Distribución de los artículos publicados por período de tiempo.....	25
<b>Gráfica 3-2</b>	
Distribución de publicaciones por países y por periodos de tiempo .....	27
<b>Gráfica 3-3</b>	
Distribución geopolítica de los estudios de 1950 -1990.....	28
<b>Ilustración 1-1</b>	
Patente de la procaína en 1904 .....	11

# Lista de tablas

	<b>Pag.</b>
<b>Tabla 1-1:</b> Criterios Diagnósticos del DSM-5 para Trastorno Cognitivo Mayor	<b>6</b>
<b>Tabla 1-2:</b> Criterios diagnósticos para todas las causas de demencia establecidos por el National Institute on Aging – Alzheimer Association Workgroups en el 2011	<b>7</b>

# Lista de Símbolos y abreviaturas

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
<i>AchE</i>	Acetilcolinesterasa
<i>ADN</i>	Acido desoxiribonucleico
<i>CIE10</i>	Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima versión
<i>DSM</i>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
<i>EKG</i>	Electrocardiograma
<i>EMBASE</i>	Excerpta Medica dataBASE
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>ICTRP</i>	International Clinical Trials Registry Platform. WHO Portal
<i>LILACS</i>	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
<i>MAO</i>	Monoamino oxidasa
<i>NINCDS-ADRDA</i>	<u>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</u>
<i>NINCDS-AIREN</i>	National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
<i>NMDA</i>	N-metil-D-aspartato
<i>PABA</i>	Ácido para-aminobenzoico
<i>TDP-43</i>	Proteína de unión al ADN 43
<i>TREA</i>	Treatment Routes for Exploring Agitation



# Introducción

La demencia como complejo sindromático con múltiples etiologías, se caracteriza por el deterioro progresivo en las habilidades cognitivas y en las actividades básicas de la vida diaria (1,2); prevalente en esta sociedad envejecida, se ha llegado a llamar la epidemia del siglo XXI. Esta condición multidimensional, no sólo engloba la vida de los pacientes, sino que arrastra tras de sí un cambio para todo el entorno familiar y social. En este contexto son múltiples las intervenciones que se han utilizado para poder aliviar el sufrimiento de muchos ancianos que padecen este flagelo, entre éstas las realizadas con procaína. El objetivo de la presente investigación es observar la elaboración teórica y metodológica de estas intervenciones, así como describir los resultados que se han obtenido tanto en la función cognitiva como en los síntomas acompañantes que deterioran la calidad de vida de los pacientes.

Desde mi formación como geriatra, enfrentarse a un paciente con demencia es un reto de grandes proporciones pues significa estar frente a un pronóstico catastrófico. Las opciones farmacológicas existentes desaceleran el proceso natural de la enfermedad, pero no lo detienen. Por esto, el interés de indagar en otros campos diferentes de la farmacología convencional, me llevaron a la terapia Neural como una alternativa de intervención para disminuir la carga de medicamentos en los pacientes, mejorar el estado de ánimo, su desempeño físico, y por tanto incidir de forma global en la calidad de vida de los ancianos. Bajo este contexto, la procaína -como estrategia terapéutica de la Terapia Neural- ha sido estudiada en el último siglo como una de las alternativas farmacológicas para prevenir el deterioro cognitivo en la vejez, y aunque desde la medicina basada en la evidencia se desaconseja su uso, sigue estando presente dentro de las opciones para estos pacientes.

El objetivo de la presente revisión, es un análisis sistemático de la literatura acerca del tema, observando el cómo, porqué y dónde se han desarrollado las diferentes intervenciones con la procaína situándolas en el contexto debido.

Una revisión sistemática realizada bajo la metodología propuesta por la colaboración Cochrane (3) fue elaborada en 2008 con una recomendación en contra de la promoción del uso de la procaína como medicamento eficiente en demencia y deterioro cognitivo. No obstante, su uso extendido despertó mi interés y empecé a indagar, desde su origen mismo, las diferentes intervenciones utilizadas con este medicamento. Por otra parte, la Doctora Trish Greenhalgh<sup>1</sup> y su equipo de trabajo mostraron una alternativa de revisión sistemática que pretendió ir más allá del análisis numérico observando el trasfondo de las intervenciones complejas, llegando a la conclusión que éstas no pueden ser abordadas desde un sólo punto de vista, sino que ameritan una visión global reflexiva e histórica.

Es por esta razón que la presente investigación propone la elaboración de las revisiones sistemáticas metanarrativas, donde se tenga una búsqueda exhaustiva de la literatura que pueda dar sentido a la información disponible, que en ocasiones es vasta, desarticulada y caótica.

Se presentan los resultados de la búsqueda sistemática de la información sobre las intervenciones con procaína en los Trastornos Neurocognitivos, desentrañando los diferentes paradigmas de los que hacen parte, haciendo un recorrido histórico de las conceptualizaciones dadas, así como de los diferentes hallazgos empíricos que le han dado sustento. Se describirán y analizarán tres paradigmas que, desde la filosofía constructivista de la ciencia propuesta por Thomas Kuhn(4), han mostrado resultados de

---

<sup>1</sup> Trish Greenhalgh es una académica internacionalmente reconocida en atención primaria, profesora de la Universidad de Oxford en el área de cuidado primario y ciencias de la salud. Ha sido profesora en el University College de Londres y en la Queen Mary University de Londres. Como codirector de la unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud (IRIHS), lidera un programa de investigación en la interfaz entre las ciencias sociales y la medicina, con un fuerte énfasis en la organización y prestación de servicios de salud. Su investigación busca celebrar y conservar los aspectos tradicionales y humanísticos de la medicina al mismo tiempo que abarca las oportunidades sin precedentes de la ciencia y la tecnología contemporáneas para mejorar los resultados de la salud y aliviar el sufrimiento. Trish es coordinador de módulos conjuntos en el módulo Conocimiento en Acción (KIA) de la Maestría en Atención de Salud Basada en la Evidencia.

las intervenciones hechas con procaína en el campo de la función cognitiva de los ancianos.

La presente investigación estará dividida en cinco capítulos. En el capítulo primero se describirá el panorama de cómo se entiende actualmente la demencia o trastorno neurocognitivo mayor, con las diferentes características de este síndrome, las patologías asociadas, los métodos de evaluación y las intervenciones disponibles. Así mismo se muestra el desarrollo histórico de la procaína, como las diferentes intervenciones que han tenido lugar usándola como herramienta, farmacológica o no farmacológica. El capítulo segundo hace una presentación de la metodología de las revisiones sistemáticas metanarrativas desde su concepción filosófica, como de los principios que la orientan y cómo se ha venido desarrollando en el mundo. El capítulo tercero se describen los resultados arrojados por la búsqueda sistemática, presentando el mapeo que se realizó para determinar los paradigmas presentes. Se hace énfasis en las metanarrativas del nervismo, la Escuela Rumana, y los estudios y artículos publicados desde la visión norteamericana. En el capítulo cuarto se realiza la síntesis narrativa y la discusión de los resultados del presente trabajo. Por último, las conclusiones.

Este trabajo pretende poner a disposición una nueva metodología de revisiones sistemáticas que puedan ayudar a desentrañar las intervenciones complejas, y que se nutra no sólo del saber médico, sino de muchos saberes que pueden aportar grandes contribuciones en favor de la mejoría de nuestros pacientes.



# 1. Marco Teórico

En este capítulo se presenta una puesta al día en la epidemiología, nominación etiología e intervenciones disponibles para la demencia. Se presenta una revisión narrativa del desarrollo histórico de la procaína y algunos de sus usos hasta la actualidad, posteriormente un recuento de la Terapia Neural y el uso que hace de la procaína como instrumento de intervención.

## 1.1 Trastorno Neurocognitivo Mayor:

En la actualidad con los avances en medicina, la humanidad ha conseguido aumentar la expectativa y la esperanza de vida con el fin de terminar con la existencia de las mayores enfermedades; se ha pasado de la mortalidad por enfermedades agudas a mayor prevalencia de enfermedades crónicas, con más incidencia de la discapacidad en los ancianos(5)

En este contexto se encuentran los Trastornos Neurocognitivos mayores, previo al DSM-5 llamados demencia, delirium, trastornos amnésicos u otros trastornos cognitivos, la cual se entiende como un “síndrome clínico gradual, progresivo, y por definición irreversible, de deterioro en la función cognitiva, que tiene consecuencias en la funcionalidad del paciente”(6). En el 2013 la American Psychiatric Association estableció los nuevos criterios diagnósticos para los trastornos cognitivos mayores como se muestra en la **Tabla 1-1**. La National Institute on Aging establece una serie de diferencias referente a La American Psychiatric Association, tal como se presenta en la **Tabla 1-2** referente a los criterios de demencia.

**Tabla 1-1:** Criterios Diagnósticos del DSM-5 para Trastorno Cognitivo Mayor

<p>A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y</li><li>2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológico estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.</li></ol>
---

<p>B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.</p> <p>D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p>
Fuente: Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5(7)

**Tabla 1-2:** Criterios diagnósticos para todas las causas de demencia establecidos por el National Institute on Aging – Alzheimer Association Workgroups en el 2011

<p>La demencia es diagnosticada cuando existen síntomas cognitivos o comportamentales tales como:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Interferencias con las habilidades para funcionar en el trabajo o en actividades usuales.</li> <li>2. Representa un declive desde niveles previos de funcionamiento y desempeño.</li> <li>3. No es explicable por delirium u otro desorden psiquiátrico.</li> <li>4. Deterioro cognitivo es diagnosticado a través de la combinación de historia del paciente o un informante conocedor; o por una evaluación objetiva cognitiva como un examen de la evaluación del estado mental, o pruebas neuropsicológicas.</li> <li>5. El deterioro cognitivo implica un deterioro en mínimo dos de los siguientes dominios: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Deterioro en la habilidad para adquirir y recordar nueva información.</li> <li>b. Deterioro en el razonamiento y manejo de tareas complejas,</li> <li>c. Deterioro en las habilidades viso espaciales.</li> <li>d. Deterioro en las funciones del lenguaje (habla, escritura o lectura)</li> <li>e. Cambios en la personalidad, la conducta o el comportamiento.</li> </ol> </li> </ol>
Fuente: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. (8)

A partir de lo anterior, existen dos grandes grupos de Trastornos Neurocognitivos Mayores. Por un lado se encuentran las de etiología neurodegenerativa; de ellos la enfermedad de Alzheimer con mayor prevalencia la cual cuenta con una proporción cercana al 50 – 75% de los diagnósticos de Trastorno Neurocognitivo Mayor o demencias. En el subgrupo de las demencias degenerativas primarias se encuentran también las demencias frontotemporales (Variante frontal, afasia primaria progresiva, demencia semántica)(9). Las demencias que se acompañan en sus estadios iniciales de síntomas piramidales y extra piramidales se pueden mencionar la demencia en la enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, la corea de Huntington o las degeneraciones ganglio basales. En el segundo grupo se encuentran los trastornos Neurocognitivos mayores o demencias secundarias a otras entidades patológicas, en donde se encuentran las que se

---

producen posterior al trauma craneoencefálico, las demencias sin pérdida neuronal pero con afectación en su funcionamiento, dadas por alteraciones metabólicas, infecciosas, endocrinas o nutricionales(10).

Los Trastornos Neurocognitivos Mayores o demencias tienen una gran carga en la enfermedad actual en los pacientes ancianos, se han asociado a la multimorbilidad con incidencia mayor de síndromes geriátricos tales como inmovilismo, úlceras por presión, incontinencia, síndrome de sobrecarga del cuidador, abuso y maltrato(11).

Los mecanismos fisiopatológicos que se han establecido para la Enfermedad de Alzheimer, la forma más prevalente de la demencia, se encuentra la acumulación de placas de amiloide y ovillos neurofibrilares. La proteína precursora de amiloide es fragmentada por una serie de enzimas secretadas a pequeños péptidos de  $\beta$  – amiloide ( $A\beta$ ). Estos péptidos, sobre todo el péptido  $A\beta$ 1-42, tienen tendencia a agregarse en oligómeros de  $A\beta$  y formar las *placas de amiloide* no solubles(12,13). Además de este proceso se encuentra también la proteinopatía tau, (hiperfosforilación), como anomalías de la  $\alpha$ -sinucleína y TDP-43 (Proteína de unión al ADN 43)(14,15). Estos procesos moleculares llevan a disfunción la estructura celular, y por lo tanto a pérdida de su función. Se han propuesto como disparadores del proceso patológico la disfunción mitocondrial, el daño oxidativo subsecuente, excitación neurotóxica, rompimiento de la homeostasis del calcio intracelular, con inadecuada señalización de insulina, daño endotelial y neuroinflamación llevando a la red neuronal a pérdida de la sinapsis y disminución de la neurotransmisión. Este es un proceso dinámico en el cual se encuentran procesos inhibitorios y excitatorios, tema de investigación en la neurociencia actual (16,17).

En las enfermedades complejas, los tratamientos deben ser multimodales en beneficio del paciente y sus cuidadores. Las opciones farmacológicas han mostrado resultados en disminuir el tiempo de progresión de la enfermedad, en ellas se encuentran los tratamientos sintomáticos los cuales han sido indicados en la Enfermedad de Alzheimer, Demencia por Parkinson y síntomas neuropsiquiátricos en los trastornos neurocognitivos como agitación, ansiedad, agresión y depresión.

En las guías de manejo se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico con inhibidores de la Acetilcolinesterasa (AChE). Los Inhibidores de la AChE retrasan la inactivación de la acetilcolina luego de su liberación sináptica. En Colombia existe la

disponibilidad de donepezilo, rivastigmina y galantamina, en demencia tipo Alzheimer y demencia por Parkinson, no se recomienda para demencias vasculares puras. La memantina usado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tiene como mecanismo de acción bloquear el flujo de corriente a través de los canales de N- metil d- aspartato (NMDA), una subfamilia del receptor de aspartato ampliamente implicada en la función cerebral, la modulación del receptor NMDA por parte de la memantina, puede incrementar, o disminuir la excitación de los circuitos neuronales (18). Sin embargo en un reciente metaanálisis publicado, evaluando la efectividad de estos medicamentos, concluye que son modestos los beneficios logrados por los medicamentos “antidemencia” en la cognición, independientemente de la severidad de la enfermedad, siendo la memantina un poco más efectiva en el tratamiento de la incompetencia funcional en los pacientes con trastorno neurocognitivo mayor severo(19,20).

Como se ha señalado, en las enfermedades complejas, los tratamientos deben ser multimodales en beneficio del paciente y sus cuidadores. Las terapias no-farmacológicas (intervenciones sin medicamentos), que tienen amplio espectro de enfoques implican algún tipo de acción con el paciente y/o su entorno social y físico (21). Estas intervenciones pueden ser generales (educación y apoyo al cuidador) o enfocadas (eliminar condiciones que contribuyen a un comportamiento específico, musicoterapia, terapia con masajes, aromaterapia, entre otros). Sus objetivos incluyen prevención, manejo, reducción o eliminación de eventos comportamentales con disminución de la carga emocional y física para el paciente y su cuidador(22). Un reciente estudio, con una metodología innovadora denominada *Treatment Routes for Exploring Agitation* (TREA), mostró cómo tratamientos personalizados a diferentes condiciones de los pacientes reducían la agitación (control del dolor, aburrimiento etc.)(21). Para tratar los síntomas como agitación, inquietud y apatía se realizó una revisión sistemática para evaluar la eficacia de intervenciones no farmacológicas, propuestas como primera línea de tratamiento, dado que los medicamentos usados para su control tienen efectos adversos que aumentan los síndromes geriátricos, mostraron eficacia la musicoterapia, la aromaterapia, cuando fue realizada con aceite esencial de lavanda en puntos de acupuntura, la terapia con luz, con una modesta eficacia de las terapias manuales, donde se incluyeron los masajes y la terapia craneosacral (23,24).

## 1.2 Procaína

Nativa de nuestro continente, las hojas de coca han tenido uso por los humanos desde hace más de 5000 años. Los datos ubican su uso en la región Andina desde el año 700 AC (25). Sus propiedades medicinales fueron inicialmente descubiertas por el grupo étnico Arhuaco de la Sierra Nevada de Santa Martha, y transmitida a sus vecinos. Numerosas citas referentes a la hoja de coca hicieron los cronistas españoles, así como referencias de Amerigo Vespucci (1451-1512) quien fue el primero en documentar en forma sistemática el uso humano de las hojas de coca. Francisco Pizarro y su primo Pedro Pizarro, documentaron el uso de la hoja de coca por parte de los nobles y altos oficiales del imperio Inca; su uso principal era aliviar el hambre y la sed y mejorar el desempeño físico (26).

En occidente la influencia temprana para el uso de las preparaciones de la hoja de coca estuvo a cargo de los italianos Paolo Mategazza y Angelo Marianio quienes publicaron los primeros artículos sobre los efectos fisiológicos y psicológicos de la coca; su uso incluía dolor dental, desordenes digestivos, histeria, melancolía, afrodisiaco y un sustituto benigno del café (27).

El naturalista italiano Karl Von Scherzer (1821-1903) recolectó hojas de coca que fueron enviados al químico alemán Albert Niemann (1834-1861) quien aisló el principio activo de la planta a la que llamó cocaína y determinó su fórmula molecular (26). El primer estudio experimental con la cocaína fue realizado por el peruano Thomas Moreno y Maíz, el cual era cirujano naval y lo hizo como parte de su tesis doctoral en 1868 en París, determinando que causaba insensibilidad en ratas, ratones y ranas posterior a su inyección. En 1888 el aristócrata y médico ruso Vasil Von Anrep (1852-1925) publicó un artículo acerca de sus experimentos realizado en animales donde inyectaba una pequeña cantidad de cocaína al 0.6%. Realizó en él mismo una inyección en su brazo de esta una pequeña cantidad en esta concentración observando que se producía un arco insensible en el sitio infiltrado(27).

Sigmund Freud (1856-1939) conociendo algunas de las descripciones que se habían hecho sobre las hojas de coca y la cocaína como derivado, puso especial interés en el uso para el manejo de las adicciones por alcohol y morfina, así como un tratamiento poco

ortodoxo para el asma. Sigmund Freud instó a su colega Karl Koller (1857-1944) a notar el adormecimiento de la lengua cuando se colocaba cocaína. Alentado por este hallazgo, en septiembre de 1884 usa por primera vez el compuesto como anestésico local en una cirugía oftalmológica al ser instilada en el saco conjuntival.

Pronto las propiedades como anestésico local cruzaron el océano, el doctor William Halstead (1852-1922) al observar la utilidad de la cocaína lo puso en práctica ampliando su uso. Entre 1884 y 1885 fueron 60 las publicaciones en Estados Unidos y Canadá que reportaban las inyecciones de cocaína en procedimientos menores usándola como anestésico. En 1884 Richard Hall (1856-1897), colega de Halstead publica el primer bloqueo de nervio exitoso con el clorhidrato de cocaína al 4%(27).

Así como se amplió la utilización de la cocaína en la práctica odontológica, también se hicieron presentes los reportes de los efectos adversos que traía su uso. 200 casos relacionados en su mayoría con intoxicaciones sistémicas, que por sus efectos vasodilatadores fueron los causantes de 13 muertes atribuidas a su uso. Surge así la necesidad de buscar compuestos que tengan las propiedades como anestésico de la cocaína, pero sin los efectos adversos que se habían reportado. Se hacía necesario la búsqueda de un nuevo anestésico local que debía cumplir cuatro requisitos básicos derivados de los efectos que se habían obtenido con la cocaína: debía ser soluble en agua, baja o nula toxicidad para ser usado en grandes concentraciones, capaz de ser esterilizado en altas temperaturas y al aplicarse no debía irritar el tejido en el lugar de la inyección. Es entonces cuando entra en el escenario el doctor Alfred Einhorn (1856-1917), quien desde los laboratorios de la nascente química de síntesis y la farmacología experimental, el 27 de noviembre de 1904 patenta 8 compuestos dentro de los cuales se contaba con la novocaína (llamada así por ser la nueva cocaína) En la ilustración 1.1. se muestra la publicación del descubrimiento realizado por el doctor Einhorn.

Ilustración 1-1: Patente de la procaína en 1904



Fuente: Stolyarenko PY (2003) “История прокаина” (Traducción propia: “Historia de la Procaína”). Samara: Ministerio De Salud De La Federación De Rusia. (28)

La procaína tiene efectos en todos los tejidos neurales y células excitables en concentraciones de 2 – 20 mg/ml. En su acción sobre estas células, la procaína disminuye la excitabilidad e incrementa el umbral, enlentece o bloquea la conducción de los potenciales de acción, disminuye la actividad repetitiva y reduce la eficacia de la transmisión sináptica, sin producir alteraciones en potencial de membrana de reposo, estos efectos están dados por la interacción de la conductancia de los cationes sodio, potasio y calcio.

Las propiedades fisicoquímicas de la procaína son: 1) sustancia de la familia de los ésteres 2) peso molecular lar base de 236 gr/mol 3) pKa a 25° C de 9.05, un cociente de partición 0.02. 5.8% de unión a proteínas (29).

Como terapia antienvjecimiento, se insinúa en 1930 con René Leriche (1879 – 1955), cirujano francés que describió el uso de la procaína en enfermedades de medicina interna (30). Sin embargo, es en la década de 50's del siglo pasado, cuando la doctora rumana Ana Aslan muestra al mundo su producto Gerovital H3, cuyo componente era la procaína y lo promociona como terapia antienvjecimiento. Se promueve sus efectos benéficos en memoria, aterosclerosis y otras condiciones degenerativas (31). Los mecanismos de acción que se han propuesto para el efecto del Gerovital están inhibición de la monoamino oxidasa como acción antioxidante.

En el torrente sanguíneo la procaína es degradada por colinesterasas plasmáticas, (uno de los metabolitos es el DMAE dimetilaminoetanol) al cual se atribuyen las posibles propiedades antienvjecimiento de la procaína, como estimulante en la producción de colina, la cual tiene efecto en el cerebro en la elaboración del neurotransmisor de acetilcolina (principal neurotransmisor involucrado en el aprendizaje y la memoria). PABA (ácido paraaminobenzoico) tiene dentro de sus propiedades inhibir la formación del pigmento del envejecimiento la lipofuscina y los fogajes (32,33). También dentro de las propiedades del PABA, está la protección al daño de la luz ultravioleta, así mismo actúa como antioxidante protegiendo la membrana celular y ADN mitocondrial de los ataques de los radicales libres y del estrés oxidativo (34).

La terapia Aslan, en boga en los años 50`s y 60`s del siglo XX, se convirtió en terapia “show” contra el envejecimiento en la Rumania comunista de Nicolás Ceausescu, se promovieron la apertura de clínicas- hotel antienvjecimiento donde concurrían personajes tales como MaoTse Tung, Marlene Dietrich , Charles De Gaulle, Pablo Picasso entre otros. Los resultados “sorprendentes y extraordinarios” promocionados generaron escepticismo, y en la década de 70`s se realizó una revisión sistemática donde se concluye que la procaína tendría efectos antidepresivos. El estudio fue desarrollado por la Sociedad Americana de Geriatria en 1977 estableció que la procaína no mostraba adecuados resultados en el campo de la cognición ni de las enfermedades crónicas en los pacientes ancianos (35).

---

La terapia, planteará la Sociedad Americana de Geriátría, al ser promovida detrás de la cortina de hierro bajo el régimen socialista, además de los hallazgos rimbombantes podrían ser parte de la estrategia de propaganda. Desde el lado norteamericano también había un gran interés en soslayar los hallazgos e impulsos innovadores realizados en el bloque socialista. Bajo esa coyuntura, la terapia Gerovital se siguió usando ampliamente pero de forma soterrada; de hecho en 1982 la FDA le retira el permiso de importación al producto Gerovital H3 (36).

En 2008 se publica la revisión Cochrane(3), con actualización el 27 de abril de 2010, se evaluó la eficacia y los efectos adversos de la procaína (y preparaciones que tuvieran como componente principal procaína) en la función cognitiva de los pacientes con demencia, así como en ancianos sanos. La revisión sugirió que existía evidencia de los efectos deletéreos de la procaína en los efectos adversos en dos estudios con 415 participantes (OR 7.30, 95% IC 2.13 -25.02). Dos de los estudios sugirieron un efecto positivo en la cognición. Las limitaciones dadas por la heterogeneidad de los estudios y la pobre calidad de los ensayos no permitieron conclusiones en medir el resultado del beneficio. Es de resaltar que muchos de los estudios fueron hechos antes de 1990, donde aún no se tenían estandarizados los criterios de calidad en los ensayos clínicos.

### **1.3 Terapia Neural**

La Terapia Neural o Medicina Neuralterapéutica es un Sistema médico complejo que busca promover auto-eco-organización en los individuos, situando estímulos inespecíficos, con procaína o lidocaína, en sitios que se consideran puntos de irritación del Sistema Nervioso. Se fundamenta en la concepción integradora de la filosofía sintética, desarrollada desde el siglo XIX en Rusia fundamentada por Séchenov, y seguida con los avances hechos por el decano de la fisiología Iván Pavlov. Se propone promover en el organismo auto-eco-organización, estando fundamentada en el nervismo. Así, se puede plantear que el sistema nervioso actúa en la economía corporal como un regulador e integrador de todas las funciones en un sistema termodinámicamente abierto, que se modifica en la interrelación con el medio(37). En tal sentido, la aplicación de la procaína como dieléctrico, en los sitios

determinados como campos interferentes<sup>2</sup> que llevan a cambios en la corticalización de la información(38).

Si se entiende la terapia neural como un impulso para la regulación, el cuerpo humano se concibe como una totalidad. Y en relación a la demencia, su síndrome tendrá características propias en el sistema nervioso, sin embargo, su agente disparador, puede encontrarse en sitios a distancia, o tener factores perpetuadores en tejidos distantes de la economía corporal. Se encuentra a tono con las teorías modernas de la etiología del deterioro cognitivo, en factores tales como las inflamaciones crónicas, el estrés, tóxicos endógenos y exógenos, que sumados en los pacientes ancianos(39) forma lo que se ha llamado la “*carga alostática*”.

La demencia NO es una consecuencia necesaria del envejecimiento, es una condición patológica del envejecimiento. En concordancia con esto, en un estudio llevado a cabo correlacionado las condiciones del envejecimiento normal y le enfermedad de Alzheimer se encontró que antes que enfocarse en los mecanismos relacionados con el envejecimiento se debe orientar los objetivos terapéuticos a las vías fisiopatológicas (40). Es decir es un llamado a ir más allá en las estrategias terapéuticas que nos permitan abrir caminos en el tratamiento de estas devastadoras enfermedades (39,41).

---

<sup>2</sup>Entendido como puntos de inicio de la irritación del sistema nervioso

## 2. Metodología: Revisión sistemática metanarrativa

Según la Colaboración Cochrane la revisión sistemática tiene como objetivo, desde una pregunta de investigación, reunir toda la evidencia empírica que cumple con unos criterios de elegibilidad definidos previamente. Se define como sistemática ya que pretende identificar todos los estudios que cumplan con los criterios de inclusión con métodos de búsqueda explícitos con lo que se busca minimizar sesgos y poder realizar la producción de conclusiones y recomendaciones(42). En el año 2008 Szatmari y Bereczki (3) publicaron una revisión sistemática sobre procaína cognición y demencia. Analizando los datos cuantitativos extraídos de los estudios primarios y siguiendo la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane, a pesar de la búsqueda sistemática de la información presentada. No obstante, en este trabajo no se explica el amplio uso que se da en la práctica real a las intervenciones con procaína en demencia.

