

## Reporte de caso

# Resolución del Dolor Ocular Neuropático con inyecciones peri-oculares de Ozono Medicinal y Procaína: Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica

Ivette Alfonzo Alberti

Médico Oftalmólogo (UCV). Medicina Estética (UIME). Profesor Asociado en Ozonoterapia, Universidad Nororiental Privada "Gran Mariscal de Ayacucho. Caracas, Venezuela.

### Palabras clave

*dolor ocular  
neuropático,  
ozonoterapia  
médica,  
fotoalodinia,  
hiperalgesia,  
ojo seco*

### Resumen

**Introducción y Objetivos:** En los últimos años viene ocurriendo una transformación conceptual en el campo de la oftalmología, con el surgimiento del concepto de Dolor Ocular Neuropático, prácticamente desconocido para la comunidad médica. Es por esto que las terapias óptimas para esta dolencia continúan en estudio. El dolor ocular al igual que en el resto del cuerpo puede ser de tipo Nociceptivo o Neuropático. El Dolor Ocular Crónico Neuropático puede comprometer de forma importante la calidad de vida de estos pacientes. Se ha descubierto que ciertos casos de Ojo Seco se asocian a Dolor Ocular Neuropático. Las terapias convencionales para la Enfermedad de Ojo Seco no proveen alivio en todos los pacientes con Dolor Ocular Neuropático, especialmente aquellos con síntomas de hiperalgesia y fotoalodinia. Por lo tanto, urge contar con nuevas herramientas terapéuticas, efectivas para esta entidad. En este estudio se reporta el caso de una paciente femenina de 29 años de edad, con resolución completa de la sintomatología de Ojo Seco, diagnosticada con Dolor Ocular Neuropático, de más de 6 meses de evolución, refractaria a los tratamientos convencionales, tratada con inyecciones peri-oculares de Ozono Medicinal, vía subcutánea y Procaína.

**Conclusiones:** La Ozonoterapia y la Procaína, vía subcutánea, son de fácil aplicación por el oftalmólogo, efectivas y sin efectos secundarios, por lo que podrían aumentar el arsenal terapéutico para casos de Dolor Ocular Neuropático, que no responden a los tratamientos convencionales, abriéndose un campo de investigación en esta área...

---

## Keywords

neuropathic ocular pain,  
medical ozone therapy,  
photoalodinia,  
hyperalgesia,  
dry eye.

---

## Abstract

**Introduction and Objectives:** *In recent years, the ophthalmology field has experienced a concept transformation with the arising of Neuropathic Ocular Pain, practically unknown to the medical community. The optimal therapies for this disease are still under study. The Ocular Pain, such as the rest of the body, can be of the Nociceptive or Neuropathic type. Chronic Neuropathic Ocular Pain can significantly compromise these patient's quality of life. It has been discovered that certain cases of Dry Eye are associated with Neuropathic Ocular Pain. Conventional therapies for Dry Eye Disease, do not provide relief in all patients with Neuropathic Ocular Pain, especially those with symptoms of hyperalgesia and photoalodinia. Therefore, it is urgent to have new therapeutic tools, effective for this entity. In this study we present a case of a 29-year-old female patient, diagnosed with Neuropathic Ocular Pain, showing complete resolution of Dry Eye symptoms with over than 6 months of evolution, refractory to conventional treatments, treated with periocular injections of Medicinal Ozone, subcutaneously and Procaine.*

**Conclusions:** *Ozone Therapy and Procaine, subcutaneously, are easy to apply by the ophthalmologist, effective and without side effects, so the therapeutic options for Neuropathic Ocular Pain cases can be increased, when not responding to conventional treatments, opening an interesting field of research in this area.*

### Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Alfonzo Alberti, Ivette M. (2019). Resolución del Dolor Ocular Neuropático con inyecciones peri-oculares de Ozono Medicinal y Procaína: Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 9, nº 1, pp 185-197

## Introducción

En esta última década, se ha descubierto que ciertos casos de Ojo Seco se asocian a un Dolor Ocular Neuropático (DON), siendo una entidad ampliamente desconocida para la comunidad médica y científica, aún más para el oftalmólogo, por lo que, tanto el diagnóstico como las opciones terapéuticas óptimas aún están en estudio.

