

Procaína, epigenética y terapia neural en el cáncer, ¿una alternativa terapéutica?

Juan Carlos Jiménez Illera*
María Luisa Cárdenas**

RESUMEN

Una marca distintiva del cáncer humano desde la epigenética es el silenciamiento de los genes supresores de tumores, junto con la hipermetilación del ADN. En esta revisión se describe como la procaína es capaz de producir modificación epigenética en cuatro estudios de cáncer in vitro e in vivo, y como cuando se combina con otros fármacos antineoplásicos aumenta el índice terapéutico mejorando la actividad antitumoral. De esta manera, el objetivo es exponer una visión de conjunto de datos seleccionados que muestran los avances de la investigación de la epigenética del cáncer, entendida como el estudio de los mecanismos reversibles que interactúan sobre el ADN, modificando la expresión de genes sin alterar la estructura genética. Así mismo, la utilidad de un medicamento, la procaína, un anestésico local en la desmetilación del ADN y la consecuente reexpresión de genes supresores de tumores, así como su posible aplicación en la clínica desde la óptica de la terapia neural, una terapéutica alternativa en la cual se coloca un estímulo inespecífico en el organismo del paciente para que él mismo busque autoorganizarse hacia un estado de salud. Para ello, se realizó una búsqueda electrónica en Ágora, E-Libro, Ovid, Pubmed/Medline. (MÉD.UIS. 2011;24(2):165-71).

Palabras clave: Procaína. Cáncer. Medicina alternativa. Metilación de ADN.

SUMMARY

Procaine, epigenetics and neural therapy, a therapeutic alternative?

A hallmark of human cancer from epigenetics is the silencing of tumor suppressor genes, along with DNA hypermethylation. This review describes procaine, which can produce epigenetic modification in four studies of cancer in vitro and in vivo and how, when combined with other anticancer drugs, increases the therapeutic index improving antitumor activity. The aim of this review is to present a general perspective of selected data that shows the progress of the investigation of cancer, defined as the study of reversible mechanisms interact on the DNA, altering gene expression without altering the structure genetics epigenetics. In the same way, to explain an usefulness of a drug, procaine, a local anesthetic in the demethylation of DNA and the consequent re-expression of tumor suppressor genes and its possible clinical application from the perspective of neural therapy, designed as a therapeutic alternative in that places a non-specific stimulation the patient's body to locate itself self-organize into a state of health. For this, an electronic search of Agora, E-Book, Ovid, Pubmed / Medline, was conducted using this information for analysis. (MÉD.UIS. 2011;24(2):165-71).

Key words: Procaine. Cancer. Alternative medicine. DNA Methylation.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad con múltiples presentaciones, caracterizada por el crecimiento excesivo y descontrolado de células que invaden y dañan tejidos y órganos, pudiendo provocar finalmente la muerte del individuo¹. Esta representa la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados, donde una de cada cinco personas fallece debido a ella. Todos los años se

diagnostican en el mundo más de 1,2 millones de nuevos casos, la mitad de ellos afectando pulmón, próstata, mama, colon y recto².

El proceso de formación de un tumor, implica la acumulación sucesiva de alteraciones en los genes de una o más células durante un lapso de tiempo que puede comprender incluso años, hasta el momento cuando el crecimiento puede hacerse evidente. Así, las células neoplásicas son

*MD. Estudiante de postgrado. Maestría en Medicina Alternativa área Terapia Neural. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

**MD. MSc Farmacología. Profesora asociada. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C. Colombia.

Correspondencia: Juan Carlos Jiménez Illera. Calle 2 #29B-90. Ocaña. Norte de Santander. Colombia. Fax: +097-5612602.

e-mail: jucaji1@yahoo.es.