La presente investigación pretende ir más allá del análisis cuantitativo de datos determinando las tradiciones investigativas que han dado lugar a los datos obtenidos, desde las diferentes posturas que sobre el tema se han presentado en la historia reciente de la medicina. Se aborda el tema desde una perspectiva metanarrativa, que involucrando la rigurosidad de la búsqueda que exigen las revisiones sistemáticas, otorgue un sentido amplio a la mirada, con la participación de otras racionalidades como lo pretende la investigación en campos complejos como las intervenciones con medicina alternativa.

Enmarcada dentro de las revisiones interpretativas, la metodología metanarrativa encuentra lugar a la información aportada desde diferentes puntos de vista, quienes, a pesar de ser relevantes, no encajan en los parámetros rígidos de elegibilidad de ensayos clínicos controlados- aleatorizados. La información propuesta por esta perspectiva queda excluida en las concepciones clásicas de las revisiones sistemáticas(43). Los períodos de tiempo para realizar las búsquedas se flexibilizan al poder encontrar información relevante en periodos previos al período determinado inicialmente. Dada la complejidad tanto del tema como de la intervención, la presente investigación pretende ir un poco más allá de la revisión sistemática hecha por la colaboración Cochrane, incluyendo evidencia y datos complejos que complementen la visión global de las intervenciones que históricamente se

han hecho con procaína (novocaína) en los trastornos Neurocognitivos de tipo degenerativo.

La metodología de las revisiones sistemáticas metanarrativas, desarrollada en el año de 2004, ha sido enfocada hacia tópicos que han sido diferentemente conceptualizados y estudiados por diferentes grupos de investigadores (44–46). El trabajo inicial se realizó desde el análisis de la difusión de innovaciones en el Reino Unido. Dada la heterogeneidad de campos en que se encontraba la información, los autores observaron la limitación de usar sólo los datos cuantitativos provenientes de la medicina basada en la evidencia, y decidieron explorar nuevas formas de síntesis de la información. En su trabajo analizaron las experiencias que provenían de campos tan diversos como la sociología rural y la cultura organizacional pasando por la medicina basada en la evidencia(44,47). De esta forma lograron trascender las barreras de las diferentes ciencias y proponer un diálogo desde ese intercambio disciplinar y brindar una perspectiva incluyente desde múltiples miradas, que dejan en el lector una visión global, integral y multidisciplinaria de una pregunta de investigación.

La inspiración de la metodología metanarrativa es tomada en la propuesta de Kuhn(4), desde la filosofía construccionista de la ciencia, la cual se solventa bajo la perspectiva de la crisis de los paradigmas. Los conceptos claves encontrados en el texto de Kuhn de “La Estructura de las Revoluciones científicas”, que son asumidos como fundamento filosófico para el presente trabajo, son: paradigma, ciencia normal y tradiciones investigativas(48). Si bien en la filosofía de la ciencia aún se debaten, las controversias van más allá del objetivo del presente trabajo. Kuhn plantea que la ciencia progresa a partir de un modelo que consta de fases a través de las cuales deben pasar los conocimientos en un campo determinado. Para ello se identifican tres fases: una fase inicial creativa y exploratoria que se denomina la *fase preparadigmática*. La siguiente - la *fase paradigmática*- los datos son sistemáticamente organizados usando conceptos, teorías, métodos e instrumentos acordados por una comunidad científica, y una tercera *fase -de declinamiento-* que viene precedido por anomalías encontradas en el devenir de la investigación científica y que en un momento dado hacen crisis con el paradigma prevalente, al no poder explicarse con las teorías propuestas. Para tal fin Kuhn toma múltiples ejemplos de las ciencias naturales, entre otros de la física newtoniana en su disputa con la física cuántica, en la astronomía ptolemaica y la posterior versión de Copérnico, y la química experimental(4).

Para Kuhn el paradigma es el prisma a través del cual las comunidades científicas observan el mundo; es un cuerpo implícito de creencias teóricas y metodológicas que entrelazadas hacen posible la selección, evaluación y la crítica de la investigación en un campo determinado. En palabras de Kuhn(4):

“hace alusión a toda la constelación de creencias, valores técnicas y demás, compartidos por los miembros de una comunidad científica”

Y en una segunda acepción:

“es el cuerpo de soluciones concretas a rompecabezas que, usadas como modelos o ejemplos, pueden sustituir a las reglas para la solución de los restantes rompecabezas que, usadas como modelos o ejemplos, pueden sustituir a las reglas explícitas como base para la solución de los restantes rompecabezas de la ciencia normal”

El paradigma prevalente ha sido capaz, a través de la lucha con los paradigmas anteriores, de ser la promesa de resolución de algún problema fundamental no resuelto, y se constituye en la posibilidad de búsqueda de alternativas de conocimiento de la naturaleza. El paradigma el cual es históricamente desarrollado determina el objeto de investigación, las teorías acerca del devenir de la naturaleza, los métodos por los cuales se llega a su conocimiento, y los instrumentos utilizados. En otras palabras, el paradigma es el modelo propuesto con el cual se componen los rompecabezas que son dados a la comunidad científica como sustrato para el desarrollo del conocimiento, determinan los problemas de investigación y vislumbran las soluciones. Por tanto el paradigma como tal compone la racionalidad con que los científicos de un campo determinado observan su objeto de estudio(44).

El paradigma hegemónico tiene su asiento en la ciencia normal, la cual está basada firmemente en uno o más logros científicos pasados, que la comunidad científica particular reconoce durante algún tiempo como el fundamento de su práctica posterior. La ciencia normal es la encargada de enunciar, de forma tácita o explícita, las reglas con que deben proceder los científicos, establece las leyes por las cuales debe regirse la investigación de

forma tal que encamine su trabajo a unos objetos determinados. Con estas herramientas determina la validez de la investigación científica.

La ciencia normal tiene además como tarea primordial, la garantía de la formación de los nuevos integrantes de acuerdo al paradigma dado. Esta ciencia normal aporta al paradigma a través de las diferentes tradiciones investigativas, precisión y detalle fortaleciendo la coherencia entre la teoría y la experimentación. Para Kuhn los textos científicos hacen parte de la propuesta que se ofrece a los estudiantes para acceder a un campo determinado, así como las revistas son la base de la comunicación y garantía de la persistencia del paradigma dentro de una comunidad científica. Esta ciencia establece las reglas que limitan la naturaleza de las soluciones y establece los pasos a partir de los cuales han de obtenerse los resultados. Las tradiciones investigativas articulan esos rompecabezas propuestos para que se ofrezcan soluciones que estén enmarcadas dentro de la visión del mundo que ofrece el paradigma(4,49).

Por su parte, las revisiones metanarrativas observan históricamente cómo las tradiciones particulares de la investigación se han desarrollado con el tiempo y han dado forma al tipo de preguntas que se han hecho y a los métodos usados para contestarlas.

El objetivo de la presente investigación en términos metodológicos es identificar y entender, en cuanto sea posible, las diferencias potencialmente importantes de las diversas tradiciones investigativas que han analizado un tema determinado (la procaína) y desde cada una de las miradas sintetizar su significado dentro de una narrativa global. Así, el fin de la revisión metanarrativa es dar sentido a un área tópica compleja(50–54).

Las revisiones metanarrativas se guían por seis principios básicos:

1. Principio de Pragmatismo: Al encontrar temas complejos, la búsqueda de la literatura puede parecer demasiado extensa y complicada, por tal motivo en el modelo interpretativo se sugiere reconocer las diferentes narrativas del tema y seleccionar aquellas que puedan ser relevantes. Estas elecciones son claramente subjetivas y son siempre negociables con el público al cual se dirige la investigación, y deben ser justificadas en las necesidades y perspectivas de la audiencia(55).

2. Principio de Pluralismo: la característica de un cuerpo de evidencia compleja se debe tener en cuenta múltiples miradas, que deben ser expuestas como un mapa de diversidad, que pueda dar al lector ángulos diferentes para el análisis, usando los criterios de calidad adecuados para cada paradigma. Debe evitarse el establecimiento de jerarquías de unas tradiciones investigativas sobre otras pretendiendo juzgar los resultados por fuera del paradigma en el que han sido realizadas las investigaciones. La intención es contribuir al entendimiento del problema como un todo(45).
3. Principio de Historicidad: La construcción de los paradigmas está dada por una sucesión de acontecimientos configurados por hechos, descubrimientos y protagonistas que van conformando su estructura como tradiciones investigativas dentro de la ciencia. Al acoger una metodología interpretativa, debe tenerse en cuenta que los datos obtenidos derivan de un momento histórico en el que confluyen determinantes sociales, los cuales son fundamentales para analizar el devenir del desarrollo científico en un paradigma determinado. Este punto marca diferencia con las revisiones sistemáticas propuestas desde la Medicina Basada en la Evidencia que ofrecen un acervo extenso de datos excluyendo el momento histórico y social del cual provienen(44,45).
4. Principio de Controversia: Al encontrar diversas tradiciones investigativas, se encuentran datos que son entre sí conflictivos y pueden dar lugar a contradicciones subyacentes en los diferentes paradigmas. El principio de la fase de síntesis en las revisiones metanarrativas es desentrañar los datos en disputa y encontrar las explicaciones epistemológicas para las contradicciones en los hallazgos y recomendaciones hechas por los investigadores. Se trata de generar conocimientos a partir del pensamiento de orden superior, cuyas características son: No algorítmico, complejo, produce varias alternativas de solución en vez de una sola, realiza matices de juicio e interpretación(44,45,56).
5. Principio de Reflexividad: Hace referencia a que el proceso de autoevaluación constante hace parte integral de la investigación interpretativa, es la incorporación del propio proceso de pensamiento en la elaboración de la síntesis de la evidencia,

enriquece la búsqueda de los datos con la reelaboración constante. Finlay define la reflexividad como una “deliberada consciencia de uno mismo en el proceso de construcción del conocimiento” (56,57)

6. Principio de revisión por pares: Es un proceso transversal a la investigación en el cual idealmente se van presentando los hallazgos emergentes a la audiencia externa, para una retroalimentación constante en la reflexión y el análisis(44,45).

## **2.1 Estrategias de búsqueda**

En primera instancia se realiza un mapa exploratorio, desde las bases de datos académicas y los motores de búsqueda en red, donde se identifica los usos y preparaciones de la procaína/novocaína que han dado lugar a intervenciones en los pacientes con demencia.

En cuanto al complejo sindromático de trastornos Neurocognitivos, se tiene en cuenta el desarrollo histórico que sobre el tema se ha producido. Desde el término demencia hasta las alteraciones cognitivas y de la memoria, así como diferentes etiologías presentadas, se determinan como término mayor: demencia, y como subtérminos las diferentes patologías asociadas tales como delirium, demencia frontotemporal, vascular, cuerpos de Lewy, Korsakov, Wernicke, enfermedad cerebrovascular, hidrocefalia de presión normal, y términos genéricos como deterioro cognitivo, insuficiencia cerebral o psicosis en el envejecimiento.

La determinación de estos conceptos resulta clave ya que durante el proceso histórico se han dado varias explicaciones a las alteraciones de la memoria y la cognición, por tanto, en el mapa inicial de identificación de paradigmas, los conceptos para cada uno han sido diferentes. El requerimiento de una revisión sistemática parte de una mirada amplia y global, por lo cual se incluyeron en la estrategia de búsqueda los términos que pudieran dar una visión integral del problema.

Para la intervención se realizó desde el mismo modo la búsqueda como término mayor de procaína. Los principales estudios provienen de Rusia, Ucrania y Alemania usan el término Novocaína, por lo cual también se incluyó como un término mayor. Dado que se han producido preparaciones que tienen como base la procaína con otros compuestos se incluyeron como subtérminos las preparaciones que se han hecho desde las diferentes visiones (KH3, GH3, trofibal, Zell H3, Vitacel, GH7, Ultimate 9)<sup>3</sup>

Se realizó la búsqueda en las bases de datos biomédicas disponibles: EMBASE, PubMed, ALOIS, Web Of Science, LILACS, ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal (WHO Portal). La estrategia de búsqueda se diseñó con base en la estrategia aportada por la Revisión realizada por la colaboración Cochrane(58), ampliando la mirada no sólo a los ensayos clínicos controlados, sino aquellos artículos que pudieran brindar información acerca de conceptos, teorías o hechos claves para la formación del paradigma. Enmarcado en la estrategia de la metodología metanarrativa, se adhiere al principio de la reflexividad y la no exclusión, ya que limitar la búsqueda a unos parámetros estrictos -tales como ensayos clínicos aleatorizados doble ciego- nos hablan del paradigma de la Medicina Basada en la Evidencia, y excluye otras metodologías que pueden ser relevantes a diferentes visiones de la intervención.

## **2.2 Selección de los estudios.**

Para realizar la selección de los estudios se realizó un mapeo inicial con la búsqueda exploratoria del tema. Al efectuar la búsqueda inicial se seleccionaron los artículos que tenían relevancia en el tema de investigación, es decir que tenían como base la intervención con procaína o alguno de los compuestos con procaína, en patologías de los ancianos relacionadas con la cognición. De esta forma se seleccionaron 127 artículos; posteriormente se procedió a buscar su disponibilidad en texto completo. Dado que muchos artículos se encontraban referenciados sin la disponibilidad del texto se excluyeron de la revisión. Los artículos disponibles en texto completo fueron 33, excluyendo de la revisión cinco en los cuales se utilizaba la procaína como método anestésico en pacientes

---

<sup>3</sup> La estrategia de búsqueda se especifica en el **Anexo A**

con enfermedades mentales, más no para cambiar el curso de la enfermedad. De los artículos cribados en la primera selección se analizaron por fecha y lugar de publicación, así como el tipo de intervención realizada consignada en el resumen (Ver Anexo A). A partir de la búsqueda, se establecieron tres tradiciones investigativas que han tenido como base la procaína y la demencia. De acuerdo a la revisión de los estudios, las citas y el posible impacto en la comunidad se seleccionaron los artículos más relevantes de acuerdo al criterio de la autora<sup>4</sup>.

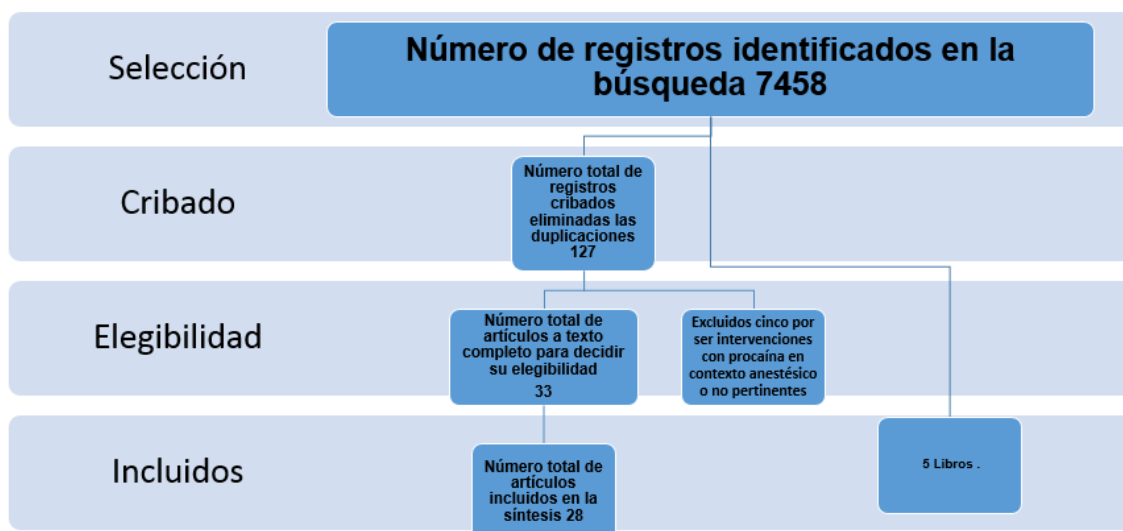
---

<sup>4</sup> El presente estudio tiene la limitante de ser realizado de manera unipersonal en la fase de búsqueda, selección y síntesis, sin embargo, la fase de revisión por pares se cumple por los aportes de los tutores del trabajo. Una limitación importante en la selección de estudios fue la barrera idiomática, ya que algunos artículos disponibles en microfilm se encontraban en rumano, ruso y ucraniano, por lo tanto, se excluyeron de la selección final.

### 3. Resultados

Desde la búsqueda en las bases de datos EMBASE, PUBMED, LILACS, ALOIS, Clinicaltrials.gov y Web of Knowledge, con el período definido entre 1950 y 2016<sup>5</sup>, en la **Figura 3-1** se muestra el número de registros reportados en cada base de datos. Posteriormente se procedió a la revisión de los registros seleccionando los artículos que aportaran a los hechos relevantes en cada paradigma, de los cuales se obtuvo 127 estudios que tenían como intervención principal el uso de la novocaína y las diferentes formas del complejo sindromático de la demencia. En este punto se procedió a la búsqueda electrónica y en físico de los registros, encontrando disponibles 33 artículos que van a formar parte de la construcción de las metanarrativas en cada una de las tradiciones investigativas encontradas.

**Figura 3-1:** Flujograma de la selección de artículos para la revisión



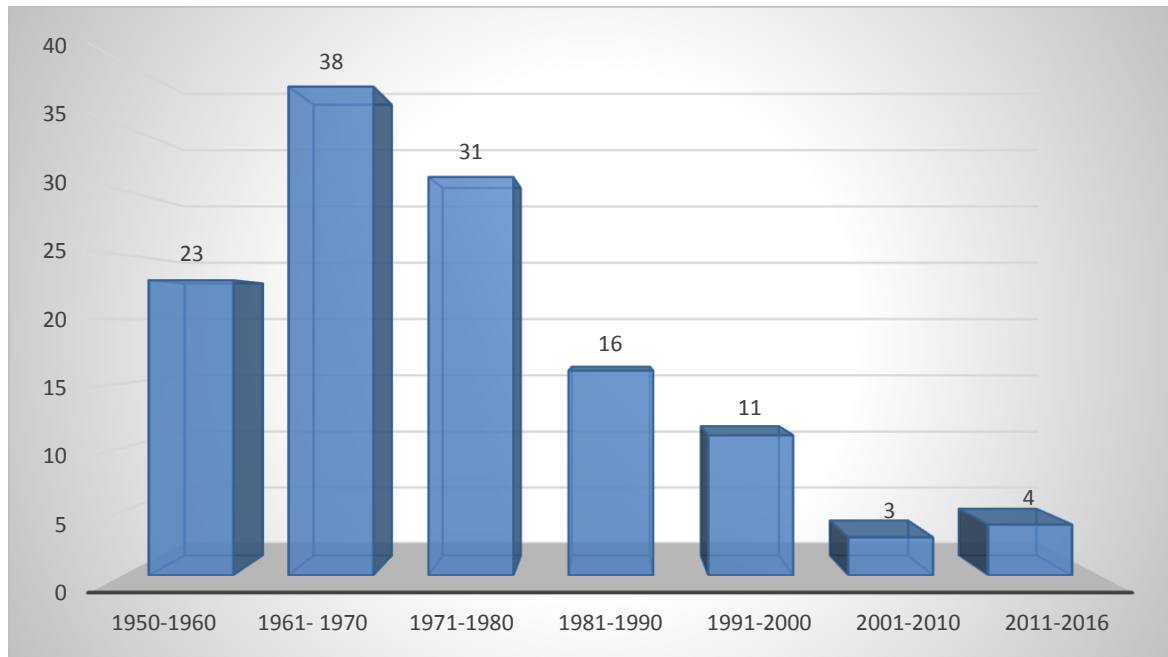
Fuente: elaboración propia a partir de consulta de bases de datos biomédicas

<sup>5</sup> El período de la revisión fue definido posterior a la exploración inicial en la búsqueda de artículos, seleccionando este período por tener comprendidos la mayor parte de artículos referidos al tema de la revisión.

De los registros identificados en el cribaje inicial se puede extraer el desarrollo histórico y geográfico de la información disponible. Se identifica un ciclo de nacimiento de los artículos que se encuentra desde antes de 1950, el cual se puede caracterizar, siguiendo a Kuhn, como un “período pre paradigmático” en el cual se encuentran textos aislados proponiendo nuevos usos de la procaína, más allá de su acción como anestésico local. Hay que subrayar el texto clásico de Vischñevsky y Vischñevsky sobre los bloqueos novocaínicos(59). De los 122 artículos encontrados en la revisión, en el período comprendido entre 1960 y 1980 se publicaron el 54% de los registros encontrados, configurando un repunte del uso de la procaína en la demencia. Posteriormente hay una disminución en el número de artículos incluidos en las bases de datos consultadas.

Se puede observar la evolución histórica de la inclusión de los artículos publicados en la **Gráfica 3-1**. Es necesario aclarar que no sólo son ensayos clínicos controlados; hay inclusión de reportes de casos, estudios de cohortes y revisiones sobre el tema, los cuales son importantes para observar cual ha sido el desarrollo de cada tradición investigativa.

**Gráfica 3-1:** Distribución de los artículos publicados por período de tiempo

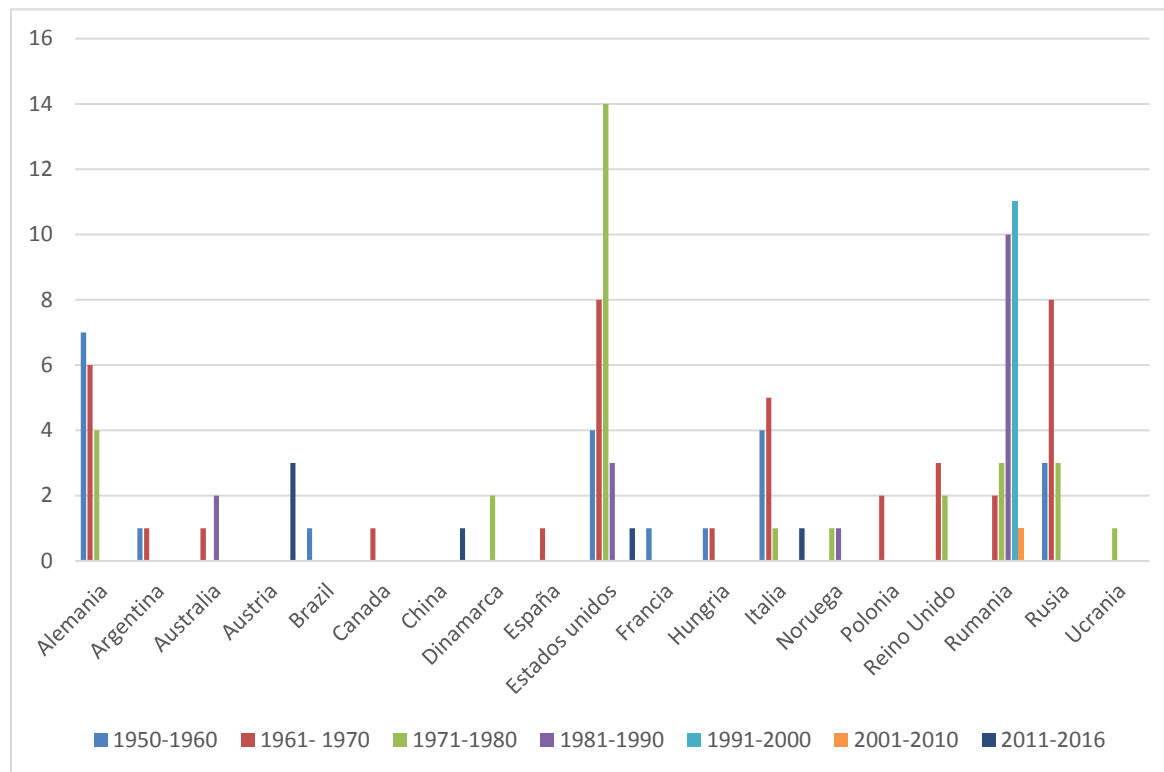


Fuente: Fuente propia a partir de consulta de las bases de datos biomédicas

De los datos de la selección inicial también se obtiene la distribución por países que apoya la conformación de las tres tradiciones investigativas sobre las cuales se realiza esta

revisión. En la **Gráfica 3-2** se observa la distribución por países y por periodos de tiempo. El repunte de artículos lo tiene Estados Unidos con el 23% del total de artículos publicados, lo cual no es de extrañar cuando una de las bases de datos más importantes del mundo tiene asiento en este país. En segundo lugar se encuentra Rumania con 21% de los artículos publicados, aunque la mayoría no estén disponibles en formato digital, y se encuentren en rumano. En Austria se siguen manteniendo la defensa de las intervenciones con procaína como terapia antienvjecimiento por parte de grupos de investigadores provenientes de Rumania. Los artículos rumanos que se encontraron fueron reportados desde la búsqueda en EMBASE, los cuales no se encontraban en la base de datos de PUBMED. En tercer lugar en publicaciones se encuentra Alemania con 13% de las publicaciones.

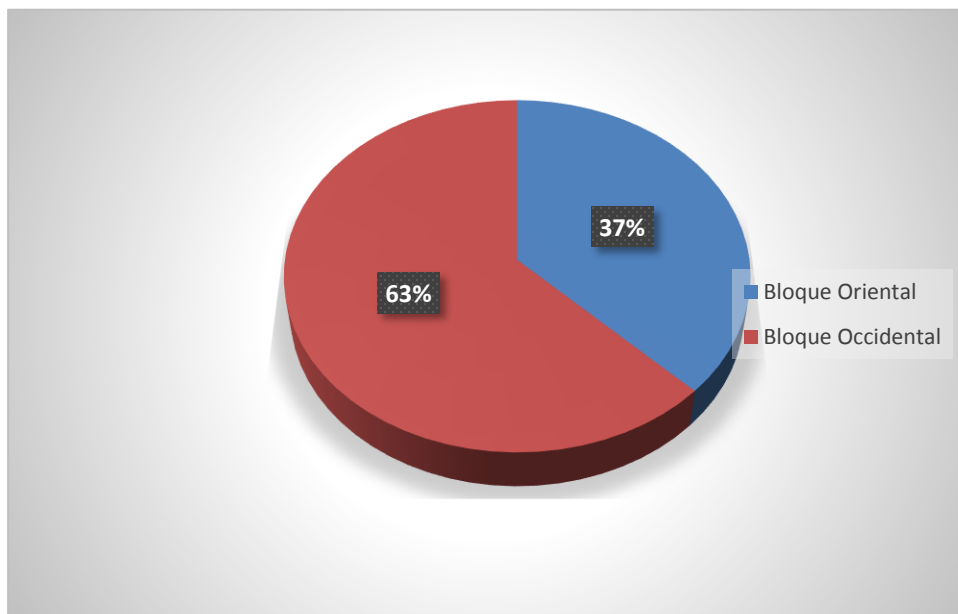
Como se puede observar en la **Gráfica 3-2** la distribución de las publicaciones están hechas entre 1950 y 1980 antes de la unificación de Alemania, por lo tanto está más allá del objetivo de esta revisión determinar a qué paradigma específico pertenecen, ya que en los reportes dados no figura si fueron hechos en la República Federal Alemana o en la República Democrática Alemana. En cuarto lugar se encuentra los estudios que han sido publicados en revistas rusas, aportando al total el 11 % de los artículos; éstos se constituyen por la tradición y la configuración histórica en los representantes del nervismo.