Según la *International Association for the Study of Pain* (IASP, 1994), el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño.

El dolor ocular, al igual que en el resto del cuerpo, puede ser de tipo Nociceptivo o Neuropático (Belmonte, Acosta, Merayo-Lloves y Gallar, 2015). Este último, crónico, a menudo refractario a tratamiento, causa un sin número de incapacidades y compromiso en la calidad de vida de estos pacientes. Su prevalencia es desconocida.

El ojo seco es una enfermedad multifactorial común, actualmente diagnosticada por una combinación de síntomas y signos. Su presentación clínica tiene muchas similitudes con el Dolor Neuropático (DN) fuera del ojo. Cuando existen síntomas de Ojo Seco, pero no se observan signos clínicos en la evaluación oftalmológica se habla Dolor Ocular Neuropático (DON) (Galor *et al.*, 2018). La prevalencia de la Enfermedad del Ojo Seco, con y sin síntomas, oscila entre el 5 y el 50%, según diversos estudios (Stapleton *et al.*, 2017).

Jones *et al.* (2017) en un consenso internacional propone que las terapias convencionales para la Enfermedad de Ojo Seco son: lágrimas artificiales, anti-inflamatorios, oclusión de puntos lagrimales, higiene palpebral y antibióticos. Lamentablemente estas no proveen alivio en todos los pacientes con síntomas de Ojo Seco (especialmente en casos de hiperalgesia y fotoalodinia); más aún cuando no se observan signos clínicos a la exploración oftalmológica, a pesar de la optimización de la superficie ocular.

Para los casos de DON se han usado diversas estrategias terapéuticas. Aunque existe cierta comprensión de la patogenia y manejo del DN en el contexto de la lesión del nervio periférico en otros lugares del cuerpo, poco se sabe en caso de lesión de los nervios o nociceptores corneales. Es por esto, que las principales propuestas de tratamiento que han surgido hasta la fecha, son las opciones ya utilizadas para el DN en otras partes del cuerpo.

Para el manejo del DON, se ha utilizado el tratamiento farmacológico y no farmacológico. El primero abarca el uso de anti-convulsivantes, antidepresivos tricíclicos, opioides y AINES (Belmonte *et al.*, 2017). El tratamiento no farmacológico incluye terapias de estimulación, como la Neuro-estimulación eléctrica, Transmagnética y de Estimulación Periférica (Sivanesan, *et al.* 2018; Lozano-Soto *et al.*, 2018), inyecciones con Toxina Botulínica (Diel *et al.*, 2017; Diel *et al.*, 2018), terapia tópica con lágrimas de Suero Autólogo (Semeraro *et al.*, 2014; Aggarwal *et al.*, 2015) y bloqueos nerviosos con anestésicos locales (Sinofsky, Sharma y Wright, 2016) o combinación de anestésicos locales con esteroides (Duerr *et al.*, 2019). Adicionalmente, se propone una dieta rica en antioxidantes, acupuntura y terapias psicológicas, aunque no hay suficientes investigaciones para ninguna de estas terapias, que demuestren gran efectividad (Belmonte *et al.*, 2017) y/o ausencia de efectos colaterales, en casos de DON.

Es conocido que el dolor asociado a la superficie ocular es mediado por neuronas del Complejo del Nervio Trigémino. Se propone como responsable del DON un proceso de Neuroinflamación en dicho complejo, presentándose un desequilibrio del Sistema Nervioso Autónomo y Somato-Sensorial, debido a lesión o enfermedad de esta vía neural (Belmonte *et al.*, 2017). Estudios tanto en animales como en humanos, muestran que el DN se ha asociado con un estado pro-inflamatorio, con desequilibrio entre las citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (Belmonte *et al.*, 2017; Hung, Lim y Doshi, 2017).

Los estudios de la Ozonoterapia en la esfera ocular han sido dirigidos principalmente hacia el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad, utilizando la vía sistémica, con resultados favorables (Borelli y Bocci, 2013). Estudios realizados en Rusia proponen el uso de la Ozonoterapia en numerosas enfermedades oculares (Shwartz *et al.*, 2011:203-221). Existen pocos casos reportados, tanto en animales como humanos, según la literatura revisada, acerca de la Ozonoterapia y afecciones oftalmológicas de superficie ocular, aunque todos con resultados alentadores (Spadea *et al.*, 2018). Sin embargo, no hay estudios según nuestro conocimiento, que hayan examinado la utilidad de la Ozonoterapia en el DON.