Artículo recibido el 24 de Marzo de 2011 y aceptado para publicación el 22 de Julio de 2011.

inestables genéticamente, siendo esta selección de células de crecimiento progresivamente más rápida, ocasionando una inicial proliferación irrestricta y la posterior adquisición de capacidad invasiva, la cual suele terminar en metástasis. El hecho que todas las células de un tumor provengan de una única alterada, implica que esta anomalía de origen se transmite de la célula inicial a sus descendientes. Existen dos posibilidades de herencia de dicha situación: por un cambio genético en la secuencia del ADN o por un cambio epigenético, es decir, por una alteración en el modo en que se expresan los genes^{1,3}.

El desarrollo del tumor es impulsado por mecanismos selectivos que limitan la regulación de la proliferación celular. Esto se evidencia por la inactivación genética y epigenética de genes supresores de tumores en las células neoplásicas, siendo esta última la que se ha observado con frecuencia en la mayoría de los cánceres humanos y se ha demostrado que está estrechamente asociada con la hipermetilación del ADN^{4,5}.

La función de los genes supresores de tumores es controlar el ciclo de división celular, evitar el crecimiento excesivo y promover el mantenimiento de las características que especifican la localización de las células en un lugar determinado. Estos genes inducen la aparición de cánceres cuando, al mutar, dejan de expresarse o producen una proteína no funcional¹. La procaína, fármaco usado en medicina alternativa en el área de la terapia neural, puede producir desmetilación de ADN^{4,5} y convertirse en una opción terapéutica en el cáncer.

El objetivo de esta revisión es mostrar los avances moleculares en la epigenética del cáncer y como la procaína puede producir reexpresión de genes supresores de tumores en varias clases de cáncer, cuyos defectos epigenéticos son potencialmente reversibles, ofreciendo una opción para lograr que el cáncer sea curable o por lo menos, una enfermedad crónica manejable.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

La información consignada en la presente revisión fue extraída a partir de búsquedas de literatura médica practicadas en las bases de datos Ágora, E-Libro, Ovid y Pubmed/Medline,

hasta el 30 de diciembre del 2010, utilizando los siguientes términos de búsqueda: procaína, cancer, epigenetic, con el conector AND. En español las palabras clave usadas fueron procaína, cáncer y terapia neural.

Se incluyeron textos en idiomas inglés y español, encontrando 108 artículos de los cuales 38 estaban relacionados con la epigenética del cáncer y el tratamiento con procaína; usando esta información se lleva a cabo el análisis. Se revisó asimismo la literatura sobre terapia neural en los libros disponibles en español e inglés y en el motor general Google, haciendo énfasis en los artículos que explicaran la epigenética del cáncer y los cambios moleculares que puede llevar a cabo la procaína para su tratamiento

EPIGENÉTICA

Se ha establecido que los mecanismos responsables del control preciso de la expresión génica, constituyen un campo emergente conocido como epigenética. En general, los conceptos epigenéticos incluyen la modificación hereditaria del genoma durante las divisiones celulares que no impliquen un cambio en la secuencia del ADN⁶.

En la actualidad, la metilación anormal del ADN, la modificación de las histonas y los microRNAs, son solo algunos de los procesos de la regulación epigenética con efecto sobre la expresión de genes regulados en estudio^{7,8}. Por tanto, se aprecia el surgir de una nueva era en la que el cáncer tiene que ser entendido como un trastorno genético y epigenético, con el fin de alcanzar un diagnóstico precoz y terapias más específicas⁶.

Metilación del ADN. La metilación del ADN es reconocida como uno de los más importantes procesos epigenéticos y es sinónimo del silenciamiento de la expresión génica. Dicha metilación se produce por la incorporación de un grupo metilo a la citosina, seguida por una guanina en la secuencia del ADN, conocido como el dinucleótido CpG que se concentra en grandes grupos llamados islas CpG^{9,10}. La incorporación del grupo metilo al dinucleótido CpG es responsabilidad de una familia creciente de enzimas conocida como ADN Metiltransferasas (DNMT)⁸⁻¹¹.