**Gráfica 3-2:** Distribución de publicaciones por países y por periodos de tiempo

Fuente propia a partir de consulta de las bases de datos biomédicas

El período de tiempo comprendido entre 1950 y 1990 donde se producen la mayor cantidad de artículos, se ve enmarcado dentro del contexto mundial de la Guerra Fría, con la conformación de dos bloques reconocidos liderados por Estados Unidos y la Unión Soviética. En la **Gráfica 3-3** se puede observar que 63% son publicados en el bloque occidental y el 37 % en el bloque oriental. Esta distribución geopolítica de los artículos muestra también el acceso a la publicación en las bases de datos consultadas, que son todas pertenecientes a occidente. Las bases de datos pertenecientes al bloque oriental son de difícil acceso por la barrera idiomática y por el mismo acceso a ellas. La búsqueda se intentó realizar en la base de datos *Pantelaimon* de Rusia, sin embargo no fue posible obtener resultados.

**Gráfica 3-3:** Distribución geopolítica de los estudios de 1950 -1990



Fuente propia a partir de consulta de las bases de datos biomédicas.

### 3.1 Metanarrativa del nervismo

Esta corriente fisiológica se fundamenta en la teoría desarrollada por IP. Pavlov, en la cual el sistema nervioso es rector de las funciones corporales. Desde el desarrollo filogenético, este sistema es el responsable de los mecanismos de adaptación de un organismo a su medio ambiente, el cual está siempre en permanente cambio y exige que para la supervivencia se adopten mecanismos con los cuales pueda integrar nuevas informaciones provenientes del medio externo al medio interno. En resumen, el nervismo es el enfoque de la ciencia que aspira a explicar los procesos que ocurren en el organismo desde la asignación de función rectora de la actividad nerviosa superior, o el sistema nervioso(59). Esta elaboración de nuevas informaciones en respuesta al medio circundante se fundamenta en la teoría desarrollada por los teóricos del nervismo como son los reflejos.

Históricamente el concepto de reflejo surge desde Descartes en 1650, donde define reflejo como la “ligazón indisoluble de la sensibilidad y el movimiento”. Más adelante en 1750 el clérigo Stephen Hales (1677-1761), pionero en la reflexología, en sus experimentos con

ranas decapitadas descubre los reflejos medulares, aportando datos experimentales al planteamiento dado por Descartes.

Tomando como base estos experimentos el inglés Rober Whytt (1714 – 1766), describe el reflejo pupilar a la luz, dando forma al concepto de *estímulo y respuesta* en los procesos básicos de los animales. Tuvo que transcurrir un siglo para que el médico François Magendie (1783-1855), profesor de Claude Bernard (1813-1878) -pionero de la fisiología experimental- observará la trayectoria de la sensibilidad en las raíces posteriores de la médula, con su respuesta motora en las raíces anteriores de la médula. Estas descripciones eran localizadas en los segmentos inferiores del sistema nervioso.

Hasta este momento los fisiólogos experimentaban en animales decapitados, y la actividad intelectual parecía desligada del desarrollo de los movimientos motores y del resto del cuerpo. Para el modelo fisiológico, parecía que existiera un veto implícito para integrar el pensamiento en los procesos biológicos, pero es con los fisiólogos Claude Bernard (1813-1878) e Iván Séchenov (1829-1905), los llamados a desmitificar la mente, y hacerla parte del cuerpo que la contiene. Este paso importante da cabida a las dos escuelas fisiológicas de gran trascendencia para la medicina, la fisiología analítica, en la cual se divide el cuerpo en sus partes estudiándolas a fondo por separado, y la fisiología sintética que aborda al organismo y sus procesos como una totalidad(60).

### 3.1.1 Iván Séchenov y el nacimiento del nervismo

*...” Quienes valoran la verdad, en general, es decir, no sólo la actual, sino también la futura, nunca ridiculizarán las ideas populares, por muy extrañas que les puedan parecer”...*

*Iván Séchenov. “Los Reflejos Cerebrales”(61)*

Iván Séchenov (1829-1905) fisiólogo ruso ha sido llamado el padre de la fisiología rusa. Nace en el pueblo de Teply Stan Kurmysh, hoy llamado Sechenovo. Su padre era un joven soldado, y su madre campesina. Después de la muerte de su padre a la edad de 14 años, la situación económica de la familia empeoró y el joven Séchenov decidió entrar en la escuela militar para ser ingeniero. En 1843 se desplaza hacia San Petersburgo. Dos años más tarde se retira de la escuela militar e ingresa a la Facultad de Medicina de Moscú. Los

primeros cursos electivos los tomó no en fisiología, sino en anatomía comparada. Sin embargo, la medicina no llenaba las expectativas de conocimiento de Séchenov, la medicina era muy empírica adolecía de teorías, y no explicaba la enfermedad, por tanto, viaja a trabajar con los grandes fisiólogos europeos entre quienes se encuentran Hermann Helmholtz (1821-1894), Heinrich Emil Du Bois Raymond (1818-1896) y Claude Bernard. Escribió su tesis de doctorado titulada “Materiales para la fisiología de la intoxicación con alcohol”, donde él mismo era su sujeto de investigación. Desde 1960 se asienta en su labor como fisiólogo en la Academia de medicina de San Petersburgo(62).

En medio del repunte de la fisiología a nivel mundial, desde su puesto de profesor de fisiología publica en 1863 el libro “Los reflejos del cerebro”, donde retoma y llena de contenido la definición de reflejo, muy poco modificada desde la definición de Descartes en el siglo VII. Su trabajo inicia explicando desde la reflexología los movimientos involuntarios, analiza cómo el reflejo no se limita a la linealidad de receptor- médula espinal – órgano efector, sino que mediado por aferencias de la corteza, puede verse modificado o modulado por respuestas que se consideraban antiguamente automáticas. Séchenov muestra en su trabajo que toda actividad refleja, así sea del sistema vegetativo, o la más básica de respuesta de retiro al daño, se ve mediada por una actividad cortical, que puede dejar que aparezca, o puede ejercer sobre el reflejo una labor inhibitoria. Es así como destapa la *caja negra* de la fisiología hasta ese momento: hacer del cerebro un objeto análisis, no sólo cómo órgano, sino también en su funcionamiento en la actividad psíquica.

En su descripción del reflejo, caracteriza los mecanismos de asociaciones entre los órganos sensoriales, definidos como los receptores principales, la ruta hacia la médula espinal y los órganos efectores, modulados y modificados en el aprendizaje del mundo, integrándolos a los procesos de la voluntad, consciencia y memoria como parte de las funciones del cerebro y la necesaria respuesta motora. El mismo principio básico del reflejo se usó para describir la complejidad en los movimientos voluntarios, los cuales hasta el momento habían sido relegados de las experimentaciones hechas con los nervios

periféricos<sup>6</sup>, llevando a cabo un recuento en el desarrollo del ser humano y sus órganos sensoriales desde el nacimiento y la formación de la discriminación de las sensaciones de acuerdo a la estimulación proveniente del mundo exterior, por tanto se plasma el pensamiento como parte del desarrollo humano en su interacción con el mundo que lo rodea. Y es de esta forma que desmitifica el desarrollo físico como fuera de las experiencias sensoriales, y resalta que, en cada acción de los órganos efectores, es decir, en el movimiento muscular se expresa la actividad psíquica.

Dentro de los mecanismos implicados está la ya nombrada excitación nerviosa demostrada experimentalmente con la estimulación periférica de los nervios de la rana. Sin embargo el mecanismo contrario, es decir, el proceso inhibitorio del funcionamiento del sistema nervioso solo había sido comentado de forma aislada con la estimulación del nervio vago y su efecto en las fibras cardíacas, donde se esperaba que produjera la excitación la cual producía la lentificación de la contracción e incluso la parada cardíaca. En su síntesis Séchenov anuncia que el proceso de inhibición está presente como una unidad de contrarios junto con la excitación y que además es incluso más importante porque da cuenta de la actividad voluntaria, más allá del mecanismo del arco reflejo nombrado previamente; estos dos mecanismos implícitos en los conceptos de inhibición y excitación dan las bases teóricas para posterior desarrollo del nervismo.

El libro termina reconociendo las limitaciones en el conocimiento del propio funcionamiento del cerebro, pero indica que puede ser una ruta para develar los mecanismos con los cuales se mueve el pensamiento. Así mismo reconoce la falta de evidencia experimental en este campo, tarea que va a retomar Pavlov en sus trabajos posteriores, consignados en el libro de “Los reflejos Condicionados”(63). Dado estos conceptos, revolucionarios para su época, fue merecedor de la censura de la Rusa Zarista, El texto de “Los Reflejos del Cerebro”(61) mereció el siguiente comentario en el proceso del comité de censores:

“Esta teoría materialista reduce al hombre más educado a la fatalidad y repudia la noción del bien y del mal, de obligación, de responsabilidad. Priva a nuestros actos de todo mérito y de toda culpa, y, al abolir las bases

---

<sup>6</sup> Recordar que hasta el momento se llevaban experimentos con las partes aisladas o con ranas despojadas del cerebro

morales de la sociedad en la vida de aquí abajo, destruye el dogma religioso de la vida futura, no está de acuerdo ni con los puntos de vista cristianos ni con los del derecho penal y conduce al relajamiento de las costumbres”(61).

Séchenov se caracterizó por tener alta reputación entre los intelectuales de su época. Tuvo amistad con el clínico Sergei Botkin (1832-1889), con el compositor Alexander Borodin (1833-1887) y con el químico Dimitri Mendeléyev (1834-1907) quien fuera el forjador de la tabla periódica. Es importante resaltar en este punto el importante aporte que realizó para lograr el acceso al conocimiento de las mujeres. En su época estaban restringidos los cupos para las carreras científicas sólo a los hombres. Séchenov se encargó de tener las primeras estudiantes mujeres quienes fueron Bokova y Suslova, quienes terminaron sus estudios con éxito en Suiza. Séchenov fallece el 15 de noviembre de 1905(64–66).

### **3.1.2 El auge de la experimentación en el nervismo: Iván Petrovich Pavlov**

En el contexto mencionado se desenvuelve la vida del fisiólogo Iván Pavlov (1849- 1936), hijo de un sacerdote en la ciudad de Riazán quien inicia su formación como médico, teniendo como objetivo convertirse en fisiólogo. En medio de una Rusia convulsionada socialmente, estaban en boga las teorías de la actividad refleja de Séchenov y los experimentos con las secciones de la corteza cerebral, las cuales sedujeron el interés intelectual del joven fisiólogo, llamado a sustentar con hechos experimentales las teorías enunciadas por Séchenov. Es así como inicia su trabajo, inspirado en la fisiología sintética de analizar el organismo como un todo y no disgregarlo en partes(60,67).

Pavlov establece de forma experimental los conceptos de reflejo, excitación e inhibición. Sus experimentos realizados de forma amplia con los perros mostraban su actitud al investigar cómo funcionan los organismos superiores, a partir de la observación de las secreciones en el aparato digestivo que se obtenían desde diferentes estímulos; allí llega a la clasificación de los reflejos en dos tipos: los reflejos incondicionados y los reflejos condicionados.

El reflejo incondicionado es definido como una reacción fija del organismo a un elemento determinado; es decir, frente a un estímulo específico, llamado por Pavlov estímulo absoluto (v.gr la comida) la cual desencadena una respuesta definida (salivación). El estímulo se recibe, de acuerdo a Pavlov, desde los “analizadores” (denominando así a los órganos de los sentidos) los cuales se procesan en la subcorteza cerebral y se realiza el mecanismo efector previsto, en el caso de los perros de experimentación, la salivación al introducir comida en las fauces.

El reflejo incondicionado tiene que ver con los mecanismos que proveen al organismo de su supervivencia básica; alimentarse, explorar primariamente su entorno y las reacciones de protección mediante la huida. De acuerdo a estas necesidades básicas, en sus experimentos con los perros, los clasifica en(68):

- Reflejos alimentarios: salivar al colocar alimento en la boca.
- Reflejo de defensa: Retracción del organismo al daño (dolor).
- Reflejo de investigación: atención hacia un estímulo nuevo
- Reflejo de libertad: liberarse de sujeciones.

Los reflejos incondicionados tienen como características: un sistema de conexión estable, son innatos y permanentes. De acuerdo a esto bastarían para preservar al organismo, si su medio ambiente fuera siempre el mismo y no estuviera sujeto a cambios. No obstante, sobre la base de estos reflejos, enunciados en las primeras teorías de los reflejos medulares, no se explica el amplio comportamiento de los organismos superiores en su desarrollo en un ecosistema siempre cambiante.

El segundo tipo de reflejos enunciados por Pavlov son los reflejos condicionados los cuales son aquellos que se han construido de acuerdo a las influencias externas. Es precisamente en este punto donde la actividad experimental de Pavlov brinda sus mayores frutos llegando a la conclusión que *“los reflejos incondicionados sirven de base para la construcción de los reflejos condicionados”*(60,63). En el reflejo condicionado actúa un estímulo indiferente, es decir un estímulo en el cual no se anticipa que desencadene una respuesta fisiológica determinada. Por ejemplo una campana antes de la inducción de un reflejo condicionado no va a producir en el animal salivación, sin embargo al establecer una relación temporal entre el estímulo de la campana y el suministro de alimentos al perro, con un corto intervalo de tiempo, y de forma reiterativa, sin otros estímulos que puedan

alterar la concentración, ese estímulo indiferente (campana) va a producir la respuesta fisiológica que se espera para la introducción de la comida en la boca (la respuesta de salivación). Este experimento plantea de forma muy sencilla que el perro ha adaptado sus respuestas fisiológicas a un medio que ha cambiado, pudiendo predecir de forma fisiológica que posterior al sonido va a recibir comida, mostrando que se establecen vías a nivel superior que actúan como integradoras de estos procesos.

De esta forma y siguiendo a Pavlov, las características de los reflejos condicionados son las siguientes: temporales, adquiridos, en el proceso de establecimiento debe asociarse necesariamente con un estímulo absoluto, y para preservarse en el tiempo debe ser reforzado, ya que si deja de hacer coincidir el excitante absoluto con el excitante indiferente, el reflejo condicionado se pierde (se extingue)(60,63).

Los elementos constitutivos de los reflejos condicionados son:

- Un estímulo, el cuál puede ser interno o externo.
- Una vía centrípeta: En los experimentos con perros donde el estímulo es una campana la vía centrípeta es constituida por las vías nerviosas superiores.
- Un punto de reflexión: la corteza cerebral
- Una vía centrífuga que sería la cuerda del tímpano(60,63).

De vital importancia es señalar que en los reflejos condicionados tiene un papel protagónico la corteza cerebral, como elemento integrador de las diferentes vías de recepción del estímulo y la adecuación, o modulación de la respuesta emitida al estímulo, y es precisamente esto el elemento clave del nervismo y su fundamento en la acción fisiológica.

Los reflejos condicionados en su mecanismo efector pueden ser de dos tipos; en primer lugar los reflejos excitatorios, donde un grupo muscular, o una glándula secretoria, producen efecto y, en segundo lugar los reflejos inhibitorios de mayor importancia porque son quienes modulan la acción influenciados por la corteza.

Hasta la definición clásica de reflejo se hablaba de los procesos excitatorios, pero fue con Séchenov y Pavlov que se desentraña el mecanismo contrario. La inhibición es la esencia sobre el cual se modula la actividad nerviosa superior en respuesta a las variaciones del

mundo exterior. Mediante los experimentos del reflejo condicionado, se podía ver que hay mecanismos que aún instaurados pueden modificarlo tanto en intensidad como en calidad. Cuando Pavlov instaura en el perro el reflejo condicionado del metrónomo y la comida, ya se desencadena la respuesta fisiológica de salivación, no ante la comida sino ante el metrónomo, sin embargo, al irrumpir otro estímulo de forma inesperada o temporal, como una campana, inmediatamente se suprime el mecanismo de salivación. Este hallazgo, corresponde a la demostración que coexiste un proceso contrario a la excitación, que puede modelar la respuesta a los cambios del ambiente circundante. Los dos mecanismos (inhibición y excitación) son una unidad de contrarios que permanentemente son encontrados en la actividad nerviosa superior. Las características de la inhibición son detalladas en el libro “los Reflejos Condicionados” y allí describe con detalle los experimentos realizados en este proceso de excitación – inhibición y sus síntesis la desinhibición(63).

En el hombre existen dos sistemas de señalización, el primer sistema de señales en el reflejo condicionado es el de la señal de los estímulos indiferentes asociados con los reflejos absolutos. El excitante indiferente se considera como una señal y constituye el elemento principal para el desencadenamiento de la respuesta fisiológica; este sistema de señalización existe en todos los animales superiores. El segundo sistema de señalización, existente solo en el hombre, es el del lenguaje, por medio del cual también se pueden desencadenar reflejos condicionados. En diferentes experimentos se ha observado como las palabras con su significado o sinónimos asociados a los reflejos condicionados también desencadenan respuestas fisiológicas, así como en el perro la campana. Un “estímulo indiferente” desencadena la salivación, cuando se ha instaurado el reflejo condicionado; en el hombre se puede por medio del aprendizaje desencadenar reflejos condicionados, tanto por el sonido de la campana, así como por la palabra “campana”, y aún más allá por sus sinónimos(60,63,67).

Este descubrimiento sentó las bases de la actividad del pensamiento en el hombre y muestra como los reflejos condicionados, sean de primer orden, como lo es el “estímulo indiferente” y el desencadenamiento de la respuesta fisiológica de un reflejo condicionado, como de segundo orden que son los “reflejos condicionados”, desencadenados, desde otros reflejos condicionados generan la actividad nerviosa superior. Este hallazgo resultó esencial dentro de la fisiología sintética, dando lugar al posterior estudio de las

enfermedades mentales. Y es así como la fisiología entró a explicar no sólo los procesos orgánicos y su relación con la actividad nerviosa superior, sino también las patologías mentales como la psicosis alcohólica, descrita por Korsakov, esquizofrenia, la epilepsia, las demencias y psicosis seniles(63).

Es importante resaltar en este punto que Pavlov fue precavido en plantear que las experimentaciones en los perros no podían trasladarse de forma unívoca al hombre. Las explicaciones del reflejo condicionado daban cuenta de los procesos generales de funcionamiento del cerebro, sin embargo, recalca que los experimentos mostrados en los perros eran en condiciones experimentales muy estrictas, donde los estímulos eran cuidadosamente dirigidos (torre del silencio). No obstante, en la vida real, y más aún en el hombre, el organismo está influenciado cotidianamente por múltiples estímulos que pueden o no convertirse en factores excitantes o inhibidores, y que la formación del sistema nervioso es complejo y plástico, las respuestas están afectadas siempre por el estado basal del organismo y las múltiples influencias del medio externo. Por este motivo según las respuestas en cada organismo superior, encontrado en sus trabajos en los perros, así como en la práctica realizada en los hospitales psiquiátricos, Pavlov extrajo los tipos nerviosos, que podrían predecir según el estado basal cual será la respuesta de los organismos a los estímulos que se les infringen.

Desde el nervismo, la alteración cognitiva no es una consecuencia obligatoria del proceso de envejecimiento. Desde la explicación fisiológica, lo que se produce cuando aparece el deterioro cognitivo es una alteración de la excitación de la corteza cerebral, en la cual se lentifican los procesos excitatorios, y se van perdiendo los reflejos inhibitorios, estos cambios son producidos por las alteraciones vasculares cerebrales, que imposibilitan un adecuado metabolismo de la corteza:

“Las alteraciones psíquicas que aparecen a avanzada edad se expresan en la mayoría de los casos por los llamados fenómenos del ‘nerviosismo’. Los enfermos se fatigan rápidamente, se irritan con facilidad, dominan peor sus sentimientos y se tornan lacrimosos. Su memoria se debilita, sobre todo para los nombres y apellidos, los números de teléfono y las direcciones. No obstante tal ‘nerviosismo’ no implica graves consecuencias, es fácil de tratar

y no exige que el enfermo abandone su vida de trabajo... Los trastornos neuropsíquicos de la vejez obedecen muchas veces a enfermedades de los vasos sanguíneos , como la aterosclerosis y la hipertensión”(69).

Al respecto Pavlov en su libro sobre los reflejos condicionados plantea que “la demencia senil y la palabrería de los viejos se explican fácilmente por el extremo debilitamiento de la inhibición que acompaña la caída de la excitabilidad cortical”(63). Por tanto la demencia supone un desequilibrio entre los procesos excitatorios e inhibitorios en la corteza cerebral. Por las explicaciones de las relaciones cortico viscerales, cada enfermedad que afecta a los órganos internos deja huella en la corteza cerebral, estas ‘cicatrices’ sumadas en el tiempo afectan la corteza cerebral, haciendo que vaya perdiendo la plasticidad y la posibilidad del papel protector de la inhibición.

### **3.1.3 Speransky y la aplicación de los principios del nervismo en la medicina: la función integradora del sistema nervioso.**

*....” (En la medicina) ¿Qué es lo que falla entonces? Los esfuerzos para contestar esta pregunta, conducen inevitablemente a la conclusión de que la medicina ha cesado gradual y casi imperceptiblemente de tratar su materia en forma sintética, dedicándose en cambio a un estudio detallado y a menudo exhaustivo del análisis de los detalles. La especialización llevada a un grado extremo, es casi el desiderátum de la práctica y de la teoría médica contemporánea. Como resultado de esto, la ciencia médica ha sido dividida en partes separadas, que se dirigen o bien hacia el objeto, o bien hacia los métodos.”*

A.D. Speransky. Prólogo a la edición inglesa de “Bases para una nueva teoría de la medicina”(70)

Dmitreevich Alexei Speransky nació el 12 de enero de 1888 en provincia de Urzhum y estudia medicina en la Universidad de Kazan. Durante su paso por la facultad de medicina se involucra en la lucha contra el cólera en la provincia en la zona de Mariinsky. Después de su graduación en 1911 eligió trabajar en la práctica médica independiente en la provincia rural de Horodysche. En 1912 regresa a la universidad de Kazan al departamento

de anatomía como disector, planteando que en su vida la medicina y la cirugía eran sus materias favoritas. Durante la guerra fue asignado al ejército como cirujano senior, se retira del ejército en 1918 y en 1919 fue elegido para el cargo de disector en anatomía normal de la Universidad de Ikrutsk. En 1920 se convierte en profesor de anatomía topográfica y cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ikrutsk. Entre 1923 -1925 publica sus trabajos sobre la estructura y la función del sacro humano. Este trabajo impacta no sólo a los médicos de la época, sino también a los antropólogos, ya que su coherencia lógica, las generalizaciones biológicas que en él se realizan, expuestas con un buen sentido literario, centran la atención en este gran teórico. Es claro que desde este primer momento se vislumbra su actitud crítica frente a las concepciones inamovibles, su deseo por encontrar leyes que expliquen la generalidad de los procesos mórbidos, y su deseo de ir más allá de las simples estructuras aisladas.

Speransky cuestiona que las respuestas a las preguntas que habían surgido desde su posición de médico no iban a ser resueltas desde este campo, y cambia su posición cómoda como profesor para irse como investigador a Petrogrado, en compañía del mítico Pavlov. Entró a trabajar en el instituto de Medicina Experimental de la Academia Médica militar y en 1923 presionado por las dificultades económicas regresó al área de disector del departamento de Anatomía Normal en la Academia Médica Militar del Ejército soviético.

En su tiempo libre y sin remuneración logró hacerse asistente en los laboratorios de Pavlov; resolvió un problema en las cirugías del cerebro, que había sido constante en los experimentos fisiológicos previos: los perros de experimentación fallecían muy pronto sin poder lograr un tiempo suficiente de observación. Speransky usando su experiencia como cirujano logró realizar neurocirugías en los perros sin que fallecieran pudiendo continuar con los experimentos fracasados previamente. Logró con el método de congelamiento, y sin necesidad de la intervención quirúrgica, aislar parte del cerebro de los perros. Poco tiempo después, sus observaciones sirvieron como base para observar los mecanismos subyacentes a las epilepsias.

A pesar de los grandes aportes hechos al trabajo experimental de Pavlov, no es sino hasta 1927 que es llamado para trabajar en el laboratorio de Pavlov como asistente principal. En 1930 publica el libro "Patología del Sistema Nervioso. Elementos experimentales", el cual

tiene una dedicatoria cálida a su maestro el I.P. Pavlov. En 1937 publica su libro “Bases para una Nueva Teoría de la Medicina”. Speransky fallece el 23 de julio de 1961 en Moscú. Los trabajos realizados entre la publicación de su obra cumbre en 1935 y su muerte no están reseñados, y los datos biográficos posteriores son muy escasos.(71)

En el campo de la medicina específicamente el aporte de A.D. Speransky enmarcado dentro de su función como colaborador en los laboratorios de fisiología de Pavlov, aterriza al campo del cuidado de la salud y los principios del nervismo. En su libro “Bases para una Nueva Teoría de la medicina”, realiza el compendio de sus experimentaciones tanto a nivel animal, como sus observaciones en la clínica, formulando el concepto de un elemento integrador (el sistema nervioso) en donde plantea como éste es el encargado de responder de una forma plástica a los estímulos del medio externo.

Al trasladar los principios del nervismo a la medicina, los procesos incipientes patológicos se denominan irritaciones del sistema nervioso, los cuales producen una reorganización la cual puede generar respuestas que perpetúan el proceso mórbido, los resultados de las irritaciones en el sistema nervioso son denominados neurodistrofias. Este concepto fundamental en la fisiología sintética, se sitúa en un ámbito diferente de la relación causa-efecto, como lo visto en la fisiología analítica (con el factor patógeno – y la enfermedad infecciosa), detallando que el sistema nervioso asume las irritaciones, independiente de su procedencia (físicas químicas, mecánicas o biológicas), como posibles generadores de una patología.

Entendiendo la función integradora del sistema nervioso cuestiona la distinción entre sistema nervioso central y periférico, y dentro de esto la diferenciación entre sistema nervioso simpático y parasimpático, ya que todo el sistema nervioso se encarga de dar forma armónica al organismo, de alimentarlo y sostenerlo, de integrarlo dentro del proceso de la vida. Así, es el responsable de dirigir el trofismo del organismo, entendido como todos los procesos metabólicos. Previamente se había sostenido (y aún en la actualidad), que el sistema vegetativo era el encargado de las funciones automáticas del cuerpo, en el que no participa la consciencia, sin embargo, a través de diferentes experimentos, Speransky demuestra que, mediante la actividad refleja, la corteza participa también en los procesos orgánicos, los modela, y así mismo al recibir información interna por los interoceptores, también se ve afectada por los estímulos provenientes del interior del cuerpo.