En la actualidad, urge contar con nuevas herramientas para el tratamiento de DON resistente a tratamiento convencional, para ofrecer opciones efectivas, de fácil aplicación y sin efectos secundarios, que mejoren la calidad de vida de los pacientes afectados con esta dolencia.

El objetivo de este reporte de caso es presentar el manejo de una paciente con síntomas de Ojo Seco y diagnóstico de DON, utilizando las inyecciones peri-oculares de Ozono Medicinal y Procaína. Discutimos los posibles mecanismos, con revisión bibliográfica, que pudieron contribuir a la resolución exitosa de la sintomatología.

## Presentación del caso

Paciente femenino de 29 años, procedente del Estado Carabobo, Venezuela, quien refiere fotoalodinia, sequedad ocular, sensación de arenilla, dolor quemante, ardor, visión borrosa y lagrimeo en ambos ojos, de 6 meses de evolución. La paciente había consultado numerosos médicos oftalmólogos, dentro y fuera de su país de procedencia. Reportó uso no exitoso de numerosos tratamientos, con diferente abordaje, en particular, terapias farmacológicas tópicas por 5 meses. Sólo mantenía para el momento de la consulta el uso de lubricantes oculares sin preservantes. La sensibilidad extrema a la luz (fotoalodinia) provocó que dependiera de gafas oscuras cuando salía de la casa. De hecho, prefería quedarse en casa y evitar la luz extrema, y con el paso de los meses disminuyó sus actividades debido a los síntomas. Reportó compromiso casi permanente para leer, conducir de noche, trabajar con computador y ver televisión. Refirió exacerbación de la sintomatología en zonas con aire acondicionado.

Presentó historia personal de hiper-insulinismo no tratado; alto consumo de carbohidratos y bajo consumo de vegetales y frutas frescas. Las historias familiares y sociales no eran contributorias. Negó las alergias, dolores de cabeza, mareos o síntomas constitucionales. Niega uso de medicamentos vía oral o parenteral. Sin antecedentes de enfermedades crónicas degenerativas o quirúrgicas de importancia.

A la exploración oftalmológica, su agudeza visual sin corrección de 20/20 en ambos ojos. La presión intraocular fue de 10 mmHg para ambos ojos. El examen con lámpara de hendidura no reveló alteraciones, a excepción de una hiperemia y papilas muy leves en conjuntiva tarsal de ambos ojos. La prueba de BUT fue de 12 s. El examen del polo posterior dentro de límites normales. OSDI: 60. El cuestionario OSDI permitió evaluar la repercusión de la sintomatología en su calidad de vida. Para la evaluación del dolor ocular el cuestionario OPAS fue utilizado en la evaluación clínica y seguimiento de la paciente (Qazi *et al.*, 2016). (Ozcara *et al.*, 2007).

Diagnóstico: DON Bilateral.

### Tratamiento

Previo a la aplicación del Ozono Medicinal, la paciente firmó el consentimiento informado aprobado por el comité de ética institucional. Se aplicaron 2 mL de Procaína al 1 % en región peri-ocular, distribuyendo 1 mL en cada lado, con pápulas de 0,1 a 0,2 mL y 0,5 mL en la región supra-orbitaria. Posteriormente, se colocó Ozonoterapia vía subcutánea en la región bipalpebral. Para la aplicación del Ozono Medicinal se utilizó un generador de ozono para uso médico, marca Medozon Compact, tanque de oxígeno medicinal 100 % puro con regulador de flujo CGA 540. Se colocó un volumen de 2 mL de Ozono Medicinal por zona bipalpebral. La concentración de Ozono Medicinal fue de 10 µg/mL, siendo inferiores a las establecidas en la Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia (2015), en lo referente a las aplicaciones de la esfera oftalmológica. No se observaron signos de inflamación, sangramiento o parestesias en el momento de las inyecciones. Sólo se produjo sensación de adormecimiento en región peri-ocular y muy leve enrojecimiento en los puntos de inyección de la Procaína, por espacio de 1 h (Fig.1).