Estudios sobre carcinoma de mama, hepatocelular y

gástrico, han documentado que la hipermetilación del ADN en los tumores está asociada a la sobreexpresión de las DNMT^{6,12}. Se demostró que la DNMT1 es necesaria para el mantenimiento de la metilación aberrante de la isla CpG en las células cancerígenas humanas, por lo tanto, esta enzima se ha convertido en uno de los posibles objetivos para el desarrollo de medicamentos contra el cáncer^{13,14}.

Modificación de las histonas. Las histonas se reconocen como proteínas de empaquetamiento del ADN y reguladores dinámicos de la actividad genética que sufren muchas modificaciones posteriores a la traducción química. El estado de acetilación y metilación de los residuos de lisina, incluido en las colas de las histonas nucleosomales, cumplen un papel crucial en la regulación de la estructura de la cromatina y expresión de genes.

La modificación de las histonas, junto con la metilación del ADN, tiene un papel vital en la organización de la arquitectura nuclear, que a su vez, está involucrado en la regulación transcripcional y otros procesos nucleares⁷. Es evidente que alteraciones de los diferentes tipos de modificación de las histonas, tienen el potencial de afectar la estructura e integridad del genoma y alterar los patrones normales de expresión génica, así como alteraciones en la metilación del ADN, pueden ser factores causales de cáncer^{6,15,16}.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS EN LA EPIGENÉTICA DEL CÁNCER

Se han estudiado con especial interés dos grupos farmacológicos inhibidores de DNMT e Inhibidores de Desacetilasas de Histonas (HDAC). Entre otros efectos, ambos grupos de compuestos consiguen recuperar la expresión de genes supresores de tumores⁶.

1. Inhibidores de HDAC

El butirato, ácido valproico, Oxamflatin, pyroxamide, trichostatin A, Apicidin y trapoxin, han demostrado poseer esta actividad^{6,17,18}.

2. Inhibidores de DNMT

En esta categoría existen varios fármacos como son: 5-azacitidina, 5-fluoro-2´deoxicitidina, zebularine, hidralazina, procainamida y procaína^{6,17,18}.

PROCAÍNA

El clorhidrato de procaína es un anestésico local que produce una pérdida reversible de la sensibilidad por disminución de la conducción de impulsos nerviosos sensoriales cerca del sitio de aplicación¹⁹. Se utiliza principalmente con la finalidad de suprimir o bloquear los impulsos nociceptivos, ya sea en receptores sensitivos lo largo de un nervio o tronco nervioso o en los ganglios neuronales, tanto si la aferencia sensorial discurre por los nervios aferentes somáticos como vegetativos. En ocasiones, el bloqueo sirve también para suprimir la actividad eferente simpática de carácter vasoconstrictor²⁰.

La procaína es un amino ester descubierto por Einhorn, que tiene una liposolubilidad de 1, potencia relativa de 1, constante de disociación (pKa) de 8,9, comienzo de acción de 1 a 2 minutos, unión a proteínas de 6%, concentración tisular entre 1-2%, duración de la acción de 60 a 90 minutos y dosis máxima de 1000 mg²⁰. En cuanto a su biotransformación, la procaína es acetilada en el hígado y después, a nivel plasmático, es transformada en ácido para-amino-benzoico y dietil-amino-etanol, mediante unapseudocolinesterasay por las esterasas de los eritrocitos^{21,22}. La procaína, no solo se utiliza como fármaco para bloquear los canales de sodio (Na⁺) para proporcionar analgesia, anestesia y acción antiarrítmica, sino que tiene otras indicaciones que deriva al parecer de la interacción con otros receptores como el N-metil D-aspartato (NMDA)²³⁻²⁴.

Mecanismo de acción. Los anestésicos locales deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas. En respuesta a la despolarización nerviosa, bloquean los canales de Na⁺ dependientes de voltaje de la membrana celular²². Los datos indican que el sitio de fijación para anestésicos locales está situado en la porción interna de la región transmembrana del canal y que la forma no ionizada del anestésico actúa como vehículo transportador para atravesar la fase lipídica de la membrana neuronal. Además, la forma ionizada es la responsable de la interacción con el receptor y por lo tanto, de la actividad farmacológica^{20,25}.