Cuando el organismo sufre una irritación, la elabora y dependiendo de la intensidad, puede generar un proceso anómalo en el mismo segmento o trascender a otros segmentos del organismo. Este proceso cuando se torna patológico Speransky lo denomina neurodistrofia, término que trasciende la definición convencional de la atrofia distal cuando hay lesión total de un nervio. Speransky plantea que al haber una injuria en algún sitio de la economía corporal, se transforma en una información diferente a la que ocurre en el organismo en estado basal, el sistema nervioso en su función integradora, recoge esta información y se reordena generando otros procesos patológicos a distancia, que puede ser de diferente característica a la lesión inicial. El concepto de neurodistrofia en Speransky es la base común de la enfermedad en el organismo.

Plantea unas proposiciones básicas donde realiza la síntesis de su trabajo experimental(70) :

1. “Las formas de actividad nerviosa que conocemos- motora, receptora y secretoria- se manifiestan por cambios en el estado de las diferentes partes del organismo que están inevitablemente relacionados con cambios en la materia”. (Bases para una nueva Teoría de la medicina(70).
2. “La irritación de determinadas estructuras nerviosas puede dar lugar a perturbaciones bioquímicas en la sangre y en los órganos sin que estos se acompañen, al mismo tiempo, de ninguna reacción fácilmente notable” (70).
3. Con respecto a los procesos de carácter neurotrófico, la teoría de las localizaciones tiene sólo un valor relativo(70).
4. Cada una de estas estructuras está ligada por conexiones simples y complejas, no sólo con otros mecanismos nerviosos sino también con los elementos de los tejidos de la periferia, *realizando sus funciones en relación con ellos*(70).
5. La alteración de las porciones nerviosas de cualquier proceso en un lugar dado y a un mismo tiempo es la suma total de otros procesos, uno de los eslabones de las combinaciones continuamente cambiantes, que se originan dentro del sistema nervioso... *Resulta así evidente que la irritación de cualquier punto de la compleja red del sistema nervioso puede provocar alteraciones, no sólo de las partes adyacentes, sino también de regiones alejadas del organismo.*(70)
6. Estas alteraciones consisten en transformaciones de las condiciones nerviosas internas, que se desarrollan gradualmente y que luego se extinguen. *Como una combinación nerviosa patológica es siempre una combinación nueva, se puede lograr una interferencia en su curso más fácilmente que en los casos en que tratamos con un proceso fisiológico estable*(70).
7. La estabilidad de la combinación que tiene lugar en un proceso patológico, es también muy variada y depende e numerosos factores. (Vgr. La intensidad de la irritación, tiempo de duración y la extensión de la lesión)(70)

8. Esta es la razón por la que, cuando intentamos interferir en el reagrupamiento patológico de las combinaciones nerviosas internas, obtenemos frecuentemente, al comienzo, cierta intensificación de los síntomas patológicos existentes. *La vieja combinación es destruida por nuestro tratamiento, pero solo por la creación de otras nuevas*(70).
9. Como consecuencia no podemos obtener siempre efectos exactamente idénticos, aunque se produzcan en condiciones experimentales idénticas(70).
10. El lugar de iniciación de los procesos neurodistróficos determina, por algún tiempo, la forma de su desarrollo(70).
11. Si la irritación excede de una intensidad limitada, entonces ya no interesa dónde empezó el proceso ni que fue lo que lo provocó, este se generalizará por todo el sistema nervioso adquiriendo por lo corriente un curso típico de desarrollo. En este momento, ya es casi imposible detenerlo y culmina en una distrofia general y la muerte.(70)
12. De aquí surge la regla de que sólo irritaciones de débil intensidad pueden tener repercusiones útiles, las intensas siempre producen daño(70).

### **3.1.4 Los bloqueos novocaínicos como estrategia terapéutica.**

El situar al sistema nervioso como el integrador de todas las funciones en el organismo (tanto orgánicas como psíquicas), se plantea una visión sintética desde la fisiología, el observar cómo se suceden los fenómenos patológicos en el cuerpo, su relación con el medio ambiente y la interacción del sistema nervioso con sus irritaciones, las cuales fueron parte de las premisas de Speransky. En esa medida, como una forma de terapéutica los Vischñevsky desarrollaron los bloqueos novocaínicos. El fundamento estaba dado desde el desarrollo de la novocaína como anestésico local, y sus efectos mencionados en la reparación de los tejidos.

Alejandro Vasilievich Vischñevsky (1874-1948) nacido en la provincia de Daguestan, al norte del Mar Caspio, se gradúa de medicina en la Universidad de Kazán en el año de 1899, donde trabajó como patólogo supernumerario, en el departamento de Anatomía Patológica. En 1903 defiende su tesis doctoral "Sobre la inervación periférica del nervio". Entre 1905 y 1909 realizó viajes para aprender técnicas en urología, y neurocirugía en universidades alemanas y francesas. Desde 1910 se posesionó como profesor de Patología quirúrgica en la Universidad de Kazán, convirtiéndose en 1912 en Jefe del departamento de Patología quirúrgica de esta universidad. Durante la primera guerra mundial se desempeñó como comerciante en la bolsa y como médico de del departamento de patología quirúrgica en la Universidad de Kazán. El contacto con las heridas producidas

---

en la guerra, dan un material para el desarrollo de las posteriores investigaciones sobre los traumas y los mecanismos de reparación, así mismo le tocó enfrentar una epidemia de Tifus que sacudió la ciudad.

Hasta 1926 dirigió el hospital Regional de la república socialista soviética de Tartar. Posteriormente hasta 1934 dirigió la clínica quirúrgica de la Facultad de Medicina. Dirigió también el instituto de Cirugía Experimental y Clínica de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS. Muere en Moscú el 13 de noviembre de 1948. Entre su producción académica se cuenta con más de un centenar de artículos, sobre la cirugía clínica, urología y neurocirugía, desarrolló el ungüento Vischñevsky que contaba con bálsamo del Perú, xeroformo y aceite de ricino, los cuales favorecían la cicatrización de heridas quirúrgicas y úlceras crónicas, que junto con los bloqueos novocaínicos son sus grandes contribuciones a la terapéutica dentro de la medicina. (72)

Alejandro Alexandrovich Vischñevsky (1906- 1975), hijo de Alejandro Vasilievich, estudió en la facultad de medicina de Kazán y realizó estudios sobre el método de infiltración desarrollado por su padre. En 1931 se une al Ejército y fue nombrado profesor del departamento de Anatomía de la Academia Médica Militar de Leningrado. Paralelamente trabajó en el departamento de fisiopatología experimental dirigido por A. D. Speransky. En los años de 1933- 1935 estudió el mecanismo de acción de la novocaína sobre el desarrollo de las úlceras venosas y contracturas de los pacientes con lepra. El resultado fue la publicación de su Tesis doctoral “La lepra. Experiencia clínica de estudiar su patogénesis”. En 1953 realizó una corrección de estenosis mitral con anestesia local, y realizó en la URSS la primera cirugía exitosa de corazón abierto con una máquina de corazón – pulmón. De gran producción académica contó con más de 300 artículos científicos escritos y 22 monografías. Falleció en 1975 en Moscú.(73)

Los bloqueos novocaínicos propuestos desde 1920 tienen su origen en la observación del estado de choque, definido como una sobreexcitación del sistema nervioso, posterior a un trauma de diferente naturaleza, llevando a la observación clínica, que cuando se intervenían las heridas con anestésicos locales tenían un mejor proceso de curación que cuando no se usaban. Los Vischñevsky demostraron que la intervención sobre el nervio va más allá de la abolición momentánea del dolor, y redundaba en una mejoría en el trofismo

de los tejidos cuando se interviene el nervio en su terminación, como cuando se aplica a distancia. Este llamativo descubrimiento va de la mano con las observaciones que el trofismo de los tejidos (entendido como el proceso fisiológico fundamental del metabolismo) era función del sistema nervioso, y retomando los conceptos ya planteados por Speransky las neurodistrofias eran debidas a irritaciones intensas en el sistema nervioso.(59)

¿Cómo actuaba entonces la novocaína en este contexto? Basados en el neurotropismo positivo de la novocaína, su acción sobre los elementos nerviosos, mostraba una mejoría en el trofismo de los tejidos. En experimentaciones previas se observó que las zonas inflamatorias que se encontraban en un estado de sobreexcitación, constituían una irritación intensa sobre el organismo. La novocaína actúa en este estado de sobreexcitación como un irritante débil, con el resultado de aumento en el tejido de su metabolismo, mejorando la capacidad defensiva, favoreciendo una resolución pronta y con pocas secuelas del proceso inflamatorio. Entonces la novocaína representa un irritante débil como factor terapéutico. Así mismo, la disminución de la intensidad de la irritación producida en el segmento lesionado, retrasa, e incluso impide la generalización de la irritación, es decir que produzca efectos a distancia en otros sitios del organismo, por lo tanto disminuye la probabilidad de que se presente el estado de choque, que haría como lo planteó Speransky que el proceso fuera irreversible y llevara definitivamente a la muerte.(59,70)

Es importante resaltar que la terapéutica es inespecífica, es decir se trata la manifestación de la irritación independientemente de la causa que la generó, funciona tanto si las lesiones son por causas mecánicas, químicas o infecciosas. En la medida en que se considere el sistema nervioso como un integrador del proceso, se supera las causas específicas para impulsar en el organismo y en los tejidos sus propios mecanismos de defensa y reparación, es decir sus propios mecanismos antiinflamatorios.

Hasta el momento los bloqueos se usaban en el manejo de heridas o traumas locales, sin embargo en el curso de sus experiencias, se observa el beneficio de la intervención en los nervios en síntomas como los edemas periféricos, En el caso del afuera este de miembros inferiores por una tromboflebitis o generalizado por alguna patología renal, el bloqueo novocaínico representaba una mejoría notable posterior a su aplicación, sin embargo la duración de la mejoría dependía del estado previo del paciente, en afecciones crónicas era más difícil lograr una mejoría estable en el tiempo.

Teniendo en cuenta que el bloqueo novocaínico de los nervios periféricos mostraba un restablecimiento en el edema generalizado, y que, en las observaciones en el bloqueo del plexo lumbar, había recuperación en el edema en miembros superiores, los Vischñevsky llegan a la conclusión que todo edema es de origen trofoneurótico, acercándose al concepto de neurodistrofia planteado previamente por Speransky.

Los bloqueos novocaínicos para los Vischñevsky actúan en el organismo de dos formas. Por un lado en su papel como anestésicos locales actúan en la exclusión del nervio, este mecanismo no admite discusión y está claro desde el desarrollo histórico de la procaína, en la aplicación de novocaína en un nervio periférico se produce la anestesia de segmentos distales. La segunda actuación de la novocaína según Vischñevsky es la de un “irritante muy particular, y justamente débil, que se acompaña de modificaciones tróficas en la zona de la agresión, en cualquier sitio en que esta última se localice, aún en regiones alejadas del sitio de introducción de la novocaína”(59) Es una concepción importante dentro de una terapéutica no específica, ya que no se actúa sobre un proceso mórbido específico, sino que se actúa en el sistema nervioso central, para que module en general cualquier actividad mórbida en el organismo, así cuando existe un proceso inflamatorio, los nervios del segmento correspondientes se encuentran más sensibles o reactivos, si se actúa con otra irritación el modelo del sistema nervioso va a cambiar y se puede producir mejoría en el trofismo de los tejidos, aun cuando no se interviene directamente la parte afectada(59).

En síntesis, los bloqueos novocaínicos ejercen su acción terapéutica no específica, a través de los mecanismos de actuación del sistema nervioso, en su incidencia en las funciones generales tróficas del organismo. La respuesta orgánica de los bloqueos novocaínicos al actuar sobre el sistema nervioso de cada organismo, depende del estado previo del sistema nervioso, por tanto no es definible por medio de un razonamiento lineal el curso que va a tomar la intervención, en este punto se acerca en la teoría de los tipos nerviosos de Pavlov, donde el estado inicial del cuerpo, determina la respuesta a los estímulos, sean estos excitatorios intensos o débiles o inhibitorios.

### 3.1.5 Bloqueo novocaínico del ganglio estrellado para las psicosis seniles y tromboembolia cerebral

En la revisión hecha de la literatura desde 1950, en las bases de datos de PUBMED y EMBASE se encuentra un estudio de intervención publicado en el American Journal of Psychiatric en abril de 1955, bajo el título "Infiltración del ganglio estrellado en las psicosis orgánicas de la edad avanzada"<sup>7</sup> (74). En este artículo, si bien no se citan a los representantes del nervismo, se observa que el objetivo al intervenir el ganglio estrellado es generar una respuesta vasomotora que permita el mayor aporte sanguíneo, y por lo tanto de oxígeno y nutrientes al cerebro. En las referencias bibliográficas se reseña que el bloqueo del ganglio estrellado fue usado en 1925 con el objetivo del tratamiento de la *angina pectoris*. Se menciona dentro de los antecedentes del estudio a Risteen y Volpitto(75), publicado en 1950, los cuales reportaban un grupo de 275 pacientes con enfermedades neurológicas que se habían beneficiado del bloqueo del ganglio estrellado en la mejoría del movimiento por su repercusión en el tono muscular.

Así mismo reportan que Karnosch y Gardner(76) trataron 500 pacientes con el bloqueo del ganglio estrellado bilateral o la resección de ambos ganglios. En esta intervención 60% de los pacientes mejoraban en el afecto, con la menor incidencia de cefaleas, irritabilidad ansiedad y mejoría en el sueño, sugiriendo como hipótesis que el bloqueo del ganglio estrellado mejoraba el aporte de oxígeno en el hipotálamo. Se cita también a Gilbert y Takats(77) quienes en 1948 publican un artículo en JAMA donde reportan resultados positivos en 19 de 25 pacientes sometidos a Bloqueo del ganglio estrellado.

El estudio es una serie de casos (ocho en total) en pacientes con psicosis orgánicas de la vejez. Se realizaron bloqueos del ganglio estrellado, en una aproximación anterior con 12 cc de procaína al 1% que fueron infiltrados en cada ganglio. En algunos casos se realiza unilateral o bilateral - sin ser explícito en el texto las indicaciones para realizarlo- cada infiltración la cual fue seguida por síndrome de Horner que desaparecía pocas horas después de la intervención. Como efectos adversos se reportaban mareo de corta

---

<sup>7</sup> Título en inglés "Setellate Ganglion Infiltration in Organic Psychoses of Late Life"

duración. Las edades de los pacientes se encontraban entre los 48-76 años, con estadios avanzados de psicosis y con antecedentes de aterosclerosis cerebral o psicosis seniles.

Cada uno de los casos es descrito con los antecedentes, así como la evolución del cuadro. Los casos se describen bajo una valoración funcional y neuropsiquiátrica, así como la situación laboral y familiar de cada paciente. La intervención se realiza en el cuadro de agudización de la psicosis, que se presentaba concomitantemente con deterioro cognitivo y cambios comportamentales, así como en el afecto. Posterior a la realización de las infiltraciones se repitieron las pruebas neuropsicológicas para cinco pacientes documentando el cambio con respecto a las pruebas de base. Y se realizó un seguimiento posterior para documentar la recurrencia del cuadro y el destino que tuvieron los pacientes (casa o institucionalización). Es importante señalar que durante el tiempo en que se realizaron las intervenciones los pacientes no recibían ninguna psicoterapia.

Los resultados de los pacientes se dividieron en dos grupos, en el primero los que tenían enfermedad avanzada (los casos 2, 3, 4, 5 y 6) y en el segundo grupo con una fase temprana de la enfermedad (casos 1 y 8). En los casos en los que se tenía avanzada la enfermedad, el caso 2 tuvo que ser transferido a un hospital general para continuar tratamiento (poca mejoría transitoria) los casos 3, 5 y 6 fueron dados de alta con mejoría en el comportamiento y en el afecto, tuvieron que ser reingresados de 5-18 días posterior a la intervención. El caso 4 fue dado de alta con el reporte de una mejoría moderada. En el segundo grupo estaban los casos 1 y 8. El caso 1 tuvo recuperación del episodio psicótico con una mejoría sostenida por un año. El caso 8 tuvo una mejoría dramática posterior a 2 intervenciones, presentó una recaída a los tres meses, con un nuevo reingreso al hospital.

Los comentarios hechos por los autores, indican que el objetivo del estudio era incidir en el sistema simpático y parasimpático que inerva las estructuras musculares de los vasos sanguíneos al cerebro, por lo tanto basados en los estudios anteriores se observa que bloqueo de ganglio estrellado no sólo mejora la vasoconstricción de los vasos sanguíneos cerebrales, sino que también “limpia” de residuos e incrementa el tamaño de los vasos del cerebro. De los casos intervenidos, solamente uno muestra una mejoría significativa mantenida hasta un año posterior a su intervención. Los otros pacientes mostraron

mejorías temporales, con algún incremento en las pruebas neuropsicológicas en tres pacientes. En el estudio se observa que los pacientes con fases tempranas de psicosis seniles, o cuadros recientes de deterioro cognitivo, mostraron una mejoría significativa posterior a la intervención, en los pacientes que tenía enfermedades de largo plazo, mostraban pequeños cambios, con nuevas recaídas en pocos días posteriores a la aplicación del bloqueo.

Los autores concluyen que el bloqueo del ganglio estrellado no presenta mayor valor en los estadios avanzados de las psicosis orgánicas seniles; en estas fases donde daños cerebrales severos la mejoría se presenta únicamente de forma temporal. En los pacientes con fases tempranas de la enfermedad se observa una mejoría notable y sostenida a través del tiempo. Los autores señalan que, si bien el número de pacientes es reducido, puede ser una opción de tratamiento que debe acompañarse también de psicoterapia para el mantenimiento de la mejoría a largo plazo.

Un artículo publicado en 1950 por Von Hagen(78) realiza una revisión narrativa mostrando el manejo de los ACV embólicos y trombóticos, posicionando el bloqueo de ganglio estrellado como una estrategia para disminuir el vasoespasmo y consecuentemente la lesión de la obstrucción súbita o rápida de una arteria cerebral. Si bien no se muestran casos, define que la intervención sobre el sistema simpático, por medio del bloqueo del ganglio estrellado con procaína, alivia el espasmo y mejora la circulación cerebral, mostrando mejores resultados clínicos. Como protocolo para el caso de embolia y trombosis cerebral sugiere la realización del bloqueo del ganglio estrellado desde una aproximación anterior, paratraqueal, infiltrando 10 cc de procaína, esperando que se produzca síndrome de Horner, y repitiéndolo en la fase aguda diariamente durante los cuatro siguientes días del evento. Termina el artículo haciendo recomendaciones de anticoagulación en ACV isquémicos, y señalando la importancia del óptimo manejo temprano.

---

## 3.2 Metanarrativa de la Escuela Rumana: La profilaxis para el envejecimiento.

### 3.2.1 Ana Aslan pionera de la Geriatría y gerontología en Rumania

*“Cuando dos astrónomos discuten sobre la localización de una estrella de grandísimo tamaño, no tiene la menor importancia. Pero lo horroroso en la profesión médica es que cuando los médicos hacen objeciones frente a cualquier cosa válida, llenan las camas de los hospitales y las tumbas de los cementerios”.*

*Patrick M. Mc Grady. Doctor “jeunesse”. Paris: Stock 1968 Pag. 141-142*

Ana Aslan nace en Braila Rumania el 1 de enero de 1887; hija Margarit Aslan un hombre de negocios y Sofía Aslan una mujer culta, quien hablaba alemán, ruso, francés y polaco, que tuvo que hacerse cargo de su familia a la muerte de su esposo cuando la doctora Aslan tenía 13 años. En este contexto de una situación económica estrecha, en un tiempo donde las mujeres difícilmente podrían aspirar a una carrera universitaria, con mayor dificultad ingresa a estudiar medicina el 13 de octubre de 1915. En 1916 con la entrada de Rumanía a la guerra trabajó en los hospitales de Bucarest entre 1916 y 1917. Se gradúa como médica en 1922 y en 1924 se especializa en cardiología, con su tesis doctoral titulada “Investigaciones sobre la circulación periférica del hombre”. Fue médica interna de los hospitales de Bucarest (1922-1925), cardióloga en el Hospital de los Ferrocarriles Rumanos (1931-1943), jefa de trabajo miembro del Instituto Clínico Médico de la Facultad de Medicina de Bucarest (1940-1946), médica jefa del departamento en la clínica Universitaria del Hospital “Filantropía” de Bucarest (1943- 1947), profesora titular en la clínica médica de Timisoara (1945-1949), jefa del departamento de fisiología del Instituto de Endocrinología de Bucarest (1949-1958), directora del instituto de Geriatría de Bucarest (1952-1974), y finalmente desde 1974 directora general del Instituto Nacional de Gerontología y de Geriatría, de la que fue directora hasta su muerte el 20 de mayo de 1988(79–81).

Mujer incansable que desde sus inicios dedicó su vida al servicio de la medicina y de la ciencia, con un gran sentido de responsabilidad hacia la vejez, fue influenciada por grandes personajes de la época como Gheorghe Marinescu (1863-1938), fundador de la Escuela Rumana de Neurología, quien publica en 1912 su libro "Sobre la Célula Nerviosa" cuyo prólogo fue realizado por el neurólogo español Santiago Ramón y Cajal. Tuvo contribuciones en el campo de la fisiología, histología y la clínica del sistema nervioso, innovando en el uso del método encefalográfico en la fisiología y en la patología, con importantes aportes al método de los reflejos condicionados en el estudio de la histeria, epilepsia y las neurosis. Entre sus maestros estaba también el Doctor Constantin Ion Parhon (1874- 1969) endocrinólogo quien escribió el primer libro sobre endocrinología. Sus investigaciones estuvieron siempre rodeadas por el problema del envejecimiento y el papel de las hormonas en la fisiopatología, fue el fundador del Instituto de Gerontología Rumano, junto con la doctora Aslan en 1952. El Dr. Daniel Danielopolu (1884-1955) fue quien acompañó a la doctora Aslan de una forma más cercana, dirigió la realización de su tesis doctoral y los primeros años de ejercicio, siempre motivados por la investigación al respecto en una entrevista concedida diría: "Fue el primero en experimentar la interdependencia del sistema nervioso central y el sistema nervioso vegetativo atribuyéndole al córtex un rol de coordinador"(79,80)

En una entrevista dada al final de su vida, narra cómo había llegado a darse cuenta de la acción de la procaína:

"Bien, un día... Era todavía me acuerdo el 15 de abril. Uno de mis estudiantes quedó inmovilizado por una crisis aguda de artrosis, sin duda una monoartrosis de origen gonocócico. Estaba postrado en cama desde hacía tres semanas, con la rodilla derecha completamente bloqueada entre las bolsas de arena sin que ningún tratamiento hubiera podido calmar sus dolores. Delante de los otros colegas reunidos alrededor del enfermo, le pedí permiso para realizar con él el ensayo que yo tenía en mente: le inyecté 10 cm de procaína (solución al 1%) en la arteria femoral derecha. Minutos después sin que yo se lo pidiera, el chico pudo doblar la rodilla, dos veces, tres veces. Continué administrándole procaína y algunos días después pudo dejar el hospital. Yo estaba loca de alegría y él también" (79)

La doctora Aslan recoge la procaína de los experimentos previos hechos por Rene Leriche (1875-1955), cirujano francés quien usó la procaína en los trastornos vegetativos. A partir de su primera experiencia exitosa inicio los estudios con la procaína en el manejo de las distrofias, en su campo específico en la cardiología, y posteriormente en su práctica en el Instituto de Gerontología. Innovó en el tratamiento de los trastornos de la vejez. Desarrolló la fórmula del Gerovital H3 (Procaína al 2%, Acido benzoico al 0.12%, Metabisulfito de potasio 0.10%, Fosfato disódico 0.01%) y posteriormente la fórmula de "Aslavital" añadiendo al anterior glutamato potásico, el cual aumentaba su acción sobre el sistema nervioso. En el mecanismo de acción del Gerovital H3 refiere:

“el Gero H3, actúa sobre la dinámica del córtex, reforzando la excitación y la inhibición... Se sabe que el envejecimiento se manifiesta por un crecimiento del tono funcional subcortical, y que se manifiesta desde el punto de vista clínico por fenómenos extrapiramidales, luego por la rigidez al andar y por los movimientos del enfermo hasta adquirir el aspecto clásico de la enfermedad de Parkinson senil.”(79).

La procaína, según la doctora Aslan, tiene un papel trofotropo, al actuar sobre el sistema nervioso central, utiliza los mecanismos nerviosos y hormonales, para intervenir en los procesos metabólicos del organismo, por lo tanto, inhibe o excita, según las necesidades, los mecanismos de las superficies celulares.

En su práctica la doctora Aslan nunca puso a la procaína como el elixir de la eterna juventud, por el contrario, lo puso a prueba experimentalmente en múltiples casos, con el fin de ser una terapia inespecífica que mejorará las funciones tróficas del organismo, labor incansable desarrollada en Rumania, un país que había salido de múltiples conflictos (la participación de la crisis de la primera y segunda guerra mundial, y la entrada dentro de las repúblicas socialistas). La puso a prueba en tres contextos: 1) profilaxis primaria para la prevención de la incidencia de enfermedades, la aplicación se daba después de los 40 años. 2) Como profilaxis secundaria, en la fase inicial de las enfermedades crónicas, de mayor prevalencia en la vejez. 3) Profilaxis terciaria tratando las enfermedades crónicas, sus exacerbaciones y complicaciones con el fin de ser una terapéutica eutrófica.

La forma de aplicación propuesta era: tres inyecciones por semana de Gerovital H3 por cuatro semanas, con pausa de 14 días posterior a lo cual se administra en grageas, dos diarias por 12 días luego pausa de 14 días, y se reinicia el tratamiento. El tratamiento con la fórmula de aslavital era similar, tres veces por semana por cuatro semanas descanso de 14 días con posterior tratamiento con grageas, descanso de 14 días y se reinicia el ciclo. Se insistía que el tratamiento era a largo plazo y debía acompañarse de una adecuada dieta y actividad física y mental regular. En casos graves se administraba terapia intrarterial (artritis o artrosis de la rodilla) y endovenosa (Asma o úlcera duodenal).

La gran labor propagandística que se dio de la procaína fue debida en gran parte a que muchos de los personajes importantes en el siglo XX asistieron a las clínicas de tratamiento de la doctora Aslan, Entre los personajes afamados estaban: Hewlett Johnson, (decano de Canterbury, famoso por el apoyo desde Inglaterra a los países soviéticos) el general Charles De Gaulle, Ho Chi Minh (primer ministro y presidente de la república de Vietnam), Sukarno (presidente Indonesio), Kwame N K'rumah (líder político de Ghana), Tito (jefe de la república de Yugoslavia), Konrad Adenauer (canciller de la Alemania de la posguerra), Miguel Ángel Asturias (escritor Guatemala), Maurice Chevalier (actor francés), Lilian Gish (actriz estadounidense), Marlene Dietrich (actriz alemana con nacionalidad estadounidense), Indira Gandhi (primer ministra de la India)(79). En Colombia está reseñado en un artículo de la revista Semana la visita del expresidente Alfonso López Michelsen(82).