Adicionalmente, se recomendó a la paciente el control metabólico del Hiperinsulinismo, reducir el consumo de carbohidratos simples, aumentar el consumo de vegetales y frutas frescas. Se indicó vitamina C 1 g/día, multivitamínico vía oral, con inicio a las 72 horas posterior a la inyección de Ozono Medicinal. La paciente reportó reducción leve del consumo de carbohidratos. No acudió a control médico para el Hiperinsulinismo.

La paciente fue evaluada a los 15 días reportando, según cuestionario OPAS, mejoría del dolor ocular y del lagrimeo en un 90%. Persistía sólo leve sensación de arenilla, enrojecimiento y ardor en ambos ojos, con un 60% de mejoría. Niega foto-alodinia. Se colocó segunda sesión de iguales características, con mejoría de la sintomatología en un 100% al segundo control. No se observaron efectos secundarios o colaterales.

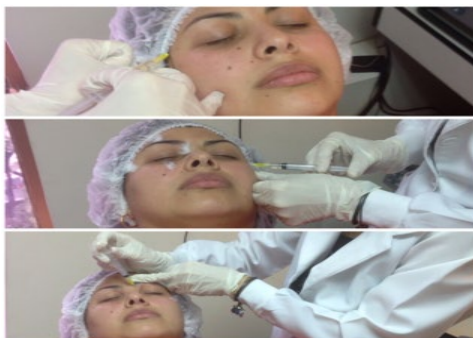


Fig.1: Aplicación de inyecciones peri-oculares de Ozono Medicinal previa aplicación de Procaína.

## Discusión

En este estudio se hizo el diagnóstico en la paciente de DON Bilateral, basados en la sintomatología y la falta de hallazgos al examen oftalmológico. No existen pruebas Gold estándar para el diagnóstico del DON. Realizando un buen interrogatorio, así como una exploración oftalmológica completa, podemos llegar a sospechar la posibilidad de un componente Neuropático en el Dolor Ocular persistente, una vez descartadas las alteraciones de la superficie ocular que pudieran producir la sintomatología. Dentro de los descriptores de DON se encuentra el dolor quemante o ardor, la sensibilidad dolorosa a la luz (fotoalodinia), sensibilidad dolorosa al tacto leve, viento y/o aire acondicionado (hiperalgesia), aparición espontánea, curso crónico y falta de respuesta a las terapias convencionales para la superficie ocular. Se observó además, una falta de correspondencia entre los síntomas y los signos encontrados al examen oftalmológico, con síntomas que sobrepasan a los signos (Galor *et al.*, 2018; Aggarwal y Galor, 2018).

Se presentó en la paciente hiperinsulinismo no tratado. Se describen en la literatura factores de riesgo, como desequilibrios metabólicos, entre otros, que favorecen alteraciones neurales en el área (Galor *et al.*, 2018; Aggarwal y Galor, 2018), que pudieron contribuir con la aparición del DON.

La paciente no reportó efectos secundarios posteriores a la terapia. Los síntomas que más afectaban a la paciente eran la fotoalodinia, la hiperalgesia al viento/aire acondicionado y el ardor ocular. Estos se resolvieron satisfactoriamente en sólo dos sesiones. En un estudio con modelos en animales mostraron que la neuropatía periférica induce la sobreexpresión de caspasas pro-inflamatorias / pro-apoptóticas en la corteza orbito frontal. El Ozono Medicinal, vía subcutánea, por mecanismos que aún no se conocen, regula la expresión de los genes pro-inflamatorios y que generan apoptosis, los cuales desempeñan un papel fundamental en el inicio y mantenimiento de la alodinia e hiperalgesia (Fuccio *et al.*, 2009).

La Ozonoterapia es un enfoque terapéutico con base científica, sin efectos secundarios. Se proponen varios mecanismos para explicar la eficacia del Ozono Medicinal. Actúa como germicida, inmunomodulador, analgésico, antiinflamatorio, regulador del stress oxidativo y mejora el metabolismo del oxígeno. El Ozono Medicinal puede ser usado en numerosas enfermedades inflamatorias crónicas (Sagai y Bocci, 2011; Schwartz *et al.*, 2011: 39-65; Smith *et al.*, 2017; Braidy *et al.*, 2017; Wang, 2018) y de dolor crónico (Costa *et al.*, 2018; Seyam *et al.*, 2018).