Nuevas Indicaciones. Los estudios han demostrado que la infusión continua de

anestésicos locales tipo procaína, tiene efectos positivos en el íleo paralítico y estreñimiento^{26,27}, asma bronquial²⁸, escleroderma²⁹ y tratamiento de cefaleas por fibrositis en cuero cabelludo³⁰. Además poseen efecto antibacteriano al inhibir el crecimiento de diferentes cepas *in vitro*²⁶.

Cuando se administra procaína por vía intravenosa en voluntarios sanos, tiene como resultado una intensa emoción breve y experiencias sensorial es en asociación con el aumento del flujo sanguíneo cerebral en la región paralímbica, medido con tomografía por emisión de positrones^{31,32}. También induce aumento de la corticotropina, el cortisol y la prolactina, así como una mayor y más rápida actividad del lóbulo temporal en el electroencefalograma³¹. Cada vez hay más evidencia que los anestésicos locales modulan una amplia gama de canales iónicos diferentes de los canales de sodio, pues al parecer ejercen su efecto analgésico por un efecto modulador sobre los receptores NMDA^{26,33}.

ESTUDIOS DE LA PROCAÍNA EN ONCOLOGÍA

Los patrones de metilación aberrante del ADN, incluyendo la hipermetilación de genes supresores de tumores han sido descritos en muchos cánceres humanos. Estas mutaciones epigenéticas, pueden ser revertidas por inhibidores de DNMT como la procaína, lo que proporciona nuevas oportunidades para la terapia del cáncer^{34,35}. Para descubrir alternativas de inhibidores de la DNMT, la estrategia usada es la exploración de medicamentos establecidos que ya se han aprobado para el tratamiento de las enfermedades no cancerosas, como la misma procaína. Una gran ventaja de este enfoque, es que ya se conoce el perfil farmacodinámico y farmacocinético de estos compuestos^{20,35,36}. A continuación se describen los cánceres en los cuales se ha investigado la acción de la procaína.

- **Cáncer de mama.** La procaína es un inhibidor de moléculas pequeñas, capaz de reducir la metilación del ADN pero sin incorporarse en su estructura. Se puede enlazar directamente al sitio catalítico de la enzima DNMT para las secuencias ricas en CpG, que impiden la unión entre dicha enzima sus secuencias diana. En las células del cáncer de mama humano, la procaína reduce un 40% de la 5 metilcitocina en islas

de CpG hipermetiladas y restaura la expresión de genes supresores de tumores silenciados epigenéticamente⁽⁶⁾; además, tiene un efecto inhibitorio del crecimiento, causando arresto mitótico⁵⁻¹¹. Un estudio de cohorte retrospectivo ha sugerido que la anestesia y la analgesia paravertebral con anestésicos locales en pacientes con cirugía cáncer de mama, redujo el riesgo de recurrencia de la metástasis en un 94% a tres años³⁷.

- **Cáncer hepático.** Investigaciones en línea de cáncer hepático humano en ratones desnudos *in vitro* e *in vivo*, concluyó que la procaína ha reducido el número viable de hepatocitos de las líneas celulares HuH7 y HuH6, en un 77,4% y 86%, respectivamente³⁸. La procaína inhibe la transición de la célula en las fases S/G2/M, induciendo un aumento de la población en la fase S y disminuyendo la población de G2/M. El tratamiento con este medicamento condujo a la desmetilación parcial y la restauración de la expresión del ARNm³⁸.

- **Cáncer de pulmón y nasofaríngeo.** En otros estudios se demuestra también la desmetilación del ADN y la eficacia de la procaína en el tratamiento de líneas celulares cáncer de pulmón³⁹, y en cómo podría inhibir el crecimiento y hasta reactivar la expresión de ARNm RASSF1A en líneas celulares de cáncer nasofaríngeo^{20,40}.