### **3.2.2 Estudios experimentales incluidos en la revisión**

#### **Terapia con procaína en la vejez y otros trastornos (Novocaína Factor H3)(83)**

El presente artículo publicado en Gerontology Clinic en 1960, la doctora Ana Aslan tiene como hipótesis de trabajo que en la vejez existe un desequilibrio entre el anabolismo y el catabolismo, que da como resultado una distrofia generalizada, la cual puede ser tratada de forma curativa o preventiva. Presenta los resultados de un estudio de casos y controles, llevado a cabo entre 1951 y 1955, en el Instituto de Geriátría C.I. Parhon. Allí los pacientes fueron evaluados con criterios clínicos, fisiológicos, bioquímicos, hormonales y hematológicos, el tiempo de seguimiento inicialmente se planteó a cinco años, sin embargo, hay resultados que muestran 8 años de seguimiento. Los pacientes fueron

divididos en tres grupos de intervención, el primero fue tratado con extractos de glándulas adrenal, tiroidea y pineal, el segundo grupo con vitamina E, el tercer grupo con procaína y el grupo control.

El tratamiento consistía en ciclos de 3 inyecciones semanales de cada una de 5cc de procaína al 2% (100mg), durante un período de cuatro semanas, un período de reposo de 10 días y se reinicia el ciclo. Un total de 8- 9 ciclos por año. Por vía endovenosa fue dada en los casos de asma, vasoespasmio y úlceras duodenales y gástricas. En arteritis y otras formas de artropatía la solución fue dada intraarterialmente. En el tratamiento para la prevención del envejecimiento prematuro en edades entre 40-60 años fueron usados los mismos ciclos con período de reposo mayor, cuando el peso corporal fue bajo la dosis fue reducida a 80 – 60 mg.

El tratamiento fue suministrado a 7600 pacientes. Se reportan datos de 110 pacientes residentes en el hogar geriátrico del instituto reportando como resultados una gráfica que muestra aumento de peso en el grupo de la procaína con una disminución de la mortalidad, cabe decir que no se reportan los datos numéricos, ni los pacientes, ni el tiempo de seguimiento entre los pacientes observados. Se reportan también un incremento de 83.7% en la capacidad de trabajo, no se especifica el tipo de medida, cómo fueron seleccionados los pacientes, ni una tabla de las características pre y post observación. Por patologías se reportan los resultados de la observación de 1196 pacientes con mejorías superiores al 79% en patologías discriminadas en: sistema nervioso, sistema cardiovascular, sistema locomotor, cabellos, uñas y piel y trastornos gastrointestinales. Evaluando las características neuropsicológicas se reporta un aumento en el volumen y grado de atención. En los criterios fisiológicos se reporta un menor número de asociaciones de un estímulo para generar un reflejo condicionado. En los jóvenes se requerían dos o tres asociaciones, mientras en los ancianos se requerían 10 – 12 asociaciones, posterior al tratamiento se reporta en un hombre de 73 años dos asociaciones para lograr el reflejo. Disminución del consumo de oxígeno posterior a un año de tratamiento. Se observó en la química sanguínea, una inversión de la relación albúmina globulina, mejorando el nivel de albúmina, sugiriendo algún papel antiinflamatorio. En los criterios hematológicos se observó un aumento de los leucocitos, y los eritrocitos permanecieron sin cambio.

En el artículo se resumen diferentes estudios hechos en el Instituto de Geriátrica de Rumania. Con la fórmula de Procaína que se describió previamente, también se mencionan estudios en modelos animales que están más allá del objetivo de la presente revisión. La autora termina con la conclusión que la acción eutrófica de la procaína se ha observado experimentalmente, influenciando las alteraciones del sistema nervioso en sus diferentes niveles y bajo su influencia en la involución y modificación de otras alteraciones distróficas en la piel y sus apéndices. Se hace énfasis en la acción de la procaína ejercida en el sistema nervioso central porque el fenómeno del envejecimiento es producido por una alteración de la corteza. Por tanto en la metodología propuesta se observa que la acción antidistrófica es capaz de intervenir en la cadena de fenómenos que llevan al envejecimiento y por tanto puede iniciar un proceso regenerativo, por lo tanto proponen que el tratamiento debe prolongarse tanto como se prolongue la vida.

- **Efectos de GH3 en los síntomas mentales y calidad de vida relacionada con la salud entre adultos mayores: resultados de un seguimiento de tres meses en un estudio en Shangai, China.**(84)

Estudio publicado en 2016 en Nutrition Journal, realizado en Shangai, con el objetivo de explorar los efectos del uso diario de tabletas de Gerovital H3, en el alivio de los síntomas mentales y mejorar la calidad de vida relacionado con la salud entre una población de ancianos chinos. El estudio es aleatorizado, doble ciego, placebo- controlado, conducido en ancianos en China que experimentaban al menos uno de los siguientes síntomas: Ansiedad, inatención, declinamiento de la memoria, insomnio, fatiga autoinducida, somnolencia, lenta respuesta, olvidos, vértigo, mareos, cefaleas, tinitus, palpitaciones, dolor torácico, etc.

Métodos: Se reclutaron 122 participantes del departamento ambulatorio de Centro de servicios de salud de la comunidad de Jiaying, en Shangai, de noviembre 19 de 2011 a diciembre 21 de 2011. Todos los participantes eran mayores de 50 años quienes referían síntomas o quejas relacionados con declinamiento en la salud mental o en la calidad de vida relacionada con la salud como: ansiedad, inatención, declinamiento de la memoria, insomnio, fatiga autoinducida, somnolencia, lenta respuesta, olvidos, vértigo, mareos, cefaleas, tinitus, palpitaciones, dolor torácico, etc. El estudio excluyó 16 individuos que tenían enfermedad de Alzheimer severa, depresión severa, enfermedad mental severa,

cáncer de cualquier tipo, o enfermedades crónicas severas. O aquellos que tomaban medicación que afectara la función neuroendocrina, se excluyeron 6 pacientes que eran elegibles, pero rehusaron participar en el estudio. En total se aleatorizaron 100 participantes usando tablas de números aleatorizados, de tal forma que 50 se ubicaron en el grupo experimental con GH3 y 50 en el grupo placebo. El seguimiento se realizó a tres meses.

Se administraron tanto al grupo placebo como al grupo de experimentación dos tabletas vía oral una vez al día. En el grupo placebo la tableta sólo contenía harina, las tabletas de GH3 contenían: vitamina A, vitamina C, vitamina E, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6, ácido fólico, vitamina B12, calcio, magnesio, zinc, selenio, cromo, hierba de San Juan, dimetilaminoetanol (DMAE), ácido paraaminobenzoico (PABA), ginkgo biloba y L glutatión. El período de la intervención se definió en 12 semanas. Se retiraron dos participantes. Se realizaron seguimientos mensuales. Completaron el seguimiento 48 pacientes del grupo experimentación y 50 pacientes del grupo placebo. Se evaluaron tanto en la línea de base como en los seguimientos, los datos demográficos, reporte subjetivo de los síntomas relacionados con la calidad de vida, afecto y niveles de ansiedad, se usaron las escalas de medidas de Self Rating Depression Scale (SDS), Self Rating Anxiety Scale (SAS) y 36 ítem Short Form Health Survey (SF-36) en el comienzo del tratamiento una semana después y al final. El estudio muestra que el grupo que recibió GH3 mejoraron en todos los dominios del SF-36, con una diferencia estadísticamente significativa, los scores de SDS y SAS se redujeron ambos posterior a la intervención con GH3, si bien la variación fue de 3.6 puntos aproximadamente, resulta en una diferencia significativa con una  $p=0.001$ . En los siguientes ítem la mejoría estaba por encima del 50%: insomnio, vértigo y mareo, declinamiento en la memoria, fatiga auto inducida, olvidos e inatención.

No hubo diferencia significativa en la esfera de desempeño físico entre los dos grupos. El único evento adverso reportado en el grupo de GH3 fue distensión abdominal y náuseas ocasionales. En el placebo se reportó una paciente con cefalea. Las limitaciones señaladas en el estudio son: en primer lugar, la medida de los resultados fue basada en síntomas subjetivos, se vio en el grupo placebo alguna mejoría en el tratamiento lo que puede ser explicado por el efecto psicológico de la intervención en los sujetos. Algunos

potenciales confusores como peso, estilo de vida y hábitos dietarios no fueron controlados en el estudio, sin embargo, la aleatorización balanceó estas características en los dos grupos. En resumen, GH3 mostró efectos positivos en la mejoría de síntomas en la salud mental como inatención, declinamiento de la memoria, insomnio, fatiga autoinducida, enlentecimiento en la respuesta, olvido y vértigo entre adultos mayores, sin encontrar eventos adversos mayores en el presente estudio, los resultados de este estudio deben ser confirmados en estudios de mayor extensión.

- **La influencia del tratamiento biotrófico “Ana Aslan” GH3 en pacientes con depresión tardía (85).**

Estudio publicado en Acta Médica Mediterránea en el 2015. Es un estudio retrospectivo, observando los efectos producidos a la administración de gerovital en un grupo de 76 pacientes en edades entre 65 y 84 años de edad, hospitalizados en el período de 2012 a 2014. Criterio de selección fue la presencia de un cuadro clínico de depresión tardía, el estudio usó la escala de depresión geriátrica (GDS- Geriatric Depression Scale). 50 pacientes fueron tratados con GH3 y 26 con medicación antidepresiva (escitalopram, mirtazapina, sertralina y tianeptina). El tratamiento fue iniciado en el hospital con una inyección diaria de GH3 (5 mL) por 12 días. Al alta los pacientes fueron recomendados para repetir el ciclo en 6 meses, así: una inyección diaria de GH3 (5 mL) por cinco días, de lunes a viernes, alternando sábado y domingo con pastillas de GH3. Se dio tratamiento dos veces por año por dos años. Muestran resultados favorables en 98% de los pacientes que recibieron tratamiento con GH3, en el grupo de la medicación antidepresiva. En el estudio no se mostró en qué áreas era favorable la medicación, ni tampoco los efectos desfavorables. En conclusión, el artículo menciona que la depresión en los ancianos puede ser exitosamente tratada con GH3 a largo plazo dado su acción eutrófica positiva, subraya la importancia de acompañar los tratamientos con psicoterapia.

- **Otros estudios hallados en la revisión**

Otros estudios han sido referenciados en la revista *Alzheimer's And Dementia*, como presentación de poster en conferencias dedicadas al Alzheimer, donde se referencian los últimos estudios realizados en Rumania en el mecanismo de acción de la procaína de las enfermedades neurodegenerativas, en los tres artículos, presentados por Turcu y Luiza(86–88), se señala nuevamente, que ante la avasalladora epidemia de la demencia

no se deben considerara obsoletas las intervenciones que muestran mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Retoman las investigaciones sobre los efectos de los metabolitos de la hidrólisis de la procaína el DEAE y PABA, en la restauración del equilibrio catecol/indolaminérgico/colinérgico, la homeóstasis del calcio, y el beneficio de la inhibición temporal y reversible de la Mono amino oxidasa, la cual demuestra los efectos positivos en el afecto en los pacientes ancianos, así mismo referencian los nuevos hallazgos dados en la investigación básica en donde la procaína ha mostrado la actuación en los procesos de metilación del ADN y la expresión de genes. Por lo cual consideran que aún es vigente la investigación de procaína en las enfermedades neurodegenerativas, a la luz de los nuevos hallazgos etiopatológicos de las demencias, en especial en el trastorno cognitivo leve y su transformación en enfermedad de Alzheimer. Estos estudios referidos no se encontraron disponibles en las bases de datos consultadas. Un reporte de conferencia fue encontrado en la revista *Gerontologist* en el año de 1973(89), donde la doctora Aslan muestra los resultados de las investigaciones hechas para observar la biodisponibilidad de la procaína cuando era administrada por vía oral, en donde reporta que el Gerovital, administrado in situ, en diferentes segmentos del tracto gastrointestinal puede ser posteriormente detectado en sangre, el estudio aporta a la discusión si la procaína administrada por vía oral puede ser absorbida, ya que la evidencia hasta el momento era que por su rápida hidrólisis, su absorción por vía gastrointestinal era cuestionable.

Dentro de los posibles efectos adversos de esta intervención, se encuentra un reporte de tres casos de hipersensibilidad al Gerovital, en los cuales se administró inicialmente por vía intramuscular según el protocolo recomendado desde la Dra. Aslan, y posteriormente aplicado por vía tópica en cremas y loción para el cabello, los tres casos presentaron severidad moderada que se resolvió totalmente con la interrupción de la aplicación del compuesto y un ciclo corto de esteroides, en la revisión no se encontraron desde esta perspectiva otros eventos adversos asociados al uso de la procaína, recomiendan en el artículo que se realice una alerta en la etiqueta y se prevenga contra el uso indiscriminado de estas preparaciones. El reporte es publicado en Finlandia en el año 1977 en la revista *Dermatologica*(90).

### **3.3 Metanarrativa de la Escuela Norteamericana: Visión farmacológica de la procaína.**

En 2013 Thomas Perls de la sección de Geriátría del departamento de medicina de la Escuela de Medicina Boston Medical Center de Massachusetts, escribe un editorial en el Journal of the American Geriatrics Society (36), donde refiere que el uso del Gerovital H3 ha sido prohibido desde 1982 por la falta de pruebas científicas de su acción, consignando que puede tener algún efecto farmacológico en la inhibición de la enzima Monoamino oxidasa, pero que su acción es demasiado débil y los efectos adversos al parecer son mayores que los beneficios, y que en tal sentido previene a los norteamericanos de su uso, a pesar que en el mismo artículo se refiere, hay más de 300 000 entradas en internet, en google, que resaltan sus posibles efectos antienvjecimiento. Señala además que la propaganda del medicamento proviene de la Rumania comunista, en donde se dio amplia distribución y recursos para el Instituto de Geriátría de Ana Aslan y su droga de rejuvenecimiento, la editorial en el escrito más reciente que se encuentra dentro de esta tradición investigativa, retoma las discusiones que se han planteado desde 1950 cuando se populariza el uso de la procaína como terapia eutrófica en el envejecimiento. Los artículos se centran en el estudio del efecto farmacológico de la procaína, retomando del método de Rumania la vía de administración, en algunos casos como fue propuesto por la Doctora Aslan. En 1982 la FDA genera la alerta No. 61-01, la cual prohíbe la importación de Gerovital H3 y los productos relacionados, por la falta de evidencia científica en las patologías que presenta en su propaganda.

#### **3.3.1.Revisión del uso sistémico de la procaína en ancianos 1977.**

La alerta de la FDA estaba basada en el artículo de revisión publicado por Ostfeld et al, en 1977, en el Journal of the American Geriatrics Society(35). El propósito del artículo es revisar la farmacología de la procaína y examinar los efectos terapéuticos que se le atribuyen en el campo del envejecimiento y las enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades psiquiátricas. Para la realización de la revisión los autores refieren haber realizado la lectura y evaluación de 285 artículos, cuatro reportes en español, cinco en checo /polaco, 5 en rumano, cinco en portugués, 44 en francés, 81 en alemán, 12 en

---

italiano y 129 en inglés. El artículo menciona en su primera parte las características farmacológicas de la procaína:

1. Efecto en todo tipo de tejidos y células excitables, en concentraciones de 2- 20 mg/mL, deprime la excitabilidad, incrementa el umbral, enlentece o bloquea la conducción de potenciales de acción, disminuye o suprime la actividad repetitiva y reduce la eficacia de la transmisión sináptica.
2. Los efectos aparecen por la interacción con la conductancia de los canales de membrana los cationes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$   $\text{Ca}^{++}$ ), bloquea la permeabilidad al sodio, y en algunos casos actúan de forma similar al calcio.
3. La procaína es rápidamente hidrolizada por la pseudocolinesterasa, en los metabolitos PABA y DEAE. El PABA no tiene efectos en el hombre, el DEAE tiene propiedades antiarrítmicas similares a las de la procaína, además pequeñas dosis en el hombre producen un leve estado eufórico.
4. La procaína tiene efectos a nivel cerebral en la inhibición de la liberación glutamato de la corteza y se ha mostrado que en cortes de tejido cerebral deprime la respiración celular de algunos grupos aislados.
5. En estudios experimentales empleando preparaciones del cerebro y el cordón espinal, los efectos de la procaína administrada intravenosamente son transitorios y requieren de dosis sobre 2 mg/kg en bolo de una solución de 20 mg/ml de solución. Los sistemas sensoriales de repetición activa se cuentan entre los sistemas neuronales más sensibles, la depresión de las aferencias dentales o las aferencias del huso muscular requieren un nivel de procaína en sangre de cerca de 0.25 mg/mL. Algunos efectos son de corta duración y parecen ser relacionados a los niveles en sangre, interrumpidas infusiones con incrementos cada 30 minutos pueden producir efectos moderadamente sostenidos por pocas horas. La acción de los anestésicos locales está determinada por los efectos en el sitio de aplicación, hay algunas descripciones de la acción de los anestésicos locales en el cerebro sin embargo la acción es muy pequeña si es que hay alguna.
6. Sobre la inhibición de la MAO muestra que los resultados han sido contradictorios algunos artículos muestran una inhibición débil y reversible, en estudios experimentales en animales, sin embargo, en humanos los estudios reportan una

inhibición leve que no es significativa clínicamente, se postula que algunas de las isoenzimas MAO, pueden ser especialmente sensibles a la procaína lo que explicaría su efecto, sin embargo, hasta el momento de publicación del artículo no había sido comprobado.

7. Se han reportado efectos adversos a la administración de procaína intramuscular, en espacios articulares o en nervios que incluyen parálisis transitoria, hipotensión por vasodilatación periférica y reacciones alérgicas sistémicas y locales.
8. No se ha demostrado que el Gerovital, como preparación comercial, actúe de una forma diferente a otras preparaciones de la procaína.

Desde los estudios en Rumania se había propuesto la procaína como un agente que mejoraba el estado de ánimo o los trastornos afectivos en los ancianos, en especial en la depresión. En la revisión los autores encuentran que los estudios han mostrado una mejoría transitoria, sin embargo, cuestionan el diseño, los instrumentos empleados para medir el efecto y concluyen que se requieren estudios cuidadosamente controlados para determinar si efectivamente el Gerovital puede usarse como un medicamento antidepresivo. Aunque el efecto puede explicarse por la inhibición de la MAO, también se señala que otros mecanismos como la inhibición de la receptación de norepinefrina pueden explicar este fenómeno.

En los efectos de la procaína en demencia senil y aterosclerosis cerebral, los autores señalan que ninguna de las preparaciones con procaína es efectiva en este grupo, los estudios que mostraron efectividad eran diseños, en los que no se usaban grupo control, o que no habían sido ciegos a la intervención, por tanto, no recomiendan la procaína con esta indicación.

Frente a otros cambios que reporta el grupo de Rumania en cuanto a la apariencia de la piel, cambios en el pelo, o atrofia muscular los autores refieren que los cuidados que se brindan en el Instituto de Geriatria comprenden una dieta adecuada, suplementos vitamínicos y minerales, aplicación de cuidado por personas bien motivadas y un adecuado personal de salud, además de ofrecer a los ancianos compañía, un manejo empático y en una "atmósfera radiante", por lo tanto cuestionan si el Gerovital añade efecto a todas estas intervenciones o si los resultados son fruto de todas las intervenciones mencionadas. Ningún estudio atribuye un efecto adicional al Gerovital.

Para los efectos en la artritis de la procaína, la revisión muestra que no se producen cambios en los hallazgos radiológicos, ni en la modulación de los cambios a nivel de las articulaciones, un efecto se puede observar en el manejo del dolor pero señala que se encuentran medicamentos más eficaces en la modulación de la enfermedad. Así mismo señala que para el manejo de la hipertensión no se puede usar la procaína como medicamento antihipertensivo, ya que no hay plausibilidad para el manejo de esta patología, los cambios en la presión arterial que se reportan no permiten evaluar los efectos antihipertensivos del medicamento. Así mismo los resultados en cuanto al incremento en la función endocrina de las hormonas sexuales es incierto, los reportes no son específicos y los diseños de los estudios presentados no son apropiados para la indicación.

En las enfermedades ateroscleróticas se encuentran también resultados contradictorios, en enfermedad arterial periférica los reportes iniciales fueron dados por Leriche, en los cuales se mostraba disminución del dolor y mejoría en el desempeño físico. También se encuentran referencias a disminución del dolor anginoso, falla cardíaca y en el requerimiento de digitálicos, así como algún impacto en la recuperación de los pacientes con ataques cerebro vasculares. Sin embargo, no hay estudios que muestren la regresión de las placas ateromatosas, las referencias en cuanto a la elevación del colesterol sérico, explicado en algunos artículos como movilización del colesterol de las placas al torrente sanguíneo, tampoco hace que se puedan llegar a conclusiones definitivas acerca de su acción en específico sobre estas enfermedades, la revisión en este punto concluye que no hay datos suficientes para su indicación.

La revisión concluye diciendo que no hay evidencia convincente para los usos que se reclaman para la procaína, excepto en un leve efecto antidepresivo en su uso sistémico. Los ensayos clínicos realizados son de pobre calidad, y se requieren mejores criterios para la realización de nuevos ensayos de medicamentos en la vejez, los efectos mostrados en la depresión pueden explicar los resultados mostrados en otras patologías, aún sin ser concluyentes.

### **3.3.2 Revisión Cochrane: Tratamientos con procaína para la cognición y demencia.**

En 2008 es publicada la revisión Cochrane evaluando los estudios que han usado la procaína en la cognición y la demencia, realizada por los autores rumanos Szatmari y Bereczki (3). Dicha revisión enmarcada en la tradición investigativa norteamericana, responde a los métodos y preguntas que se realizan desde la medicina basada en la evidencia, y sus resultados están acordes a la metodología y los puntos de evaluación. La revisión se sustenta en el hecho que ha habido un amplio mercadeo para las preparaciones que contienen procaína y se atribuyen efectos benéficos en el mejoramiento del desempeño mental y físico en la vejez. Su disponibilidad en la primera década del siglo XXI se encuentra en más de 70 países y se calcula que son usados por más de 100 millones de personas. El objetivo principal de la revisión fue evaluar la eficacia y efectos adversos de la procaína (y las preparaciones que contienen procaína como componente) en la función cognitiva, en ancianos saludables y con demencia, así como evaluar otros efectos no cognitivos en estos tratamientos. Como objetivo secundario se plantean describir la calidad y cantidad de evidencia de investigaciones disponibles sobre los tratamientos con procaína en la función cognitiva.

Metodología: 1) Criterios de inclusión: Estudios en humanos, sin factores de confusión, aleatorizados doble ciego, en los cuales el tratamiento con procaína fue administrado para sus efectos en función cognitiva y síntomas comportamentales de pacientes con demencia o ancianos sanos en grupo paralelo de comparación con placebo. 2) Tipos de participantes: Personas con demencia diagnosticada bajo criterios aceptados (DSM, CIE10, NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN, o equivalentes aceptados) o ancianos sanos. 3) Tipos de intervención: preparaciones en las cuales la procaína esté presente como componente por cualquier ruta de administración, en cualquier dosis, y por cualquier duración en comparación con placebo. 4) Resultados primarios: Cambio en la función cognitiva, Impresión Global de Cambio. 5) Resultados secundarios: Calidad de vida, cambio en la severidad de los signos y síntomas depresivos, cambio en el desempeño funcional, efecto en el cuidador, muerte, cualquier efecto adverso.

En los resultados reportados en la revisión, no hay un flujograma de los estudios encontrados. En el texto se plantea que encontraron 24 estudios en las combinaciones de las bases de datos; todos los estudios excepto uno fueron publicados antes de 1990 en

---

donde se excluyeron los estudios que fueron reportados como doble ciego y no se mencionó un método de aleatorización. De los ocho estudios que usaron procaína como tratamiento activo se incluyeron tres en la revisión.

- Balaceanu 1989(91): Estudio realizado en Rumania, en pacientes sanos mental y neurológicamente se intervino con Gerovital 200 mg IM una vez al día durante 30 días. Participantes fueron 41 en el grupo de la intervención y 40 en el grupo control. En los resultados de la intervención se señala control mental 17/41 comparador 3/40 para un OR 8.74 (IC 2,31- 33.05), memoria digito 13/42 comparador 1/40 OR 18,11 (IC 2,24 -146,55) Memoria visual 9/41 comparador de 1/40 OR 10,97 (IC 1,32-91,22) aprendizaje asociado 21/41 comparador 3/40 OR 12,95 (IC 3,44 – 48,79) Cociente de memoria 24/41 comparador 4/4 OR 12,71 (IC 3,81-42,2). Se usó la escala de memoria de Wechsler sin encontrar cambios en atención, información orientación, lógica, recuerdo inmediato, ni inteligencia.
- Southampton 1982(92): estudio realizado en ancianos sanos, de los cuales 4% tenían ACV previo, 16% con angina pectoris o claudicación intermitente, 45% con anomalías en el EKG, la intervención se realizó con procaína /hematoporfirina – KH3, 50 mg vía oral durante dos años .El estudio incluyó 168 participantes en el grupo activo y 166 en el grupo placebo. Se realizaron las pruebas de: Recuerdo y reconocimiento de material familiar, recuerdo libre inmediato, recuerdo libre retardado, span digital, ítems de Escala de Wechsler, la escala de Inteligencia en el adulto de Raven, Matrices progresivas. El seguimiento se realizó durante dos años de tratamiento, se encontró diferencia solo en el recuerdo libre a largo plazo sin otros efectos cognitivos. Los pacientes perdidos del estudio fueron 49 en el grupo de intervención y 38 en el grupo placebo. Efectos adversos fueron reportados en Migraña 4/167, Lupus eritematoso asociado a medicamentos1/167, fallecidos 18/167.
- Cashman 1961(93): Pacientes con demencia senil o aterosclerótica moderada o avanzada en seis mujeres en el grupo de intervención y seis en el grupo placebo. Intervención se realizó con geriopril en 12 inyecciones por vía intramuscular durante un mes. En los resultados no se reportaron cambios cognitivos y la impresión global favorecía al placebo.

- El meta-análisis de los efectos adversos favorece al placebo: Intervención 20/208 comparador 3/207, OR 7,3 (IC 2,13 – 25,02)

En la discusión de los resultados los autores señalan que la mayoría de estudios hechos antes de 1990 no cuentan con criterios razonables para el diagnóstico de deterioro cognitivo o demencia; los pacientes que se reportaban como sanos tenían enfermedades crónicas, dos de los estudios incluidos en la revisión tenían períodos de seguimiento muy cortos y no se tuvo ningún seguimiento en el desempeño cognitivo, el tratamiento en cada estudio fue muy diferente en composición y forma de administración, dada la heterogeneidad de los datos sólo se realizó metaanálisis en los eventos adversos. Como conclusión observan que la procaína tiene un efecto positivo en preservar el desempeño y el recuerdo a largo plazo, además de algunas funciones cognitivas en ancianos sanos, Tiene un efecto negativo en pacientes con demencia después de un mes de tratamiento. Los eventos adversos fueron relativamente raros y se reportaban: vértigo, cefalea, migraña y en un paciente lupus asociado a medicamento. Dentro de las implicaciones para la práctica se considera que no hay evidencia del beneficio de la procaína y sus preparaciones en prevenir y tratar la demencia o el deterioro cognitivo. Los eventos adversos fueron pocos, pero algunos serios, en el tratamiento a largo plazo. La recomendación es la realización de estudios encaminados a la prevención del deterioro cognitivo, con una mejor metodología (Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y doble ciego).