En cuanto al mecanismo de acción de la Ozonoterapia, se considera que genera un estrés oxidativo transitorio, leve-moderado, que inicia una cascada de reacciones dentro del cuerpo. Al reaccionar con ácidos grasos poliinsaturados (LOP) y el agua, el O<sub>3</sub> crea diferentes especies reactivas de oxígeno, principalmente, peróxido de hidrógeno, lipoperóxido, hidroperóxidos, malonildialdehído, ozónidos, entre otros. Estos generan la activación de factores transcripcionales, que producen un aumento de las concentraciones de las enzimas antioxidantes y activación de funciones inmunitarias, tales como la supresión de procesos inflamatorios (Sagai y Bocci, 2011; Smith, Wilson, Gandhi, Vatsia y Khan, 2017; Braidy *et al.*, 2017; Zanardi *et al.*, 2016; Di Mauro *et al.*, 2019).

La terapia con Ozono Medicinal puede ser administrada junto a medicamentos aprobados en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias crónicas (Bocci *et al.*, 2015). Estudios en humanos (Hu *et al.*, 2018; Magalhaes *et al.*, 2013) y en animales (Lijuan *et al.*, 2017) proponen su uso en el DN de otras partes del cuerpo. Se ha utilizado en casos de cefalea refractaria a tratamiento, donde disminuyó los episodios de dolor de cabeza y la severidad del dolor durante un período prolongado (Clavo *et al.*, 2013; Appuzzo y Ferraza, 2016).

En el caso tratado se preparó a la paciente para la Ozonoterapia con Procaína al 1%. Estudios en animales (Li *et al.*, 2016) y en humanos han mostrado que los anestésicos locales, como la procaína, tienen efectos antiinflamatorios, mejorando la función neural, por lo que ha sido utilizado en casos de dolor crónico refractario a tratamiento en otras partes del cuerpo (Egli *et al.*, 2015; Cassuto *et al.*, 2006; Fischer *et al.*, 2015; Atalay *et al.*, 2013; Yavuz *et al.*, 2016). La procaína tiene la capacidad de re-polarizar la membrana de la célula nerviosa, restaurando su función (Dosch y Dosch, 2007). Es posible que la procaína pudiera actuar de forma coadyuvante al Ozono Medicinal en la mejoría de los síntomas del DON. Se sugieren nuevos estudios casos-contróles que puedan evaluar el uso del ozono medicinal y la procaína, en pacientes con DON.

Es interesante considerar que luego de revisar las publicaciones científicas existentes, en inglés y en español, sobre la aplicación vía subcutánea de ozono medicinal y/o procaína, en el DON, que incluyeron el banco de datos de la Biblioteca Mundial de Ozonoterapia (Martinez-Sanchez, 2016) del Comité Científico Internacional de Ozonoterapia (ISCO3), no se encontró ningún informe que tratara sobre dicho tema, por lo que se puede decir que la presente investigación resulta un aporte inicial a la literatura especializada en este campo de la medicina.



## Conclusiones

En esta última década, se ha descubierto que ciertos casos de Enfermedad de Ojo Seco se asocian a Dolor Ocular Crónico Neuropático, siendo una entidad ampliamente desconocida para la comunidad médica y científica, por lo que es preciso concientizar a ambas de la realidad de estos pacientes.

Este reporte de caso destaca la importancia que pudieran tener las inyecciones peri-oculares de ozono medicinal y procaína, vía subcutánea, en el tratamiento del DON, una condición frecuente pero infra-diagnosticada, que puede comprometer la calidad de vida de muchas personas que lo padecen. El conocimiento de la clínica y su manejo por parte del médico, en primer lugar sería de gran ayuda para la población.

La modalidad de inyecciones peri oculares, vía subcutánea del ozono medicinal combinada con procaína, de fácil aplicación para el oftalmólogo, produjo resolución exitosa de la sintomatología, sin efectos adversos o tóxicos. Esto contrasta a los clásicos medicamentos anti-inflamatorios, ansiolíticos, antidepresivos, opioides, generalmente usados en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad, la mayoría de las veces sin ningún resultado.