- **Procaína y otros quimioterapéuticos.** El uso de procaína combinado con cisplatino (fármaco quimioterápico antineoplásico) ha demostrado que aumenta su índice terapéutico del cisplatino en varios carcinomas, no solo mejorando la actividad antitumoral sino disminuyendo su nefrotoxicidad y hemotoxicidad^{17,41}. También se ha demostrado que aumenta la citotoxicidad de la doxorubicina y la bleomicina en líneas de células del melanoma humano⁴²⁻⁴³.

La reexpresión epigenética de genes supresores de tumores silenciados, es una estrategia racional para el tratamiento de neoplasias humanas^{17,44}, por esto la importancia del estudio de los anestésicos locales en la medicina⁴⁵. La procaína se encuentra en la fase II de ensayos clínicos como agente desmetilante del ADN en el tratamiento epigenético del cáncer¹⁸.

PROCAÍNA Y TERAPIA NEURAL

Esta es una terapia de origen alemán y ruso, utilizada en la medicina alternativa y fundamentada en los descubrimientos de los hermanos Huneke, que hacen referencia al campo interferenteo “campo de distorsión”; llamado así porque provocan variaciones en los niveles bioeléctricos del sistema nervioso, que inevitablemente alteran el buen funcionamiento del sistema orgánico y del psiquismo⁴⁶. Además de las exploraciones de AD. Speransky, cuya tesis central es que “la estimulación o perturbación de cualquier porción del sistema nervioso central o periférico puede llegar a convertirse en un punto iniciador de procesos de carácter neurodistrófico e inducir cambios funcionales y orgánicos” en cualquier parte del organismo⁴⁷. La terapia neural se fundamenta en generar un estímulo inespecífico en el organismo del paciente para que el mismo busque autoorganizarse hacia un estado de salud. El estímulo inespecífico que se proporciona consiste en la inserción de una aguja y un anestésico local, la procaína^{48,49}. La neutralización del campo interferente con procaína puede generar la interrupción del impulso neural dañino generando mejoría de los síntomas establecidos⁵⁰.

Los primeros datos experimentales sobre la relación de los neoplasmas con un estado funcional del sistema nervioso, fueron aportados por Spiess⁴⁹. Dicho autor pudo demostrar que, para el cáncer de garganta humano, la anestesia local repetida inhibía el crecimiento de tumores y, en algunos casos, conseguía hacerlos desaparecer^{49,51}. En el manual de enseñanza de la terapia neural según Huneke, Peter Dosch hace referencia a algunas estrategias terapéuticas para el cáncer basados en el empirismo, encontrando posibilidades de curación que no alcanzan a ser aclaradas y explicadas plenamente, a pesar de todas las conocidas bases teóricas y experimentales⁴⁷. Hay muchas posibilidades en la terapia neural segmental e intravenosa para darle apoyo a cualquier otra terapia anticancerosa, pues la sola inyección de procaína intravenosa repetida en intervalos, atenúa el dolor, dilata los vasos sanguíneos, disminuye la fiebre, inhibe procesos inflamatorios y mejora el apetito junto al estado general del paciente⁴⁷.

Cualquier tratamiento para el cáncer, desde la

óptica de la terapia neural, solo tiene sentido si se rompe el bloqueo del sistema vegetativo básico. Esto permite reactivar primero el flujo energético necesario para las funciones orgánicas, al desbloquear los campos interferentes con procaína y asociarlo a las medidas generales como la desintoxicación con alimentación sana libre de tóxicos y saneamiento de la flora intestinal y odontológico, con las bases de la odontología neurofocal⁴⁶ y de desinterferencia psíquica⁵². Con base en este esquema, se encuentran varios reportes de tratamiento del cáncer con terapia neural asociado a otras terapéuticas alternativas con éxito como los descritos por el Dr. Josef Issels⁵³. Incluso, el Dr. Robert Kidd, describe en su libro de terapia neural la curación completa de pacientes con cáncer de próstata usando la procaína⁵⁴.