### **3.3.2. Estudios con resultados negativos en las intervenciones con procaína**

En 1957 Scheinberg et al(94), publican un ensayo clínico para medir los efectos de la administración de procaína de forma endovenosa en la función circulatoria y cerebral, para lo cual se usó la técnica de óxido nitroso (para medir el metabolismo cerebral), se realizó en 16 pacientes masculinos de diferentes edades y condiciones médicas diversas a los cuales se aplicó procaína 0.75 gr en 250 cc de solución salina normal. El único cambio significativo probable fue un incremento en la resistencia vascular cerebral de un valor medio de 1.79 a uno de 2,08 mm de Hg por mL por 100 gr de cerebro por minuto, todas las demás medidas permanecieron sin cambios. El aparente incremento en la resistencia vascular cerebral seguida posterior a la administración de procaína endovenosa es debida

---

a un aumento del tono vascular, sin incremento significativo en la presión arterial. En pacientes con choque se ha administrado procaína endovenosa aliviando el espasmo venoso asociado con el choque. Leriche ha mostrado el efecto vasodilatador de la procaína al usarse intrarterialmente. Se ha reportado también el beneficio de la administración de procaína en las intoxicaciones por monóxido de carbono, proponiendo como hipótesis que la procaína puede aliviar el tono vascular cerebral aumentado en esta condición. Como los sujetos de este estudio son sanos es posible que la procaína tenga otro comportamiento en condiciones patológicas agudas. Algunos de los pacientes refirieron parestesias y leve estado confusional, sin que se viera representado en el estudio del metabolismo cerebral, por lo cual se observa que su efecto puede ser por una vía diferente a la que se mide en el presente estudio.

En 1960 ya en auge la terapia propuesta por la Doctora Aslan, Lüth(95) publica la primera revisión en Estados Unidos de los efectos de la procaína en la vejez. El autor refiere que ha tratado 500 pacientes con la indicación dada desde el Instituto de Geriatria de Rumania, la cual ha consistido en una inyección intramuscular de 5cc de una solución de procaína al 2% correspondiente a la dosis de 100 mg, en doce inyecciones sucesivas, con recesos de dos semanas, entre dos ciclos de tratamiento, el tratamiento debe continuarse por un año o más, con la aclaración que no se puede esperar un efecto terapéutico antes de cuatro series de tratamiento. La solución de procaína empleada por Aslan tiene un pH de 4.5, en la cual se atribuye a este cambio de pH, una mayor permanencia en el cuerpo, además de otros aditivos no conocidos. El autor presenta varias combinaciones con vitaminas del complejo B, nicotinamida, pantotenato de sodio, con hormonas sexuales Vitaminas A, del complejo B, C, D, inositol, bitartrato de colina. Señala como principal obstáculo la intervención en el mundo occidental, la poca complacencia de los pacientes cuando se trata de tres inyecciones semanales por un largo período de tiempo, adicionalmente, los pacientes residentes en hogares geriátricos interrumpen el tratamiento cuando no ven mejoría alguna. El autor no observó alergia a la procaína en los pacientes tratados (la intolerancia a la procaína fue documentada en dos mujeres diabéticas que usaban insulina, las cuales reaccionaron con cólicos biliares). La población objetivo plantea dificultades, si se trata de personas sanas, no hay mediciones que puedan documentar "mejoría" y es una apreciación subjetiva. En personas enfermas el criterio es la mejoría de

los síntomas o los paraclínicos apropiados, esta diferencia hace que no se asuma la procaína como un tratamiento para el envejecimiento, sino como un *compuesto farmacéutico ordinario*.

En el mismo artículo se señala que en las pruebas de laboratorio, la procaína no mostró los cambios que se atribuyen a este medicamento, tampoco se observa cambios significativos en el arco senil ni en la tortuosidad de las arterias ateroscleróticas. Se observa un efecto de mejoría en el encanecimiento del cabello, en los pacientes observados por el autor hubo leve mejoría en la alopecia que fue atribuida al aditamento con miel de abejas de la procaína, ya que considera que la procaína no ofrece oportunidad de la corrección de la alopecia sobre otros medicamentos que se usen para este fin. En la enfermedad de Parkinson no mostró mejoría en los síntomas, así mismo no mostró efectos benéficos en la artrosis o artritis. En aterosclerosis se observa una mejoría subjetiva en síntomas tales como cefalea, fatiga y tinnitus, con un incremento en la fuerza física y mayor interés en sus trabajos. En pocos artículos se ha documentado mejoría en la audición y en las pruebas neuropsicológicas. Ha mostrado efectos antiarrítmicos que han sido usados en cirugía cardíaca, la procaína puede en algunos casos normalizar condiciones de taquicardia. La mejoría de los síntomas se dio después del quinto mes y fue cediendo progresivamente, así mismo el efecto positivo en el primer tratamiento fue menos pronunciado en el segundo ciclo. El autor refiere que todos los medicamentos geriátricos (acetilcolina, vitamina B+ vitamina C y sal de estircnina), que proveen cierto valor terapéutico en general exhiben efectos similares a los observados durante el tratamiento con procaína. El factor farmacológico puro no es suficiente para explicar alguna de las respuestas positivas de la procaína, como una explicación de los resultados benéficos mostrados por la doctora Aslan puede ser el excelente cuidado de los ancianos en el Instituto Geriátrico de Bucarest.

En el año de 1961 la revista JAMA(96), publica la primera revisión en Estados Unidos que se realiza evaluando los posibles efectos “rejuvenecedores” de la procaína. Realiza un resumen de los reportes de la doctora Aslan, y de la literatura hasta 1961. Desde 1930 a 1951 hubo una ola de entusiasmo, por los efectos sistémicos de la procaína, el más prominente era el alivio del dolor. De un análisis de los datos contenidos en los reportes publicados en procaína refiere que el agente no produce efectos curativos en las enfermedades subyacentes, el efecto paliativo es transitorio y no dura más de 60 minutos

posterior a la administración, sin embargo, efectos adversos como mareo, náuseas, vómito y choque anafiláctico ha sido observado en algunos casos. Los pacientes tratados en Rumania son más de 20 000, sin embargo, en los estudios no se usó la metodología de períodos de placebo, controles, estudios doble-ciego, o análisis estadístico que permitiera extraer una conclusión válida de los resultados, los resultados mostrados por la Doctora Aslan son únicamente testimoniales.

La designación de la procaína como la Vitamina H3 no es válida de acuerdo a la definición aceptada de vitamina. Según la farmacología de Goodman y Gilman(97) los efectos atribuidos a la procaína administrada sistémicamente se atribuyen al DEAE, uno de los metabolitos provenientes de la hidrólisis de la procaína. PABA, el otro metabolito, tiene una actividad débil bociogénica, contrarresta los efectos de la sulfonamidas en los microorganismos, tiene influencia en las enfermedades Rickettsiales, La actividad del DEAE también se ha documentado en enlentecimiento de la frecuencia auricular y ventricular, y frecuentemente suprime el aleteo auricular en animales de experimentación, su administración causa leve hipotensión y la inhibición de los reflejos vasoconstrictores simpáticos posee una actividad analgésica débiles estimula la motilidad intestinal en conejos, y vasoconstricción en los conejillos de Indias. En resumen, el artículo concluye en que no hay evidencia que la procaína o sus metabolitos (PABA y DEAE) tengan un efecto de “rejuvenecimiento”. En las conclusiones los autores reportan que a pesar de que la procaína ha sido presentada como la piedra filosofal, elixir de vida, la panacea, capítulo fascinante de la historia de la curación y el retorno del sueño infantil de los alquimistas, cada vez son pocos los adeptos a la procaína.

En el Reino Unido en 1961, Cashman y Lawes (93) realizan un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego con un grupo de 12 mujeres ancianas con demencia denominada en el estudio como senil o aterosclerótica , moderada a severa. Se asignaron de forma aleatorizada seis personas para recibir el medicamento, y seis controles; la intervención se realizó con 12 inyecciones de Geroptil intramuscular en el curso de un mes como indicaban los fabricantes, a los controles se les administró agua destilada en inyecciones de etiqueta similar al “Geroptil”. Se utilizó para las evaluaciones la Escala de Memoria de Weschler, y la Prueba de Gestalt Bender (diseño de figuras). La capacidad intelectual se evaluó con las Matrices Progresivas de Raven para estimar el nivel de inteligencia

premórbida se usó la escala de vocabulario Mill Hill. En los resultados se reporta que la memoria de todos los pacientes tratados con Geroptil y la capacidad intelectual de la mitad de ellos, estuvo deteriorada, mientras que cinco de seis pacientes del grupo control mejoraron. Excepto en la prueba de memoria para el dibujo en donde los dos grupos estuvieron igualados. En la prueba de dibujo de Gestalt de Bender no mostró evidencia a favor del Geroptil. En la Escala de Vocabulario Mill Hill también mejoraron las puntuaciones el grupo que no recibió Geroptil. Los autores del estudio concluyen que a pesar que el grupo observado era muy pequeño para dar una recomendación concluyente el estudio mostró que los pacientes que usaron el Geroptil, mostraron un deterioro mayor que aquellos que siguieron el curso natural de la enfermedad, por lo cual se coloca en duda los resultados de los estudios reportados en Rumania.

Fee y Clark(98) publican en 1961 un artículo donde reportan los resultados de dos estudios, uno realizado con la metodología de ensayo clínico aleatorizado y el otro un ensayo clínico no controlado. Dos grupos de pacientes fueron conformados: en el primer grupo (Grupo A) se asignaron ancianos hospitalizados quienes se encontraban en estado de inmovilismo, incontinentes y confusos, secundario a los efectos de enfermedades cerebro vasculares en la vejez, tenían requerimiento de cuidado por enfermería y no había ninguna opción de tratamiento o rehabilitación para mejorar el estado general de estos pacientes, en este grupo no se utilizaron controles. El segundo grupo (Grupo B) comprendían ancianos frágiles residentes en hogares de beneficencia, en este grupo si se realizó un estudio doble ciego, aleatorizado. La intervención llevada a cabo en ambos grupos consistía en la administración 5 cc de procaína al 2% preparada con un pH específico de (3.3-4), por vía intramuscular tres veces a la semana en un ciclo de cuatro semanas un reposo de 10 días y se repetía el ciclo. Cada paciente tuvo 9 ciclos al año. Como control se usaron ampollas con la misma etiqueta de la procaína, pero con solución salina. La intervención inició en mayo de 1960 y el noveno ciclo fue terminado en abril de 1961.

Frente a las evaluaciones en el grupo A se realizaron evaluaciones cuatro veces durante el estudio se estableció una escala de puntuación de 0- 4, en los ítems de: estado mental, movilidad e incontinencia urinaria y fecal. Se tomó una fotografía clínica antes y después del tratamiento para documentar los cambios ocurridos en la cara y en el color del cabello. En los pacientes del grupo B fueron evaluados con la historia clínica completa, registro de

memoria para eventos contemporáneos, evaluación subjetiva acerca de apetito, actividad, y sentimiento de bienestar general. Pruebas de desempeño físico fueron realizadas en los pacientes colaboradores, la prueba de marcha (pararse desde la silla caminar 10 yardas y regresar a la posición inicial), subir escaleras, en estos ítems se calificó en empeoramiento, mejoría, o estacionario.

En los resultados(98) reportados en el Grupo A las inyecciones con procaína no mostraron ningún efecto benéfico demostrable, en los resultados en el grupo B los pacientes mostraban fragilidad concordante con su edad, sin mostrar alteraciones en la función mental. Se realizó el seguimiento por un año y se observó en el seguimiento que cerca de la mitad habían presentado declinación funcional o muerte, sin cambios entre los grupos (intervención y placebo) en la evaluación final, seis pacientes que recibieron procaína fallecieron frente a dos del grupo placebo, los pacientes del grupo de la procaína referían subjetivamente sentirse mejor que los del grupo placebo, sin embargo, en el criterio clínico no se encontraron diferencias significativas. Las bajas del estudio fueron 8 muertes, dos del grupo control y tres de la procaína rehusaron a seguir en el estudio. Concluyen los autores que en este grupo no hay evidencia del beneficio de la procaína comparado con el grupo control.

En Canadá en 1962, Kral et al(99) realizaron un artículo cuyo objetivo fue reportar resultados obtenidos con clorhidrato de procaína en un grupo de pacientes geriátricos quienes han sufrido de trastornos psiquiátricos de la vejez, principalmente de síndromes cerebrales orgánicos dados por enfermedad cerebral senil o aterosclerosis. La intervención se realizó con 5 cc de procaína al 2% tres veces por semana, después de 12 inyecciones siguió un receso de 10 días seguido por una nueva serie de 12 inyecciones durante el período de observación. La intervención fue realizada en dos grupos de pacientes, el primer grupo en 32 pacientes hospitalizados tratados en el “Verdum Protestant Hospital” por psicosis de origen senil o por aterosclerosis, el segundo grupo incluyó 20 pacientes ambulatorios atendidos en la clínica geriátrica de “Allan Memorial Institute”.

El primer grupo compuesto por 32, se dividió en dos subgrupos, en uno el tiempo de intervención fue en promedio de 13 meses (entre 11 y 14 meses), el segundo subgrupo comprende 11 pacientes con un promedio de tratamiento con procaína de seis meses. En

los resultados del primer grupo se reporta alguna mejoría en el afecto y en el nivel de actividad, leves resultados en el dolor en enfermedades incapacitantes (solo en un caso de artritis severa), cambios leves en la apariencia de la piel y ningún cambio en la memoria, ni en el desempeño mental.

Como evento adverso una tendencia a la hemorragia. En el segundo grupo de estudio que fue llamado el grupo clínico los 20 sujetos del estudio fueron divididos en dos grupos un grupo experimental y un grupo control, el grupo experimental recibió 5 cc de procaína al 2% tres veces por semana. Después de 12 inyecciones se dio un receso de 10 días seguido por una nueva serie de 12 inyecciones, el período de administración del tratamiento fue de 6 meses, los resultados en este grupo mostraron que el clorhidrato de procaína puede tener un efecto benéfico en los pacientes que sufren reacciones depresivas, sin embargo, en este estudio se muestra que reacciones similares fueron encontradas en el grupo control. El estudio concluye que no se encontró diferencia en el grupo tratado con el grupo control tanto en la clínica como en el hospital, la mejoría de los síntomas se observó en los trastornos depresivos, siendo un efecto transitorio. En cuanto a la procaína como medicamento antienvjecimiento se encontró que no mostraba ninguna mejoría ni en mortalidad, ni en resultados de hospitalización.

En la discusión de si los resultados se mostraban por la preparación del clorhidrato de procaína hecho en Estados Unidos, frente a la preparación que del medicamento se realizaba en Rumania, en 1965 se publicaron dos artículos comparando los efectos fisiológicos y psicológicos de cada una de las preparaciones, en este apartado se presenta el estudio de los efectos fisiológicos realizado por Gordon et al (100). El estudio presentado tiene como objetivo realizar una evaluación bioquímica y fisiológica de los efectos de la procaína en la preparación rumana y el clorhidrato de procaína simple en los ancianos. Solución de la Procaína al 2% importada de Rumania fue designada con las siglas EP (Procaína Europea), el clorhidrato de procaína I 2% manufacturada por Laboratorios Abott, fue designada con las siglas AP (Procaína Americana). Tres estudios biológicos fueron llevados a cabo para descartar que la solución EP contuviera un ingrediente no identificado con acción tóxica, pirogenicidad o con una única acción en los nervios, 1) Estudios de toxicidad en la aplicación intraperitoneal e intravenosa en soluciones de AP y EP llevados a cabo en ratones suizos masculinos. 2) Se evaluó el efecto en nervio ciático de una rana de la preparación EP, con una preparación hecha con

---

los mismos componentes en Estados Unidos. La prueba de pirogenicidad fue realizada por la administración endovenosa de 8 cc de procaína (EP y AP) en ocho conejos, la temperatura rectal fue tomada tres horas después con teletermómetro. Evaluación en humanos: La evaluación fisiológica fue hecha en dos muestras de pacientes a quienes se administraba EP o AP, en un diseño de estudio doble ciego. Del grupo original de 30 sujetos en cada grupo, quedaron en el postratamiento una muestra de 22 sujetos en el grupo EP y 18 sujetos en el grupo AP. De las medidas fisiológicas tomadas, únicamente presentaron diferencias la medición de excreción de 17- cetoesteroide y de las velocidades de conducción del nervio ulnar. Algunos comentarios: la velocidad de conducción del nervio, fue elevada en ambos regímenes de tratamiento, la elevación no fue encontrada sin embargo en un grupo comparable de sujetos no tratados, lo cual no descarta que la elevación sea un artefacto, o debidas a un efecto placebo de la inyección. No se observó toxicidad ni efecto pirogénico en la evaluación de las dos preparaciones de procaína. Concluyen que los resultados de su investigación no justifican el uso de una u otra preparación de procaína como un tratamiento eutrófico para el envejecimiento.

En la búsqueda de desentrañar el mecanismo farmacológico subyacente a los cambios observados en las intervenciones con procaína Mac Farlane y Besbris, realizan un estudio *in vitro* con la enzima mitocondrial monoaminoxidasa, purificada del cerebro de ratas, revelan que GH3 ejerce una inhibición competitiva débil, reversible de la Monoaminoxidasa en contraste con la potente inhibición que producen otros agentes disponibles, el mecanismo por el cual GH3 inhibe MAO puede ayudar a explicar la ausencia de las reacciones adversas severas que son asociadas tradicionalmente con los Inhibidores de la MAO tradicionales. La actividad *in vitro* no es fácilmente asociada con los pronunciados efectos farmacológicos que se habían mostrado hasta ese momento. En este mismo sentido Fuller y Roush(101) realizan en 1977 un estudio, *in vitro* e *in vivo*, sobre la actividad de la MAO, en los resultados publican que la procaína no mostró un efecto significativo en la inhibición, comportándose de forma menos efectiva que los inhibidores de la MAO clásicos. Concluyen los autores que el uso de la procaína como inhibidor de la MAO, en las dosis que se administran a los pacientes es totalmente inefectiva en la inhibición reversible, y recomiendan que si se trata de buscar inhibición de la MAO o la

inhibición de esta enzima para mejorar la disponibilidad de serotonina, es mejor usar otros fármacos con mayor efectividad.

En 1975 los autores Zwerling et al(102), publican los resultados de un estudio doble ciego realizado en pacientes geriátricos hospitalizados, para observar los efectos de la preparación Gerovital H3, cada paciente del grupo del medicamento recibió una inyección de 5 cc de Gerovital H3 intramuscular tres veces a la semana durante seis semanas . Durante las segundas seis semanas la dosis fue doblada a 10 cc. En un procedimiento doble ciego a cada sujeto control le fue administrado una inyección de 5 cc de solución salina tres veces a la semana durante las primeras seis semanas, en las siguientes semanas se aumentó la dosis a 10 cc. En total hubo 9 pacientes en el grupo del medicamento y 10 pacientes en el grupo control. A las seis semanas no hubo diferencias significativas y a las doce semanas se encontró solamente una diferencia significativa. Los hallazgos sugieren que el Gerovital H3 no tiene eficacia terapéutica en esta muestra de pacientes geriátricos hospitalizados con síntomas orgánicos.

### **3.3.3. Estudios con resultados positivos en las intervenciones con procaína**

Presentaré a continuación los artículos que muestran resultados benéficos de las intervenciones con procaína en ancianos, el primero de ellos es la contraparte del estudio donde se comparan las preparaciones europea y norteamericana de la procaína. En el estudio publicado en 1965 en la revista *Journal of Gerontology*, por los autores Abraham et al(100) se buscó comparar los efectos en el envejecimiento de una preparación estándar de clorhidrato de procaína 2% norteamericana, con los efectos de la preparación europea, más compleja. Los sujetos residentes en un hogar geriátrico fueron asignados aleatoriamente, 30 pacientes a la procaína europea (EP) y 30 pacientes a la procaína americana (AP). La intervención se mantuvo ciega a los participantes y a los investigadores hasta la finalización del estudio. Se administró de acuerdo al grupo asignado 5cc de EP o AP intramuscularmente, tres veces a la semana por cuatro semanas, reposo de 10 días y nuevo ciclo de similares características por seis meses. La evaluación pos tratamiento fue hecha a los seis meses. De la muestra original de 30 pacientes en el grupo de la EP quedaron 22 pacientes (tres muertos y 5 rehusaron continuar) y en el grupo de la AP quedaron 18 pacientes (cinco muertos y siete rehusaron continuar. Se utilizó una evaluación psiquiátrica hecha pre y post tratamiento de nueve tipos de funcionamiento

---

mental, evaluación psicológica pre y pos tratamiento de los niveles de integración psicológica para cada paciente, evaluación con los familiares o cuidadores en cuatro áreas del funcionamiento y una evaluación por enfermería pos tratamiento para evaluar cambios en el estado mental y en la movilidad. Evaluación psiquiátrica: Fueron evaluados 33 pacientes incluidos en el estudio, en 10 de 17 pacientes del grupo EP se reporta mejoría, comparado con 2 de 14 en el grupo AP, resultados estadísticamente significativos ( $p=0.007$ ). En los resultados presentados en la evaluación psicológica pre y pos tratamiento, la completaron 18 de los 38 pacientes, de los cuales se reportó mejoría en 6 de 7 pacientes del grupo EP, y 5 de 11 en el grupo AP, no tuvo diferencia estadística ( $p=0.13$ ). Evaluación familiar: fueron evaluados 22 sujetos, reportaron mejoría 5 de 13 en el grupo EP y 2 de 9 del grupo del grupo AP, no mostraron diferencia significativa. Evaluación por enfermería: Reportaron mejoría 8 de 19 en el grupo EP y 3 de 15 en el grupo AP, con una diferencia no atribuible al azar. Evaluación total: el grupo EP mostró mejoría en 49%, el grupo AP mostró mejoría del 19.4%, con una diferencia estadísticamente significativa. La conclusión del estudio doble ciego es que en las evaluaciones pos tratamiento la mejoría se inclina hacia el grupo EP, mostrando que la preparación europea de la procaína tiene un efecto benéfico en el funcionamiento psicológico, y que el medicamento amerita evaluaciones posteriores para determinar el alcance de su efecto.

En 1973 se publica un artículo realizado por MacFarlane(103) cuyo objetivo fue observar la efectividad de la procaína en su presentación comercial Gerovital H3, y el medicamento iproniazid como inhibidores de la enzima Monoamino oxidasa. Las pruebas incluían el metabolismo de la serotonina y kinuramina por la enzima monoaminoxidasa del corte de cerebro de ratas, el autor concluye que Gerovital H3 fue más efectivo en la inhibición de la MAO que el clorhidrato de procaína, pero un menor inhibidor que el iproniazid. Gerovital tiene afinidad por algunas formas de la MAO. Estos resultados pueden ofrecer una racionalidad farmacológica de la terapia con Gerovital H3 en ancianos.

En 1974, se publica los resultados de un ensayo clínico doble ciego, realizado por Zung(104). El propósito del estudio fue evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad de GH3 en el tratamiento de trastornos depresivos en la vejez, en comparación en un estudio doble ciego con placebo y con imipramina en una población ambulatoria. Intervención GH3

es administrada en ampollas de 5 mL, hecho en Rumania. Placebo de solución salina empacado de una forma similar al gerovital. Imipramina administrada en cápsulas de 25 mg. Cápsulas de placebo parecidas a las cápsulas de imipramina. Los sujetos del estudio eran adultos de 60 años o mayores, con trastorno depresivo de al menos intensidad leve. En los resultados del estudio se registraron: De los 30 pacientes que completaron el estudio 9 recibieron GH3, 11 imipramina y 10 placebo. En comparación del día 0 al día 28 todas las variables medidas en el grupo de GH3 mostraron una mejoría en las escalas usadas, demostrando que el GH3 fue efectivo en este grupo de pacientes deprimidos. En el grupo de la imipramina hubo incrementos en todas las escalas con excepción de la escala de autoevaluación de ansiedad, la diferencia entre los dos grupos era estadísticamente significativa. Los tratados con placebo no mostraron cambios significativos en ninguna de las variables medidas. En las mediciones y los análisis estadísticos solo el grupo de GH3 mostró cambios significativos con respecto al placebo. Retiros del grupo se debieron a empeoramiento del cuadro de ansiedad y agitación al inicio de tratamiento (no se señala a que tratamiento estaban asignados) un paciente retirado por enfermedad médica no relacionada, dos pacientes que se retiraron por falta de interés en el estudio. En las reacciones adversas del grupo de GH3 un paciente reportó en forma moderada confusión, mareo y boca seca, un paciente en este grupo también reportó mareo leve. En el grupo de la Imipramina se reportó en un paciente mareo en forma moderada, en otro paciente confusión severa, y en un tercero se reportó en forma moderada mareo, boca seca, visión borrosa y debilidad y de forma severa insomnio. En el grupo placebos se reportaron Inquietud y debilidad leve en un paciente, otro paciente reportó debilidad leve, un tercer paciente reportó debilidad, insomnio e inquietud de severidad moderada. Conclusiones: Imipramina y GH3 mejoran las escalas de depresión con respecto al placebo, Los cambios en la CGI (Impresión Clínica Global) mostraron que los incrementos de GH3 fueron superiores a los obtenidos con imipramina.

Evaluando la eficacia de las intervenciones con procaína en los apacientes ancianos deprimidos en 1975 Cohen y Ditman, realizan un ensayo clínico fase II con el propósito de evaluar si el medicamento Gerovital H3 era seguro y efectivo. Fue realizado en 41 personas de los cuales 17 fueron clasificados como normales, 17 clasificados como pacientes psiquiátricos y 7 con problemas médicos mayores. La intervención se realizó con dosis de 100 – 200 mg intramuscular, tres veces por semana por cuatro semanas. Cada sujeto fue evaluado médica y psiquiátricamente al inicio del estudio y después de 12

sesiones de inyecciones. Es importante resaltar que, en el estudio, los sujetos conocían el objetivo de la intervención y los argumentos a favor del medicamento. Los 17 sujetos sanos tenían como objetivo al entrar al estudio el “envejecer mejor” con algunos síntomas no incapacitantes como artritis, neuritis o síndrome menopaúsico. Leve depresión y fatiga fueron referidas como las quejas más comunes de este grupo.

Los 17 pacientes psiquiátricos fueron seleccionados con base en su deseo de mejorar su condición psiquiátrica, sus quejas estaban entre depresión moderada a severa, ansiedad, fobias, impotencia, dependencia a las drogas o disfunción cerebral senil. Los 7 sujetos clasificados con depresión con o sin ansiedad tenían un común denominador, trastorno depresivo secundario a enfermedades incapacitantes como artrosis severa, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o síndrome de Reiter. Al finalizar el estudio, ninguno de los sujetos reportó efectos adversos, 15 quince de los 17 sujetos normales reportó alguna mejoría en: sensación de bienestar, relajación, mejor tiempo de sueño, energía o libido. 14 de los 17 sujetos psiquiátricos refirió mejoramiento en una de las siguientes áreas: Sentimientos de bienestar, energía, memoria y pensamiento, motivación y malestar somático. De los tres sujetos quienes fallaron de beneficiarse de una de las series de GH3 uno fue diagnosticado con neurosis depresiva severa, y los otros dos con disfunción cerebral senil. Seis de los siete sujetos médicos reportaron mejoramiento importante en tres áreas: energía, relajación y sentimiento de bienestar, con mejoría dramática en el dolor y en las molestias físicas.