Otro aspecto importante en este reporte está representado por la mejoría en la calidad de vida de esta paciente, con apenas dos sesiones de tratamiento.

El beneficio de este abordaje se basa en su bajo riesgo, seguro, de fácil aplicación para el oftalmólogo y con efectos colaterales mínimos o inexistentes. Por otro lado, evitamos el uso de esteroides, a los cuales se le describen efectos indeseables que incluyen cambios en la pigmentación de la piel, atrofia grasa y necrosis. Adicionalmente, podemos utilizarlo en pacientes con antecedentes de herpes virus, sin el riesgo de reactivación y que consuman antiagregante plaquetarios, ya que son inyecciones subcutáneas.

Los pacientes con evidencia clínica de DON que no responden a medidas más conservadoras, podrían ser candidatos apropiados para esta terapia.

Se justifican estudios clínicos futuros, que permitan estudiar a profundidad el uso de inyecciones peri-oculares de ozono medicinal y procaína, vía subcutánea, en el DON, elaborar pautas precisas de tratamiento, concentraciones, determinación de la permanencia en los beneficios producidos, así como la estandarización en los métodos de mediciones y análisis. Es por lo que se abre un gran campo de investigación en esta área.

### **Conflicto de intereses**

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### **Financiamiento**

El autor no recibió patrocinio para llevar a cabo este artículo.

### **Confidencialidad de los datos**

El autor declara que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

### **Derecho a la privacidad y consentimiento informado**

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Aggarwal, S., Kheirkhah, A., Cavalcanti, B. M., Cruzat, A., Colon, C., Brown, E., Borsook, D., Prüss, H.,...Hamrah, P. (2015). Autologous Serum Tears for Treatment of Photoallodynia in Patients with Corneal Neuropathy: Efficacy and Evaluation with In Vivo Confocal Microscopy. *The Ocular Surface*, 13(3), 250-62
2. Aggarwal, S., & Galor, A. (2018). What's new in dry eye disease diagnosis? Current advances and challenges. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1952. doi:10.12688/f1000research.16468.1
3. Apuzzo D, Ferrazza P (2016) Case Reports On Patients with Migraine Responding to Ozone Therapy. *J Pain Relief* 5:252. doi:10.4172/2167-0846.1000252
4. Atalay, N. S., Sahin, F., Atalay, A., & Akkaya, N. (2013). Comparison of efficacy of neural therapy and physical therapy in chronic low back pain. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines: AJTCAM*, 10(3), 431-5.
5. Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Lloves J, Gallar J. (2015). [What Causes Eye Pain?](#) *Curr Ophthalmol Rep*. 2015; 3(2):111-121. PubMed PMID: 26000205; PubMed Central PMCID: PMC4432221.
6. Belmonte, C., Nichols, J. J., Cox, S. M., Brock, J. A., Begley, C. G., Bereiter, D. A., Dartt, D. A., Galor, A., Hamrah, P., Ivanusic, J. J., Jacobs, D. S., McNamara, N. A., Rosenblatt, M. I., Stapleton, F.,...Wolffsohn, J. S. (2017). TFOS DEWS II pain and sensation report. *The ocular surface*, 15(3), 404-437.
7. Borrelli E, Bocci V. (2013) [Visual improvement following ozonotherapy in dry age related macular degeneration; a review](#). *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2013 Summer; 2(2):47-51. Review. PubMed PMID: 24600642; PubMed Central PMCID: PMC3939750
8. Braidy N, Izadi M, Sureda A, Jonaidi-Jafari N, Banki A, Nabavi SF, Nabavi SM. (2018). [Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain](#). *J Cell Physiol*. 2018 Apr; 233(4):2705-2714. doi: 10.1002/jcp.26044. Epub 2017 Jul 11. Review. PubMed PMID: 28594115.
9. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic. (2006). M. [Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications](#). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Mar; 50(3):265-82. Review. PubMed PMID: 1648045
10. Clavo B, Santana-Rodriguez N, Gutierrez D, Lopez J, Suarez G, Lopez L, Robaina F, Bocci V. (2013). [Long-Term Improvement in Refractory Headache Following Ozone Therapy](#). *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 19:5, 453-458
11. Costa T, Linhares D, Ribeiro da Silva M, Neves N. (2018). [Ozone therapy for low back pain. A systematic review](#). *Acta Reumatol Port*. 2018 Jul-Sep; 43(3):172-181. PubMed PMID: 30414366.
12. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Madrid. España: The International Scientific Committee of Ozone Therapy 2015.
13. Di Mauro, R., Cantarella, G., Bernardini, R., Di Rosa, M., Barbagallo, I., Distefano, A.,... Li Volti, G. (2019). The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 634. doi:10.3390/ijms20030634
14. Diel, R. J., Kroeger, Z. A., Levitt, R. C., Sarantopoulos, C., Sered, H., Martinez-Barrizonte, J., & Galor, A. (2017). Botulinum Toxin A for the Treatment of Photophobia and Dry Eye. *Ophthalmology*, 125(1), 139-140
15. Diel RJ, Hwang J, Kroeger ZA, et al. (2018). Photophobia and sensations of dryness in patients with migraine occur independent of baseline tear volume and improve following botulinum toxin A injections. *British Journal of Ophthalmology* Published Online First: 29 September 2018. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312649
16. Dosch P, Dosch MP. *Manual of Neural Therapy According to Huneke*. New York, NY: Thieme; 2007