CONCLUSIONES

La procaína reduce la metilación de ADN en cultivos de células cancerosas *in vitro* e *in vivo* en cáncer humano de hígado, mama, nasofaringe y pulmón, siendo capaz de reactivar genes supresores de tumores silenciados por la hipermetilación. Estas propiedades hacen de este anestésico un fármaco potencialmente interesante para su estudio en oncología, como posible terapia antitumoral en combinación con los actuales agentes quimioterapéuticos y en medicina alternativa, como la terapia neural, tanto para mejorar la respuesta inicial del tumor como para superar la resistencia adquirida a los actuales fármacos antineoplásicos. De acá la importancia de seguir profundizando en su investigación.

Trabajar en medicina alternativa no significa dejar de lado la medicina convencional, sino abrirse a nuevos enfoques terapéuticos que renueven las posibilidades de sobrevivencia del enfermo. En la actualidad, médicos de diferentes especialidades acuden a ella como parte de su ejercicio profesional, pero muchos, tal vez por temor a ser aislados, viven su curiosidad en silencio y no reportan estadísticamente sus hallazgos en patologías tan complejas como el cáncer. La comprensión de las alteraciones epigenéticas en el cáncer, ayudará a desarrollar nuevas estrategias terapéuticas como la procaína en terapia neural o en sinergia con quimioterapias citotóxicas, llevando a procesos emergentes y a la