En las pruebas bioquímicas los cambios llamativos se dieron en el colesterol sérico en 27 pacientes, de ellos 18 tenían valores normales y 9 valores elevados pretest, de los 9 con valores altos iniciales 8 bajaron los valores en la prueba tomada al finalizar el tratamiento. 85 pacientes reportaron alguna mejoría posterior a la serie de 12 inyecciones intramusculares. La respuesta fue pronta y dramática pero subjetiva. La posibilidad de un efecto psicogénico no puede ser descartada del estudio que explique el mejoramiento de este grupo de pacientes.

Evaluando el efecto antidepresivo en los pacientes ancianos de la procaína, en 1976 Kurlman y Hayman(105) realizaron un ensayo clínico controlado doble- ciego. En medio de la ambigüedad que habían presentado los estudios anteriores en las intervenciones con

procaína, plantean evaluar la eficacia y seguridad de Gerovital H3 en el tratamiento de los trastornos depresivos leves a moderados en una población ambulatoria. Los criterios de selección eran hombres y mujeres mayores de 45 años de edad con trastornos depresivos moderados a severos. Intervención se realizó con Gerovital 5 mL de 100 mg de procaína al 2%, hecho en Rumania, el placebo fue elaborado con ampollas de solución salina normal. Se administró durante cuatro semanas de la siguiente forma: Semana 1, 5 mL tres veces a la semana, semanas 2,3 y 4 10 cc tres veces a la semana, para una dosis total de 2100 mg de clorhidrato de procaína. Evaluación de los pacientes fue hecha por un psiquiatra y la escala de Impresión Clínica Global (CGI) fue hecha pre tratamiento, también fueron evaluados para trastorno depresivo usando la Escala de Evaluación de Hamilton para depresión (HRD) y la escala de autoevaluación de Zung para depresión (SDS). La escala fue repetida semanalmente y al finalizar el tratamiento. Los resultados reportados en el CGI, el grupo de GH3 mostró un incremento significativo estadísticamente. En HRD el grupo presentó una mejoría estadísticamente significativa, en SDS el grupo de GH3 mostró mejoría estadísticamente significativa. En los efectos adversos el grupo de tratamiento mostró sudoración, mareo, temblor y palpitaciones leves, un caso con dolor muscular severo. En el grupo placebo se encontró sudoración severa, mareo severo y palpitaciones severas. El estudio concluye que el GH3 es un medicamento eficaz en el tratamiento de trastornos depresivos leve a moderado en una población adulta, no se notaron reacciones de hipersensibilidad ni efectos adversos significativos.

El artículo publicado posterior a la alerta lanzada por la FDA lo realizó Hall et al(106) en 1983 El estudio tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la procaína en la mejoría (o prevenir el declinamiento) en el bienestar físico y mental, en una población anciana. Se usó la preparación con hematoporfirina para inhibir la hidrólisis de la procaína en el intestino delgado, permitiendo que sea absorbida y la hematoporfirina se excrete en las heces. El estudio se realizó doble-ciego donde los participantes fueron asignados a recibir una tableta de KH3 (hematoporfirina + procaína) de 50 mg una vez al día o placebo. Hubo 49 pérdidas en el grupo activo (18 de las cuales fueron por muerte) y 19 del grupo placebo (por muerte 19). El efecto adverso más reportado en el grupo de tratamiento fue cefalea migrañosa en cuatro sujetos, un sujeto desarrollo Lupus eritematoso sistémico. Los pacientes analizados fueron 119 en el grupo activo KH3 y 128 en el grupo placebo: los resultados positivos para el grupo de tratamiento, fueron incontinencia, mejoría en la fuerza de agarre y en los resultados cognitivos el recuerdo libre retardado. Los autores concluyen

en el estudio, que, si bien no se ha dilucidado el efecto farmacológico de la procaína, la mejoría en los aspectos de la incontinencia urinaria y la fuerza de agarre involucran mecanismos colinérgicos, por tanto la mejoría de la función cognitiva puede deberse también a los efectos colinérgicos mencionados, ya para la época, en la patogénesis y terapéutica de la enfermedad de Alzheimer.

## 4. Discusión de resultados

*“¿Será posible vernos desde otros ángulos? ¿Será posible que pongamos vertical el horizonte y le demos un giro a nuestra visión del mundo para que descubramos nuevos arrullos, para que veamos los dioses de los otros, nuevas figuras, otras simbologías y otras posibilidades?... Lo que importa y lo que queremos es que dialoguen, que cada una cuente cómo entiende y cómo vive el devenir, que una y otra se enriquezcan, y que como dos amigos puedan reírse, puedan contarse sus dudas, aceptar sus falencias e ignorancias que son muchas; que no nieguen la incompletud, que acepten el misterio de la vida como algo cotidiano y mágico presente en muchos de nuestros actos y encuentros diarios”.*

*Julio Cesar Payán. Desobediencia Vital(107).*

Las revisiones sistemáticas metanarrativas buscan a través de las historias dar sentido a una cantidad de datos que en ocasiones es vasta, caótica y contradictoria(108) La metodología pretende a través de la construcción de la trama de diferentes tradiciones investigativas, encontrar el sentido que en ocasiones los métodos de investigación tradicionales es difícil de hallar. La revisión sistemática desde la perspectiva de las revisiones convencionales ofrece una mirada muy resumida de un tema, frecuentemente enfocada al análisis cuantitativo de los datos. Con las revisiones metanarrativas se intenta explicar la evidencia desde las preguntas de *cómo*, *por qué*, y *en qué orden*, se ha generado la diversidad de los datos, a través de contar la historia de los diversos hitos, personajes y hallazgos de las tradiciones investigativas. Desde Thomas Kuhn(4) y la propuesta teórica sobre el desarrollo de la ciencia, a través de las revoluciones científicas, donde la ciencia normal, garante del paradigma dominante, coexiste en disputa con otros paradigmas, que pueden o no derrocarlo e instaurarse en el paradigma dominante, y por tanto constituir una nueva ciencia normal.

Tomando como base esta metodología, se realizó la búsqueda sistemática en las principales bases de datos médicas, la estrategia especificada en el **Anexo A**, cubre diferentes aspectos y contextualización de la demencia, en diferentes espacios de tiempo, así como las diferentes preparaciones y nombres de la procaína. La selección de los artículos en las revisiones sistemáticas metanarrativas, no se ciñen a los parámetros rígidos de las revisiones sistemáticas clásicas, ya que lo que se busca son los pioneros, personajes, hechos, hallazgos y publicaciones que sean pertinentes a un paradigma determinado, por tanto, que sean esenciales para la construcción de la metanarrativa de la tradición investigativa. Después de obtener los resultados de la búsqueda se elaboró un

mapa inicial del análisis, donde se identificaron las procedencias de los artículos, posteriormente se realiza el cribado según la pertinencia al tema. Así se extrajeron las tres metanarrativas que se presentaron previamente.

Se distinguen tres tradiciones investigativas pertenecientes a tres diferentes paradigmas, el primero el paradigma asentado en la antigua Unión Soviética, que se ha llamado el Nervismo, el segundo, hijo del paradigma de la Unión Soviética, pero con otros desarrollos teóricos y metodológicos el paradigma de la escuela Rumana, y el tercero, el paradigma prevalente en la sociedad occidental, con su asiento en Estados Unidos que se ha desarrollado hasta la actualidad como la medicina basada en la evidencia. Con base en la literatura revisada, tanto en las bases de datos médicas como en la literatura gris, se puede ver claramente, cómo se establecen las preguntas de investigación de acuerdo al prisma con el cual se observan, es así que para el caso de las intervenciones con procaína desde el nervismo, no se busca un blanco farmacológico específico sino que se utiliza la procaína como una herramienta para intervenir en el sistema nervioso, al incidir sobre las irritaciones previas se puede lograr establecer nuevas conexiones entre los órganos y el sistema nervioso que busca mejorar el trofismo desde el cuerpo humano, por tanto las preguntas que se realizan es si al intervenir un lugar determinado del sistema nervioso se puede mejorar el trofismo, en este caso del cerebro, logrando mejorar de esta forma las funciones cognitivas del individuo.

Los representantes de este paradigma presentados son Iván Séchenov e Iván Pavlov con las bases teóricas de la fisiología sintética, Speransky en las intervenciones en medicina, y en el área específica los bloqueos novocaínicos hechos por los Vischñevsy(59,61,63,70). La conceptualización de demencia en este paradigma tenía como característica principal, una disminución con la edad de los procesos de inhibición y excitación, en la corteza cerebral que daban como resultado la pérdida de los procesos cognitivos. La pregunta era cómo incidir en este proceso patológico, y en el trasfondo estaba mejorar el metabolismo cerebral, mejorando la función trófica de los nervios responsables de este proceso. Se propone la incidencia en el ganglio estrellado como un método para mejorar a través del plexo nervioso simpático la circulación cerebral. Los resultados de los estudios mostrados con el Bloqueo del Ganglio estrellado para las psicosis seniles y la enfermedad tromboembólica cerebral(74,78), fueron los estudios encontrados en la búsqueda

sistemática pertenecientes a esta metanarrativa, si bien fueron hechos en Estados Unidos, en la forma de aplicación de la procaína se busca incidir en el sistema nervioso, diferenciándose de las otras intervenciones realizadas, se muestran los resultados de estas intervenciones sobre una base biológica plausible. En la elaboración de esta metanarrativa hubo una limitación en el acceso a los posibles estudios primarios realizados en Rusia o en la antigua Unión Soviética, ya que no se encuentran bases de datos para nosotros disponibles, y los pocos artículos referenciados en las bases de datos consultadas, se encuentran en ruso disponibles sólo en microfilm, con una gran limitación idiomática para la autora de la presente revisión.

La segunda metanarrativa, se sitúa en Rumania en mitad del s. XX, los principales representantes son Gheorghes Marinescu (1863-1938), Constantin Ion Parhon (1874-1969) y Ana Aslan (1897-1988), quienes fundan el Instituto de Geriatria de Bucarest, como un centro importante de desarrollo de este paradigma. Las intervenciones con procaína fueron realizadas originalmente con base en la fisiología rusa del papel trófico del sistema nervioso, así mismo como lo relata la Dra. Aslan el incidente inicial, fue la mejoría de un paciente con artritis gonocócica de la rodilla, al realizársele una inyección intrarterial de procaína(79), situando la intervención en el plexo simpático, que acompaña las arterias, como un método de mejorar el trofismo distal, de esta forma mejorar cualquier patología asociada. Se observa que no se interviene pensando en el poder antibiótico de la procaína, en el tratamiento de la artritis gonocócica, sino de un impulso inespecífico que pueda actuar de una forma trofotropa, mejorando todo el metabolismo distal y de esta forma fortaleciendo la respuesta inmune propia. Así la hipótesis era que la procaína administrada sistémicamente (intramuscular, intrarterial o endovenosa) intervendría en los procesos metabólicos.

Posteriormente y ante los resultados obtenidos de la intervención, se empieza a comercializar como un medicamento que puede modificar las características del envejecimiento, en el marco de las intervenciones hechas por el Instituto de Geriatria, es ahí cuando el paradigma aunque tiene su asiento en el nervismo, empieza a construir otras preguntas diferentes situando a la procaína como un factor antienvjecimiento, por su acción antidistrófica. La intervención propuesta es de 5 cc de Procaína al 2% (o sus preparaciones) en inyecciones intramusculares tres veces a la semana, durante cuatro semanas con reposo de 10 días, para repetir nuevamente el ciclo, en los estudios

disponibles se señala que la intervención es *a lo largo de la vida*, no hay un tiempo especificado para observar los resultados, es importante señalar este punto, ya que el estudio mostrado por la Dra. Aslan de la procaína como factor eutrófico en la vejez(83), muestra el seguimiento de 9 años de muchos pacientes que se han sometido al tratamiento.

Señala tanto en sus artículos, como en las reseñas del Instituto de Geriátrica de Bucarest, que no es la única intervención sino que va acompañada de actividad física frecuente y adecuada alimentación, no en vano la doctora Aslan y el Instituto de Geriátrica de Budapest son uno de los grandes aportes al desarrollo de la Geriátrica a nivel mundial, y el reconocimiento de los ancianos como parte importante de las investigaciones médicas se debe en gran parte al resultado de la difusión de sus trabajos científicos, cabe señalar que propuso la procaína como un medio para retrasar algunos cambios encontrados en la vejez, pero no designó a la procaína como “la fuente de la eterna juventud”, como se menciona en algunos artículos críticos a la terapia. Gran parte del trabajo de mercadeo se dio, como se señala en la elaboración de la metanarrativa, por los visitantes famosos que acudían su clínica, y que haya trascendido esta intervención fuera de la cortina de hierro en medio de la guerra fría le otorga una gran importancia. Como en el paradigma anterior la dificultad de acceder a los estudios experimentales por las barreras de acceso en bases de datos y las barreras lingüísticas no permitió ampliar la búsqueda de estudios primarios, sin embargo se observa que en la actualidad los autores rumanos, abogan por nuevamente situar a la procaína, como una de las alternativas para la enfermedad de Alzheimer(85–88). Sin proponer un mecanismo específico, pero con la misma metodología de la doctora Aslan, se publica el más reciente estudio hecho en Sanghai(84) que al día de hoy puede señalarse como un estudio fundamental en esta tradición investigativa.

Por otro lado, se encuentra la tradición investigativa de Estados Unidos, llamada en este trabajo así por tener en su territorio concentrado la mayor parte de estudios, sin embargo, dadas sus preguntas y metodologías abarca también los estudios realizados en Canadá y el Reino Unido. Así mismo en esta tradición se incluye la Revisión Cochrane de 2008(58), ya que la metodología usada para la selección y evaluación de estos trabajos se ciñe a los parámetros de esta tradición. Encontramos estudios que son diseñados ante los resultados mostrados por la Dra. Aslan, buscando el mecanismo farmacológico por el cual actúa la

procaína, es decir buscando un ligando específico con unas acciones determinadas, este paradigma positivista exige de sus estudios criterios estrictos de inclusión y exclusión, escalas de medidas validadas, controlados con placebo, aleatorizados y doble ciegos. En las revisiones sistemáticas realizadas por Chiu (1961), Ostfield 1977 y Szatmari y Bereczki (2008)(35,58,96), se señala que los resultados de los estudios han sido ambiguos, algunos mostrando resultados positivos, con graves limitaciones en los diseños, y en otros los resultados no han favorecido al grupo de la procaína o sus preparaciones frente al placebo.

En las primeras dos revisiones los estudios hacen un recuento de la procaína como anestésico local, y como inhibidor débil y reversible de la enzima Monoaminoxidasa, sin embargo solo en un artículo se hace referencia a las inyecciones intrarteriales en enfermedad arterial periférica citando a Leriche. No hay referencias a los trabajos realizados en Rusia. Las intervenciones mostradas toman como base el modelo propuesto por los escritos de Rumania, sin embargo a diferencia del tratamiento a largo plazo propuesto por la doctora Aslan, la evaluación de los efectos varía entre un mes y tres meses, sólo el estudio de Fee y Clark(98) tiene un periodo de seguimiento de un año, sin embargo los resultados mostraron mayor declinamiento funcional y cognitivo en el grupo de la procaína que en el grupo placebo. Llama la atención que a pesar de los resultados negativos de los estudios, y la alerta de la FDA para la importación de procaína en las preparaciones que se realizaban desde Rumania, en la editorial de 2013 en el Journal del American Geriatrics Society(36), se señale que sigue estando comercializada de diferentes formas, su uso se ha ampliado a más de 100 millones de personas en 70 países, claro sin desconocer el mercadeo propagandístico que pueda tener estando como suplemento, o como medicamento al alcance de las personas.

Según la noción de paradigmas, la tradición del nervismo se enmarca dentro de la fisiología sintética, siendo un paradigma emergente se desprende los trabajos de la escuela de Geriátrica de Rumania, señalando como nuevos actores a los ancianos se toma una de las herramientas de la tradición anterior como es la procaína para administrarla de nuevas formas y cambiar de nuevo las preguntas de investigación, la escuela de Rumania es el tránsito de las intervenciones con procaína del modelo de medicina basada en la fisiología sintética al modelo de medicina basada en la fisiología analítica, la escuela Rumana tiende un puente. La tradición norteamericana, ya totalmente asentada dentro de la fisiología analítica con modelos de investigación positivista, toma la procaína despojándola de su

aplicación iniciada por los rusos, y asumiéndola como un nuevo fármaco. En la tradición del nervismo se adolece de estudios experimentales específicos sobre este tópico, que integren los modelos de investigación del sistema nervioso como regulador. Desde el paradigma de la Escuela de Geriátrica de Rumania, hay indicios de que continúa la investigación en el campo de la procaína, tanto desde los mecanismos farmacológicos y sus efectos en el epigenoma, como desde su interacción con el sistema nervioso con la modulación del sistema catecol/indolamina/colinérgico(86), continúa estableciendo puentes entre las dos corrientes, y desde la medicina basada en la evidencia, además de las actualizaciones que deben hacerse de la Revisión Cochrane, la procaína se usa y se seguirá usando para lo cual se propondrán estudios de mejor calidad para determinar su efecto desde ensayos clínicos controlados doble ciego aleatorizados.

En resumen, estamos entonces frente a tres tradiciones investigativas, una fundamentada en la visión de la fisiología sintética – el nervismo-, otra fundamentada desde la fisiología analítica – tradición investigativa de Estados Unidos-, y la tercera que es la escuela Rumana que hace puente entre las dos, tanto temporal, como metodológicamente. La intención de la presente revisión es mostrar el panorama desde las diferentes perspectivas de lo que se ha hecho con la procaína como intervención en un complejo sindromático apremiante como es el del trastorno cognitivo mayor. Como se observó las intervenciones en este campo deben ser multidimensionales, los medicamentos disponibles han mostrado disminuir la aceleración del proceso de deterioro, pero no han mostrado que sean capaces de revertirlo, las intervenciones en prevención se han orientado hacia las recomendaciones obvias de cambios en el estilo de vida, disminuyendo factores de riesgo, nuevas intervenciones desde otras miradas refrescan una oportunidad de esperanza para estos pacientes.

En medicina alternativa la evidencia es compleja, ya que se nutre de múltiples tradiciones investigativas, con diversos abordajes del cuerpo humano, con diferentes tradiciones filosóficas subyacentes. Las revisiones sistemáticas metanarrativas se proponen como una metodología para el estudio de la evidencia disponible en el campo de la medicina alternativa, ya que, en su realización juiciosa, se pueden poner a dialogar diferentes paradigmas, señalando la importancia de cada visión en las diferentes interpretaciones, haciendo que las revisiones sean más integrales, flexibles y reflexivas. Este es un trabajo

que necesariamente es multidisciplinario, y requiere no sólo integrar a los investigadores como sujetos aislados, sino que se puede enriquecer y fortalecer con el punto de vista de los pacientes, como agentes interactuantes con las intervenciones, no sólo vistos como sujetos pasivos de administración, sino como sujetos activos sobre su propio proceso de salud-enfermedad. En la presente revisión por las limitantes de tiempo y recursos este es un punto del que adolece.

El trastorno neurocognitivo mayor, requiere intervenciones multidimensionales como lo he expuesto anteriormente, las intervenciones con procaína han mostrado resultados positivos a lo largo de la historia, es una terapéutica de bajo costo, que desde otros puntos de vista, hasta el momento han sido explorados muy someramente y puede convertirse en una alternativa de mejoría de calidad de vida para estos pacientes. La medicina Neuralterapéutica, fundamentada desde la fisiología sintética, con base en los postulados holísticos del nervismo, puede constituir un camino para la apertura de nuevas investigaciones en este campo(109–111). Desde la identificación de un campo interferente, puede generar una auto-eco-organización del individuo, que le permita trascender la visión localista de la enfermedad, y le permita crecer como individuo.

Al usar la procaína como instrumento de intervención, dado el acervo de conocimiento que desde los diferentes paradigmas se brinda, se puede observar sus potencialidades y sus limitaciones, valga decir que no es la única vía, ni el camino obligado a tomar, hace parte de las múltiples intervenciones médicas y no médicas que pueden implementarse en esta patología compleja, el llamado ya se ha hecho y es cuestión de asumirlo en nuestras manos, la medicina basada en la evidencia, nos muestra algunos caminos, pero hay que trascender a un cuidado basado en el paciente, que implica un panorama mucho mayor, más complejo, que el de simplemente formular un medicamento. Esta es la invitación que se realiza desde este trabajo.

## 5. Conclusiones

El trastorno cognitivo mayor, entidad prevalente en el contexto de una sociedad envejecida, es un problema de salud pública, multifactorial, requiere de intervenciones multidimensionales que promuevan la calidad de vida de los pacientes ancianos. Desde el s. XX se propuso la procaína como una intervención, para mejorar la calidad de vida de los pacientes con demencia por tanto en este trabajo se observa las intervenciones procaína que se han realizado con este fin.

Las revisiones sistemáticas metanarrativas son una opción de estudio secundario en las intervenciones complejas, como son las intervenciones en medicina alternativa, dan un lugar donde con rigurosidad se pueden poner a dialogar diferentes paradigmas provenientes de racionalidades diferentes, “narrando” desde su contexto histórico, sus bases conceptuales, cuáles han sido las preguntas que se han hecho y cómo se han resuelto, de esta forma se puede tener un panorama completo que pueda ser incluyente de visiones diferentes, que puedan aportar bienestar a los pacientes.

La intervención con procaína en los pacientes con demencia ha tenido diferentes aplicaciones, desde la intervención como impulso inespecífico sobre el sistema nervioso, como factor eutrófico en la vejez y como posible agente antidepresivo desde el punto de vista farmacológico, la propuesta del presente trabajo está encaminada a explorar desde la Terapia Neural, nuevas formas de investigación e intervención con procaína en los pacientes con demencia, a través de las cuales se utilicen como herramientas adicionales al manejo multidisciplinario de este trastorno, y permitan nutrir la medicina basada en la evidencia, con otras formas de visión del cuerpo humano y puedan llegar al nuevo paradigma del cuidado basado en el paciente.

## Anexo A: Estrategia de búsqueda

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados
EMBASE (Ovid SP)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. exp dementia/</li> <li>2. Lewy body/</li> <li>3. delirium/</li> <li>4. Wernicke encephalopathy/</li> <li>5. cognitive defect/</li> <li>6. dement*/mj</li> <li>7. alzheimer*/mj</li> <li>8. lewy*next1 AND bod*</li> <li>9. deliri*/mj</li> <li>10. chronic NEXT2 cerebrovascular</li> <li>11. 'organic brain disease'/mj OR 'organic brain syndrome'/mj</li> <li>12. 'supranuclear palsy'/mj</li> <li>13. ("normal pressure hydrocephalus" and "shunt*")/mj</li> <li>14. 'benign senescent forgetfulness'/mj</li> <li>15. (cerebr* NEXT/2 deteriorat*)/mj.</li> <li>16. (cerebral* NEXT/2 insufficient*)/mj</li> <li>17. (pick* NEXT/2 disease)/mj</li> <li>18. (creutzfeldt OR jcd OR cjd)/mj</li> <li>19. huntington*/mj</li> <li>20. binswanger*/mj</li> <li>21. korsako*.mp.</li> <li>22. CADASIL.mp.</li> <li>23. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22</li> <li>24. (cognit* OR memory* OR mental*) NEXT/4 (declin* OR impair* OR los* OR deteriorat*)</li> <li>25. ((cognit* or memory* or mental*) adj4 (improv* or function* or process*)).mp</li> <li>26. (healthy or elderly or aged).mp.</li> <li>27. aged/</li> <li>28. #24 OR #25 OR #26 OR #27</li> <li>29. 23 or 28</li> <li>30. gerovital</li> <li>31. aslavital</li> <li>32. procain*</li> <li>33. procaine/exp</li> <li>34. KH3/mj</li> <li>35. novocain*</li> <li>36. GH3/mj</li> <li>37. trofibial.mp.</li> <li>38. "Zell H3"/mj</li> <li>39. Vitacel.mp.</li> <li>40. GH7.mp.</li> <li>41. "Ultimate 9".mp.</li> <li>42. #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41</li> </ol>	3074

	43. 29 and 42	
PUBMED	<p>#1 MeSH descriptor Dementia explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor Delirium, this term only</p> <p>#3 MeSH descriptor Wernicke Encephalopathy, this term only</p> <p>#4 MeSH descriptor Delirium, Dementia, Amnestic, Cognitive Disorders, this term only</p> <p>#5 dement*</p> <p>#6 alzheimer*</p> <p>#7 "lewy* bod*"</p> <p>#8 deliri*</p> <p>#9 "chronic cerebrovascular"</p> <p>#10 "organic brain disease" or "organic brain syndrome"</p> <p>#11 "normal pressure hydrocephalus" and "shunt*"</p> <p>#12 "benign senescent forgetfulness"</p> <p>#13 "cerebr* deteriorat*"</p> <p>#14 "cerebral* insufficient*"</p> <p>#15 "pick* disease"</p> <p>#16 creutzfeldt or jcd or cjd</p> <p>#17 huntington*</p> <p>#18 binswanger*</p> <p>#19 korsako*</p> <p>#20 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19)</p> <p>#21 (cognit* or memory* or mental*)NEAR/4 (declin* or impair* or los* or deteriorat*)</p> <p>#22 (cognit* or memory* or mental*)NEAR/4 (improv* or function* or process*)</p> <p>#23 healthy or elderly or aged</p> <p>#24 (#21 OR #22 OR #23)</p> <p>#25 (#20 OR #24)</p> <p>#26 gerovital</p> <p>#27 aslavital</p> <p>#28 procain*</p> <p>#29 MeSH descriptor Procaine explode all trees</p> <p>#30 KH3</p> <p>#31 novocain*</p> <p>#32 GH3</p> <p>#33 trofibial</p> <p>#34 "Zell H3"</p> <p>#35 Vitacel</p> <p>#36 GH7</p> <p>#37 "Ultimate 9"</p> <p>#38 (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37)</p>	4292

	#39 (#25 AND #38) #40 (#39), from 2007 to 2016	
LILACS	dement\$ OR demenc\$ OR alzheimer\$ OR cognit\$ OR cognic\$ OR elderly OR anciano OR idoso OR healthy OR saludable OR saudavel OR conhecimento [Words] and procain\$ OR gerovital OR aslavital OR KH3 OR novocain\$ OR GH3 OR trofibial OR "Zell H3" OR Vitacel OR GH7 OR "Ultimate 9" [Words]	0
ALOIS	Advanced search: [Intervention: procaine]	5
ClinicalTrials.gov	Interventional Studies   gerovital OR aslavital OR procaine OR KH3 OR novocaine OR GH3 OR trofibial OR zell OR vitacel OR gh7OR ultimate 9   Adult Senior   received from01/01/2007 to 04/16/2010	77
Science Citation Index and Conference Proceedings (Web of Knowledge)	TS=(dement* OR Alzheimer* OR "Lewy body" OR arteriosclerosis OR "Huntington* disease" OR "Kluver Bucy" OR "Pick disease" OR delirium OR "cerebrovascular disorder*" OR "Wernicke encephalopathy" OR "Korsakoff psychosis" OR cognit* OR "cerebr* deteriorat*" OR "cerebr* insufficien*" OR healthy OR elderly OR aged) AND TS=(gerovital OR aslavital OR procain* OR KH3 OR novocain* OR GH3 OR trofibial OR "Zell H3" OR Vitacel OR GH7 OR "Ultimate 9")	207
ICTRP Search Portal (WHO Portal)	(Condition: dementia OR alzheimers OR alzheimer OR healthy OR elderly) AND (gerovital OR aslavital OR procaine OR KH3 OR novocaine OR GH3 OR trofibial OR zell OR vitacel OR gh7 OR ultimate 9)	0

## Anexo B: Estudios seleccionados

Título	Autores	Citación	País de origen	Fecha de publicación	Tipo de estudio	No. De pacientes	Tradición investigativa
Effects of G.H.3. On mental symptoms and health-related quality of life among older adults: results of a three-month follow-Up study in Shanghai, China.	Gang Xu , Zhaochun Cao, et al	Nutr J. 2015; 15: 9.	China	2016	Ensayo clínico. Placebo controlado. Doble ciego	100	Rumania
The influence of "Ana Aslan" GH3 biotrophic treatment on patients with tardive depression	Romila A., Nechita A., Tutunaru D.	Acta Med. Mediterr. 2015 31:5 (995-1000)	Italia	2015	Estudio retrospectivo	76	Rumania
The reappearance of procaine hydrochloride (Gerovital H3) for antiaging	Perls T.	J. Am. Geriatr. Soc.2013 61:6 (1024-1025)	Estados Unidos	2013	Editorial	NA	Estados Unidos
Multi-factorial diseases require multi-factorial therapy: Why neglect procaine in neurodegenerative diseases?	Turcu I., Luiza S.	Alzheimer's Dementia. 2011 7:4 SUPPL. 1 (S802)	Austria	2011	Presentación de poster	NA	Rumania
New research insights pleading for old procaine as a new hope in treatment of comorbid depression	Turcu I., Luiza S.	Alzheimer's and Dementia 2009 5:4 SUPPL. 1 (340)	Austria	2009	Presentación de poster	NA	Rumania
Have we sufficient insights to reconsider procaine as a potent preventive molecule in brain aging?	Turcu I., Luiza S.	Alzheimer's and Dementia 2009 5:4 SUPPL. 1 (339-340)	Austria	2009	Presentación de poster	NA	Rumania

Procaine treatments for cognition and dementia.	Szatmári S, Bereczki D.	Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD005993. doi: 10.1002/14651858.CD005993.pub2. Review	Rumania	2008	Revisión sistemática	NA	Estados Unidos
The effects of procaine/haematoporphyrin on age-related decline: a double-blind trial.	Hall MR, Briggs RS, MacLennan WJ, Marcer D, et al	Age Ageing. 1983 Nov;12(4):302-8.	Estados Unidos	1983	Estudio aleatorizado doble ciego	247	Estados Unidos
Procaine hydrochloride as a monoamine oxidase inhibitor: implications for Geriatric therapy.	Fuller RW, Roush BW.	J Am Geriatr Soc. 1977 Feb;25(2):90-3.	Estados Unidos	1977	Ensayo experimental in vitro e in vivo en ratas	NA	Estados Unidos
The systemic use of procaine in the treatment of the elderly: a review	Ostfeld A., Smith C.M., Stotsky B.A.	Journal of the American Geriatrics Society 1977 25:1 (1-19)	Estados Unidos	1977	Artículo de revisión	NA	Estados Unidos. Artículo significativo.
Hypersensitivity reactions to Gerovital.	Förström L, Hannuksela M, Idänpää n-Heikkilä J, Salo OP.	Dermatologica. 1977;154(6):367-9.	Finlandia	1977	Serie de casos	3	Rumania
A procaine derivative for the treatment of depression in an outpatient population.	Kurland ML, Hayman M.	Psychosomatics. 1976;17(2):96-102. No abstract available.	Estados Unidos	1976	Ensayo clínico controlado o doble ciego	64	Estados Unidos
Effects of a procaine preparation (Gerovital H3) in hospitalized geriatric patients: a double-blind study.	Zwerling I, Plutchik R, Hotz M, Kling R, Rubin L,	J Am Geriatr Soc. 1975 Aug;23(8):355-9.	Estados Unidos	1975	Estudio doble ciego	19	Estados Unidos

	Grossman J, Siegel B.						
Procaine (Gerovital H3) therapy: mechanism of inhibition of monoamine oxidase.	MacFarlane MD, Besbris H.	J Am Geriatr Soc. 1974 Aug;22(8):365-71. No abstract available	Estados Unidos	1974	Estudio experimental en animales e in vitro	NA	Estados Unidos
Gerovital H3 in the treatment of the depressed aging patient.	Cohen S, Ditman KS	Psychosomatics. 1974;15(1):15-9. No abstract available	Estados Unidos	1974	Ensayo clínico doble ciego	64	Estados Unidos
Pharmacology of depression in the aged: evaluation of Gerovital H3 as an antidepressant drug	Zung W.W.K., Gianturco D., Pfeiffer E., et al.	Psychosomatics 1974;15:3 (127-131)	Estados Unidos	1974	Ensayo clínico doble ciego	36	Estados Unidos
Gerovital H3 tablets. Metabolic studies. I. Absorption from various segments of the gastrointestinal tract	Aslan A.	Gerontologist 1973;13:3(II)	Estados Unidos	1973	Reporte de ponencia	NA	Rumania
Possible rationale for procaine (Gerovital H3) therapy in geriatrics: inhibition of monoamine oxidase.	MacFarlane MD.	J Am Geriatr Soc. 1973 Sep;21(9):414-8. No abstract available	Estados Unidos	1973	Estudio invitro	NA	Estados Unidos
The Effects Of A European Procaine Preparation In An Aged Population. I. Psychological Effects.	ABRAM S A, TOBIN SS, GORDON P, PECHTEL C, HILKEVITCH A.	J Gerontol. 1965 Apr;20:139-43. No abstract available.	Estados Unidos	1965		38	Estados Unidos

The Effects Of European Procaine Preparation In An Aged Population. II. Physiological Effects.	GORDON P, FUEDEM A JJ, et al	J Gerontol. 1965 Apr;20:144-50. No abstract available	Estados Unidos	1965	Estudio doble ciego	38	Estados Unidos
Procaine (novocain) treatment of patients with senile and arteriosclerotic brain disease.	KRALVA, CAHN C, DEUTSCH M, MUELLE R H, SOLYOM L	Can Med Assoc J. 1962 Nov 24;87:1109-13.	Canada	1962	Ensayo clínico NO aleatorizado, no ciego	32 hospital 20 ambulatorios	Estados Unidos
Trial of procaine in the aged.	FEE SR, CLARK AN.	Br Med J. 1961 Dec 23;2(5268):1680-2. No abstract available	Reino Unido	1961	Ensayo clínico placebo controlado o aleatorizado doble ciego. Ensayo clínico no controlado	64	Estados Unidos
A controlled trial of "gerioptil".	CASHMAN MD, LAWESTG.	Br Med J. 1961 Feb 25;1(5225):554-6. No abstract available	Reino Unido	1961	Ensayo clínico aleatorizado	12	Estados Unidos
"Rejuvenating" effect of procaine. A critical review of reports.	CHIU GC.	JAMA. 1961 Feb 11;175:502-3. No abstract available.	Estados Unidos	1961	Revisión narrativa	NA	Estados Unidos. Artículo significativo.
A review of procaine-therapy in elderly individuals.	LUETH P.	J Gerontol. 1960 Oct;15:395-9. No abstract available.	Estados Unidos	1960	Observacional y revisión de la literatura	500	Estados Unidos

Stellate ganglion infiltration in organic psychoses of late life.	HABER J.	Am J Psychiatry. 1955 Apr;111(10):751-5. No abstract available.	Estados Unidos	1955	Serie de casos	8	Nervismo
Studies of cerebral circulatory functions following intravenous administration of procaine hydrochloride.	SCHEINBERG P, JAYNE HW, BLACKBURN LI, RICH M.	AMA Arch Neurol Psychiatry. 1952 Dec;68(6):815-8. No abstract available.	Estados Unidos	1952	Ensayo clínico	16	Estados Unidos
Cerebral thrombosis and embolism; a method of treatment.	VON HAGEN KO.	Calif Med. 1950 Oct;73(4):332-3.	Estados Unidos	1950	Revisión Narrativa	NA	Nervismo

## Bibliografía

1. Chong MS, Sahadevan S. An evidence-based clinical approach to the diagnosis of dementia. *Ann Acad Med Singapore*. 2003;32(6):740–8.
2. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's Dement*. 2013;9(1):63–75.e2.
3. Szatmari S, Bereczki D. Procaine treatments for cognition and dementia - A Cochrane review. *J Neurol Sci*. 2009;283(4):CD005993.
4. Kuhn TS. La estructura de las revoluciones científicas. México: Fondo de Cultura Económica; 1971.
5. Gardner RC, Valcour V, Yaffe K. Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(4):27.
6. Cunningham EL, Passmore AP. Drug development in dementia. *Maturitas*. 2013;76(3):260–6.
7. Escobar JI. Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5: Spanish Edition of the Desk Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-5 by the American Psychiatric Association. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2014, 490 pp., \$69.00. Vol. 171, *American Journal of Psychiatry*. 2014. 587-588 p.
8. McKhann G, Knopman D, Chertkow H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2011;7(3):263–9.
9. Iragorri Cucalón ÁM. Demencia frontotemporal; Frontotemporal Dementia. *Rev colomb Psiquiatr*. 2007;36(supl. 1):139–56.
10. Emre M. Classification and diagnosis of dementia: a mechanism-based approach. *Eur J Neurol*. 2009;16(2):168–73.
11. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Riu S, Sabartes O, Barranco E, et al. Comorbidity and clinical features in elderly patients with dementia: differences according to dementia severity. *J Nutr Heal Aging*. 2009;13(5):423–7.
12. Cerpa W, Dinamarca MC, Inestrosa NC. Structure-function implications in Alzheimer's disease: effect of Abeta oligomers at central synapses. *Curr Alzheimer Res*. 2008/06/10. 2008;5(3):233–43.

13. Walsh DM, Selkoe DJ. A $\beta$  Oligomers – a decade of discovery. *J Neurochem*. Blackwell Publishing Ltd; 2007;101(5):1172–84.
14. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin JJ, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2012/08/15. 2012;124(3):353–72.
15. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*. 2012;148(6):1204–22.
16. Colca JR, Feinstein DL. Altering mitochondrial dysfunction as an approach to treating Alzheimer's disease. *Adv Pharmacol*. 2012/07/31. 2012;64:155–76.
17. Schwartz M, Baruch K. The resolution of neuroinflammation in neurodegeneration: leukocyte recruitment via the choroid plexus. *EMBO J*. 2013/12/21. 2014;33(1):7–22.
18. Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol*. 2005/12/22. 2006;6(1):61–7.
19. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2013;35(2):349–61.
20. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(2):615–31.
21. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: a review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9(4):361–81.
22. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, Blank K, Doraiswamy MP, Kalunian DA, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(7):561–72.
23. de Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PCH, Buchain PC, Vizzotto ADB, Celestino DL, et al. Nonpharmacological Interventions to Reduce Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. United States; 2015;2015:218980.
24. Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Alonso-Búa B, de Labra C, González-Abraldes I, Maseda A. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2016;11:175–84.
25. Van Dyke C, Byck R. Cocaine. *Sci Am*. United States; marzo de 1982;246(3):128–41.
26. Calatayud J, Gonzalez A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. *J Am Soc Anesthesiol*. 2003;98(6):1503–8.

27. Bolton C. The Early History of Local Anesthesia and Cocaine. *Bull Anesth Hist*. Elsevier Masson SAS; 1997;15(3):1–13.
28. Stolyarenko PY. История прокаин. Ministerio de Salud de la federación de Rusia. Samara; 2003;
29. af Ekenstam B. The effect of the structural variation on the local analgetic properties of the most commonly used groups of substances. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1966;25:10.
30. Outland T, Hanlon CR. The use of procaine hydrochloride as a therapeutic agent. *J Am Med Assoc*. 1940;114(14):1330–3.
31. Aslan A. Theoretical Bases of Procaine Therapy in the 'Prophylaxis of Ageing. *Romainan J Geront Geriatr*. 1980;1(1):5–15.
32. Moini H, Packer L, Saris N-EL. Antioxidant and prooxidant activities of  $\alpha$ -lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;182(1):84–90.
33. Uhoda I, Faska N, Robert C, Cauwenbergh G, Piérard G. Split face study on the cutaneous tensile effect of 2-dimethylaminoethanol (deanol) gel. *Ski Res Technol*. 2002;8(3):164–7.
34. Willis I, Kligman AM. Aminobenzoic acid and its esters: the quest for more effective sunscreens. *Arch Dermatol*. 1970;102(4):405–17.
35. Ostfeld A, Smith CM. The systemic use of procaine in the treatment of the elderly: a review. *J Am Geriatr Soc*. 1977;25(1):1–19.
36. Perls T. The reappearance of procaine hydrochloride (Gerovital H3) for antiaging. *J Am Geriatr Soc*. T. Perls, Department of Medicine, School of Medicine, Boston University Boston Medical Center, Boston MA, United States; 2013;61(6):1024–5.
37. Kidd RF. *Neural Therapy: Applied Neurophysiology and Other Topics*. Ontario: GeneralStore PublishingHouse; 2005.
38. César J, La PDE. *Terapia Neural y Sistema Nervioso* [Internet]. Director. 1921. p. 1–6. Recuperado a partir de: <http://www.oocities.org/tneural/ctn.pdf>
39. McEwen B. Allostasis, Allostatic Load, and the Aging Nervous System: Role of Excitatory Amino Acids and Excitotoxicity. *Neurochem Res*. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers; 2000;25(9–10):1219–31.
40. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol*. 2011;121(5):571–87.
41. Goldstein D. Stress, Allostatic Load, Catecholamines, and Other Neurotransmitters in Neurodegenerative Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. Springer US; 2012;32(5):661–6.
42. Iberoamericano CC. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1. 0 [Internet]. Recuper <http://www.cochrane.es>. 2011;
43. Kastner M, Makarski J, Hayden L, Durocher L, Chatterjee A, Brouwers M, et al. Making sense of complex data: a mapping process for analyzing findings of a realist review on

- 
- guideline implementability. *BMC Med Res Methodol*. England: BioMed Central; 2013;13:112.
44. Greenhalgh T, Robert G, MacFarlane F, Bate P, Kyriakidou O, Peacock R. Storylines of research in diffusion of innovation: A meta-narrative approach to systematic review. *Soc Sci Med*. 2005;61(2):417–30.
  45. Wong G, Greenhalgh T, Westhorp G, Buckingham J, Pawson R. RAMESES publication standards: meta-narrative reviews. *BMC Med*. 2013;11:20.
  46. Gough D. Meta-narrative and realist reviews: guidance, rules, publication standards and quality appraisal. *BMC Med*. 2013;11(1):22.
  47. Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O. Diffusion of innovations in service organizations: systematic review and recommendations. *Milbank Q*. 2004;82(4):581–629.
  48. Mayoral J V. Las conferencias lowell de kuhn: Un estudio crítico. *Theor*. 2013;28(3):459–76.
  49. Araujo González Rafael. Valor epistemológico de la Teoría de la Complejidad para la Medicina. *Rev Hum Med* [Internet]. 2008; 8(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-81202008000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202008000100003&lng=es).
  50. Snilstveit B, Oliver S, Vojtkova M. Narrative approaches to systematic review and synthesis of evidence for international development policy and practice. *J Dev Eff*. Routledge; 2012;4(3):409–29.
  51. Wong G, Greenhalgh T, Westhorp G, Buckingham J, Pawson R. RAMESES publication standards: realist syntheses. *BMC Med*. 2013;11:21.
  52. Greenhalgh T, Wong G, Westhorp G, Pawson R. Protocol-realist and meta-narrative evidence synthesis: evolving standards (RAMESES). *BMC Med Res Methodol*. 2011;11(1):115.
  53. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the Conduct of Narrative Synthesis in Systematic Reviews A Product from the ESRC Methods Programme. 2006;1:b92.
  54. Garces JPD. Eliciting patient perspective in patient-centered outcomes research: a meta narrative systematic review [online] [Internet]. 2012. Recuperado a partir de: <http://www.pcori.org/assets/Eliciting-Patient-Perspective-in-Patient-Centered-Outcomes-Research-A-Meta-Narrative-Systematic-Review.pdf>
  55. Pawson R, Greenhalgh T, Harvey G, Walshe K. Realist review--a new method of systematic review designed for complex policy interventions. *J Heal Serv Res Policy*. 2005;10 Suppl 1:21–34.

56. Calderón C. El papel de la reflexividad en la investigación cualitativa en salud. *Rev clínica electrónica en atención primaria*. 2011;12(4):1–4.
57. Finlay L. “Outing” the researcher: the provenance, process, and practice of reflexivity. *Qual Health Res*. 2002;12(4):531–45.
58. Szatmari S, Bereczki D. Procaine treatments for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. S. Szatmari, Department of Neurology, University of Medicine and Pharmacy Tg. Mures, Targu Mures, 540000, Romania; 2008;(4):CD005993.
59. Vishnevsky A. El bloqueo novocaínico y los antisépticos oleo balsámicos como una forma terapéutica patógena. Vol. 1, Buenos Aires: Cartago. 1958.
60. Klotz HP, Issacharoff A. El aporte de Pávlov al desarrollo de la medicina. *Psique*; 1957.
61. Sechénov IM. Los reflejos del cerebro. Barcelona.Editorial Fontanella.1978.
62. Иван Михайлович Сеченов | Великие исторические личности [Internet]. [citado el 27 de febrero de 2017]. Recuperado a partir de: <http://history-persons.ru/2012/09/ivan-mixajlovich-sechenov/>
63. Pavlov IP. Los reflejos condicionados aplicados a la psicopatología ya la psiquiatría. 2ª Ed. Pueblos Unidos. Montevideo. 1955.
64. Gavrilov Y V., Valko PO. Ivan M. Sechenov (1829–1905). *J Neurol*. 2015;262(2):495–7.
65. Grigoriev a I, Grigorian N a. I.m. Sechenov: the patriarch of Russian physiology. *J Hist Neurosci*. 2007;16(1–2):19–29.
66. Kofler W. I.M. Sechenov (1829 - 1905) and the scientific self-understanding for medical sciences. *J Hist Neurosci*. 2007;16(February 2015):30–41.
67. Asratian EA. IP Pavlov: su vida y su obra científica.Moscú. Academia de Ciencias de la URSS, Eds. en Lenguas Extranjeras; 1954.
68. A Tribute to Elena Korneva: Reversal of Aging and Cancer by Pavlovian Conditioning: Neuroimmunomodulation – Some History. *Neurosci Behav Physiol*. Springer US; 2011;41(1):102–16.
69. Rojlin Lk, Rojlin AI, Kuper Tra. La medicina soviética en la lucha contra las enfermedades psíquicas.Moscú. Ediciones en Lenguas Extranjeras: 1958.
70. Speransky AD, Eandi DN. Bases para una nueva teoría de la medicina. Buenos Aires. Ed. Psique; 1954.
71. Сперанский А. Д. » Рефераты бесплатно для Вас [Internet]. [citado el 28 de febrero de 2017]. Recuperado a partir de: [http://referatyk.com/istoricheskaya\\_lichnost/3591-speranskiy\\_a\\_d.html?pn=5](http://referatyk.com/istoricheskaya_lichnost/3591-speranskiy_a_d.html?pn=5)
72. Биография Александра Вишневого - РИА Новости, 04.09.2014 [Internet]. [citado el 1 de marzo de 2017]. Recuperado a partir de: <https://ria.ru/spravka/20140904/1022696925.html>
73. История-люди,события,народы.: Вишневецкий Александр Александрович (старший).

- [Internet]. [citado el 2 de marzo de 2017]. Recuperado a partir de:  
[http://www.history147.ru/2017/01/blog-post\\_17.html](http://www.history147.ru/2017/01/blog-post_17.html)
74. HABER J. Stellate ganglion infiltration in organic psychoses of late life. *Am J Psychiatry*. 1955;111(10):751–5.
  75. Risteen WA, Volpitto PP. Role of stellate ganglion block in certain neurologic disorders. *South Med J*. 1946;39:431–5.
  76. Karnosh L, Gardner W. Observations on mood after stellate ganglionectomy. *South Med J*. 1948;41:631–6.
  77. Gilbert N, de Takats G. Emergency treatment of apoplexy. *JAMA*. 1948;136:658–65.
  78. Von Hagen KO. Cerebral Thrombosis And Embolism—A Method of Treatment. *Calif Med*. octubre de 1950;73(4):332–3.
  79. Aslan A. *Contra la vejez*. Barcelona. Ediciones Martínez Roca; 1986.
  80. Dumitrascu DL, Shampo MA, Kyle RA. Ana Aslan—Founder of the First Institute of Geriatrics. *Mayo Clin Proc*. 1998;73(10):960.
  81. Neica L, Aldulea N. Ana Aslan, The Woman Who Defeated Time. *Bull Transilv Univ Brasov*. 2009;6(6).
  82. ADIOS ANITA. *Revista Semana*. julio de 1988;
  83. Aslan A. Procaine therapy in old age and other disorders (novocaine factor H3). *Gerontol Clin (Basel)*. Karger Publishers; 1960;2(3):148–76.
  84. Xu G, Cao Z, Shariff M, Gu P, Nguyen T, Zhou T, et al. Effects of G.H.3. on mental symptoms and health-related quality of life among older adults: Results of a three-month follow-Up study in Shanghai, China. *Nutr J. Nutrition Journal*; 2016;15(9):1–7.
  85. Romila A, Tutunaru ND. The influence of “ana aslan” gh3 biotrophic treatment on patients with tardive depression. *Acta Medica Mediterr*. 2015;31:995–1000.
  86. Turcu I, Luiza S. Multi-factorial diseases require multi-factorial therapy: Why neglect procaine in neurodegenerative diseases? *Alzheimer’s Dement. I*. Turcu, Ana Aslan International Academy of Aging, Bucharest, Romania: Elsevier Ltd; 2011;7(4):S802.
  87. Turcu I, Spiru L. Have we sufficient insights to reconsider procaine as a potent preventive molecule in brain aging? *Alzheimer’s Dement J Alzheimer’s Assoc*. Elsevier; el 12 de marzo de 2017;5(4):P339–40.
  88. Turcu I, Spiru L. New research insights pleading for old procaine as a new hope in treatment of comorbid depression. *Alzheimer’s Dement J Alzheimer’s Assoc*. Elsevier; el 5 de abril de 2017;5(4):P340.
  89. Aslan A. Gerovital H3 tablets. Metabolic studies. I. Absorption from various segments of the gastrointestinal tract. *Gerontologist*. 1973;13(3(II)).

90. Förström L, Hannuksela M, Idänpään-Heikkilä J, Salo O. Hypersensitivity reactions to Gerovital. *Dermatologica*. 1977;154(6):367–9.
91. Balaceanu Stolnici C, Manoiu A, Vrabiescu M. Gerovital h3 effects upon human cognitive behaviour and psychomotor capacity. *Rom J Gerontol Geriatr*. 1989;10(4):277–84.
92. The Southampton Ageing Project. The Southampton Ageing Project: A trial of KH3. *Southampt Ageing Proj. Report*, University of Southampton; 1982;
93. Cashman MB, Lawes TG. A controlled trial of “gerioptil”. *Br Med J*. M.D. Cashman; 1961;1(5225):554–6.
94. Scheinberg P, Jayne HW, Blackburn LI, Rich M. Studies of cerebral circulatory functions following intravenous administration of procaine hydrochloride. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. American Medical Association; 1952;68(6):815–8.
95. Lüth P. A Review of Procaine-therapy in Elderly Individuals. *J Gerontol*. 1960;15(4):395–9.
96. Chiu GC. Rejuvenating effect of procaine: a critical review of reports. *JAMA*. American Medical Association; 1961;175(6):502–3.
97. Weinstein L, Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. LS Goodman, A Gilman Macmillan, New York, NY. 1975;
98. Fee SR, Clark ANG. Trial of procaine in the aged. *Br Med J*. BMJ Group; 1961;2(5268):1680.
99. Kral, V. A., Cahn, C., Deutsch, M., Mueller, H., Solyom, L. Procaine (novocain) treatment of patients with senile and arteriosclerotic brain disease. *Can Med Assoc J*. V.A. Kral; 1962;87:1109–13.
100. Abrams A, Tobin SS, Gordon P, Pechtel C, Hilkevitch A. The Effects of a European Procaine Preparation in an Aged Population. I. Psychological Effects. *J Gerontol*. 1965;20:139–43.
101. Fuller RW, Roush BW. Procaine hydrochloride as a monoamine oxidase inhibitor: Implications for geriatric therapy. *J Am Geriatr Soc*. Wiley Online Library; 1977;25(2):90–3.
102. Zwerling I, Plutchik R, Hotz M, Kling R, Rubin L, Grossman J, et al. Effects of a procaine preparation (Gerovital H3) in hospitalized geriatric patients: a double-blind study. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23(8):355–9.
103. MacFarlane MD. Possible rationale for procaine (Gerovital H3) therapy in geriatrics: inhibition of monoamine oxidase. *J Am Geriatr Soc*. septiembre de 1973;21(9):414–8.
104. Zung WWK, Gianturco D, Pfeiffer E, Wang H-S, Whanger A, Bridge TP, et al. Pharmacology of Depression in the Aged: Evaluation of Gerovital H3 as an Antidepressant Drug. *Psychosomatics*. 1974;15(3):127–31.
105. Kurland ML, Hayman M. A Procaine Derivative for the Treatment of Depression in an Outpatient Population. *Psychosomatics*. Elsevier; 1976;17(2):96–102.
106. Hall MR, Briggs RS, MacLennan WJ, Marcer D, Robinson MJ, Everett FM. The effects of

- procaine/haematoporphyrin on age-related decline: a double-blind trial. *Age Ageing. Br Geriatrics Soc*; 1983;12(4):302–8.
107. Payan JC. *Desobediencia vital*. Salbe E, editor. Buenos Aires; 2004.
108. Hurwitz B, Greenhalgh T, Skultans V. *Narrative research in health and illness*. Oxford. John Wiley & Sons; 2008.
109. Sarmiento Rodríguez LD. *Historia e institucionalización de la terapia neural en Colombia*. Universidad Nacional de Colombia; 2014.
110. De La Torre FT, Bonilla LBP. Los principios de la terapia neural desde los fundamentos del nervismo hasta la neurociencia actual. *Rev Salud UIS*. 2014;44(2).
111. Pinilla Bonilla LB. *Análisis crítico de los procedimientos teórico-metodológicos de las investigaciones de AD Speransky que sustentan la terapia neural desde la lógica peirceana/Critical analysis of theoretic-methodological procedures of AD Speransky's researches that sustai*. Universidad Nacional de Colombia; 2010.