construcción de esperanzas clínicas para llegar al gran objetivo que el cáncer sea curable o al menos, una enfermedad crónica manejable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muñoz A. Cáncer: genes y nuevas terapias. Ed Hélice. 2004. p 6-16.
- Domínguez W, Rodríguez J, Domínguez R, Nicot L. Terapias alternativas contra el cáncer. [Internet]. Facultad de ciencias médicas, Provincia de Guantánamo Cuba. [Consultado el 20 de agosto 2010]. Disponible en: URL: <http://www.monografias.com/trabajos-pdf/terapias-alternativas-cancer/terapias-alternativas-cancer.pdf>.
- Hobson K. A radical Rethinking of treatment. The aim is to make cancer curable or a manageable chronic disease. U.S. News World Rep. 2008;145(10):48-50.
- Esteller M. Cáncerepigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet. 2007;8(4):286-98.
- Villar-Garea A, Fraga MF, Espada J, Esteller M. Procaine is a DNA-demethylating agent with growth-inhibitory effects in human cancer cells. Cancer Res. 2003;63:4984-9.
- Villar-Garea A. Epigenetic Transcriptional Repression of Tumor Suppressor Genes and its Reversion by Drugs. Tesis doctoral. Valencia Univ; 2005.
- Davalos V, Esteller M. MicroRNAs and cancer epigenetics: a macroevolution. Curr Opin Oncol. 2010;22(1):35-45.
- Berdasco M, Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in cancer: how cellular goes awry. Dev Cell. 2010 Nov 16;18(5):698-711.
- Kulis M, Esteller M. DNA methylation and cancer. Adv Genet. 2010; 70:27-56.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. N Engl J Med. 2008 Mar 13;358(11):1148-59.
- Sebova K, Fridrichova I. Epigenetic tools in potential anticancer therapy. Anti-cancer Drugs. 2010;21(6):565-77.
- Recillas-Targa F. Epigenetic regulation and therapeutic approaches in cancer. Curr Top Med Chem. 2008;8(15):1367-78.
- Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. Cell. 2007;128(4):683-92.
- López J, Percharde M, Coley HM; Webb A., Crook T. The Context and potencial of epigenetics in oncology. Br J Cancer. 2009;100(4):571-7.
- Fandy TE, Carraway H, Gore SD. DNA demethylating agents and histone deacetylase inhibitors in hematologic malignancies. Cancer J. 2007;13(1):40-8.
- Smith LT, Otterson GA, Plass C. Unraveling the epigenetic code of cancer for therapy. Trends genet. 2007;23(9):449-56.
- Fandy T E, Development of DNA Methyltransferase Inhibitors for the Treatment of Neoplastic Diseases. Curr Med Chem. 2009;16(17):2075-85.
- Yu N, Wang M. Anticancer Drug Discovery Targeting DNA Hypermethylation. Curr Med Chem. 2008; 15(14):1350-75.
- Hollmann MW, Durieux ME, Graf BM. Novel local anaesthetics and novel indications for local anaesthetics. Curr Opin Anaesthesiol. 2001;14(6):741-9.
- Dueñas-González A, García-López P, Herrera LA, Medina-Franco JL, González-Fierro A, Candelaria M. The prince and the pauper. A tale of anticancer targeted agents. Mol Cancer. 2008;7:82.
- Chen XW, Song X, Wang JH. A sequential injection fluorometric procedure for determination of procaine in human blood and pharmaceuticals. Anal Bioanal Chem. 2006;385(4):737-41.
- Hurlé M.A. Anestésicos locales. En: Flórez J, editor. Farmacología humana. 3 ed. [Internet]. Barcelona: Masson, S.A. 1997. [Consultado el 30 de junio del 2010]. p. 295-301. Disponible en: URL: <http://www.scribd.com/doc/22477742/Anestésicos-Locales>.
- Vinyes D. La procaína. [Monografía en internet]. 2006 Aug; [Consultado el 15 de septiembre 2010]. Disponible en: URL: http://www.terapianeural.com/index.php?option=com_content&view=article&id=149:la-procaína&catid=13:informacion-basica.
- Jaramillo J. Anestesia regional. Generalidades, farmacología de los anestésicos locales. [Internet]. Bogotá [Consultado el 7 de octubre del 2010]. Disponible en: URL: <http://www.anestesiaweb2.com/archivos/alocales.pdf>
- Becker DE, Reed KL. Essentials of Local anesthetic pharmacology. Anesth Prog. 2006 Sep;53(3):98-109.
- Borgeat A, Aguirre J. Update on local anesthetics. Curr Opin Anaesthesiol. 2010 Aug;23(4):466-71.
- Benne J. Intravenous Procaine (2%) in the treatment of constipation and aphthous stomatitis. M.B. Can Med Assoc J. 1954 Jan;70(1):54-6.
- Arango Hurtado J. Anestésicos locales para el tratamiento del asma bronquial y patologías afines. [Monografía en internet]. 2003 Feb. [consultado el 10 de diciembre de 2010]. Disponible en: URL: <http://www.monografias.com/trabajos12/asmauno/asmauno.shtml>.
- Bennee J. Scleroderma treated with 2% procaine intravenously. Can Med Assoc J. 1954 Jan;70(1):71.
- Shane S.J. Fibrositic Headache. Can Med Assoc J. 1951 Oct;65(4):339-41.
- Benson B.E., Carson R.E., Kiesewetter D.O., Herscovitch P, Eckelman W.C. Post RM, Ketter TA. A Potential Cholinergic Mechanism of Procaine's Limbic Activation. Neuropsychopharmacology. 2004 Jul;29(7):1239-50.
- Adinoff B., Devuos M., Best S.E., Alexander D., Payne J.K. Williams M. Dose-response measures of rCBF and subjective changes following procaine in healthy female volunteers. Psychiatry Res. 2002 Jul 1;114(3):123-35.
- Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-metil-D-aspartate (NMDA) receptors. Br J Pharmacol. 2003 Mar;138(5):876-82.
- Szyf M. The DNA Methylation Machinery as a Therapeutic Target. Curr Drug Targets. 2000 Jul;1(1):101-18.
- Brueckner B, Kuck D, Lyko F. DNA methyltransferase inhibitors for cancer therapy. Cancer J. 2007 Jan-Feb;13(1):17-22.
- Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin? J. Pineal Res. 2008 Jan;44:41-4.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology 2006 Oct;105:660-4.
- Tada M, Imazeki f, Fukai K, Sakamoto A, Arai M, Rintarou M, Tokuhisa T y Yokosuka O. Procaine inhibits the proliferation and methylation in human hepatoma cells. Hepatol Int. 2007 Sept;1(3):355-64.

39. Gao Z, Xu Z, Hung MS, Lin YC, Wang T, Gong M, et al. Procaine and procainamide inhibit the Wnt canonical pathway by promoter demethylation of WIF-1 in lung cancer cells. *Oncol Rep.* 2009 Dec;22(6):1479-84.
40. Zhou H, Xu M, Luo G. Effects of procaine on human nasopharyngeal carcinoma cell strain CNE-2Z. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing WaiKeZaZhi.* 2007 Dec;21(24):1118-21.
41. Viale M, Minetti S, Ottone M, Lerza R, Parodi B, Pannacciulli I. Preclinical in vitro evaluation of hematotoxicity of the cisplatin-procaine complex DPR. *Anti-Cancer Drugs.* 2003 Feb;14(2):163-6.
42. Chlebowski RT, Block JB, Cundiff D, Dietrich MF. Doxorubicin cytotoxicity enhanced by local anesthetics in a human melanoma cell line. *Cancer Treat Rep.* 1982 Jan;66(1):121-5.
43. Mizuno S, Ishida A. Selective enhancement of the cytotoxicity of the bleomycin derivative, peplomycin, by local anesthetics alone and combined with hyperthermia. *Cancer Res.* 1982 Nov;42(11):4726-9.
44. Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 Jan;5(1):37-50.
45. Hemmings HC, Greengard P. Positively active: How Local Anesthetics Work. *Anesthesiology* 2010 Jul;113(1):250-2.
46. Adler E. *Terapia neurofocal dental.* 3 edición [Internet] 1983. [Consultado el 23 de octubre de 2010]. Disponible en: URL: http://www.terapianeural.com/images/stories/pdf/DrAdler_Odontologia_Neurofocal.pdf.
47. Dosch P. The Russian School: Pavlov, Speransky, Vishnevski, Bykov. *Manual of Neural Therapy according to Huneke (regulating Therapy with Local Anesthetics).* 1ª English Edition (11th German). Karl F Haug Publishers, Heidelberg, Germany. 1984:40-6.
48. Dosch P. *Manual of Neural Therapy according to Huneke (regulating Therapy with Local Anesthetics).* 1ª English Edition (11th German). Karl F Haug Publishers, Heidelberg, Germany. 1984.
49. Speransky AD. *Bases para una nueva teoría de la medicina.* Editorial Psique. Buenos Aires, Argentina. 1954.
50. Barop H. *Atlas de terapia neural.* 1a ed. Editorial Hippokrates Verlag Stuttgart. 2003:17-8.
51. Payán JC. *Terapia Neural y Sistema Nervioso.* [Monografía en internet]. [Consultado el 17 de septiembre de 2010]. Disponible en: URL: <http://www.oocities.com/tneural/tnsn.pdf>.
52. Mattar G. *La medicina psicosomática y la teoría de Hammer.* [Internet] 2007 Apr. [Consultado el 20 de octubre 2010]. Disponible en URL: <http://bitacoramedica.com/weblog/2007/04/teoria-de-hammer-sobre-el-cancer/>.
53. Issels J. *Integrative immunotherapy for cancer.* [Consultado el 2 de octubre 2010]. Disponible en: URL: <http://www.issels.com/TreatmentSummary.aspx>.
54. Kidd R F. *Neural therapy, applied neurophysiology and other topics.* Custon Printers of Renfrew ltd. Canada. 2005:138-9.