17. Duerr ER, Chang A, Venkateswaran N, Goldhardt R, Levitt RC, Gregori NZ, Sarantopoulos CD, Galor A. (2019). [Resolution of pain with periocular injections in a patient with a 7-year history of chronic ocular pain](#). Am J Ophthalmol Case Rep. 2019 Feb 12;14:35-38. doi: 10.1016/j.ajoc.2019.02.001. eCollection 2019 Jun. PubMed PMID: 30815622; PubMed Central PMCID: PMC6378870.
18. Egli, S., Pfister, M., Ludin, S. M., Puente de la Vega, K., Busato, A., & Fischer, L. (2015). Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. BMC complementary and alternative medicine, 15, 200. doi:10.1186/s12906-015-0735-z
19. Fischer, L., Ludin, S. M., Puente de la Vega, K., & Sturzenegger, M. (2015). Neuralgia of the glossopharyngeal nerve in a patient with posttonsillectomy scarring: recovery after local infiltration of procaine-case report and pathophysiologic discussion. Case reports in neurological medicine, 2015, 560546.
20. Fuccio C, Luongo C, Capodanno P, Giordano C, Scafuro MA, Siniscalco D, Lettieri B, Rossi F, Maione S, Berrino L. (2009). [A single subcutaneous injection of ozone prevents allodynia and decreases the over-expression of pro-inflammatory caspases in the orbito-frontal cortex of neuropathic mice](#). Eur J Pharmacol. 2009 Jan 28; 603(1-3):42-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.11.060. Epub 2008 Dec 6. PubMed PMID: 19100257
21. Galor, A., Moein, H. R., Lee, C., Rodriguez, A., Felix, E., Sarantopoulos, K. D., & Levitt, R. C. (2018). Neuropathic pain and dry eye. Ocular Surface, 16(1), 31-44. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.10.001>
22. Hu, B., Zheng, J., Liu, Q., Yang, Y., & Zhang, Y. (2018). The effect and safety of ozone autohemotherapy combined with pharmacological therapy in postherpetic neuralgia. Journal of pain research, 11, 1637-1643. doi:10.2147/JPR.S154154
23. Hung, A. L., Lim, M., & Doshi, T. L. (2017). Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. Scandinavian journal of pain, 17, 287-293.
24. IASP, 1994. Part III: (pp 209-214). Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, ISAP Press, Seattle, 1994. <http://www.iasp-pain.org>.
25. Jones L, Downie LE, Korb D, Benitez-Del-Castillo JM, Dana R, Deng SX, Dong PN, Geerling G, Hida RY, Liu Y, Seo KY, Tauber J, Wakamatsu TH, Xu J, Wolffsohn JS, Craig JP. (2017). [TFOS DEWS II Management and Therapy Report](#). Ocul Surf. 2017 Jul; 15(3):575-628. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.006. Epub 2017 Jul 20. Review. PubMed PMID: 28736343
26. Li, D., Yan, Y., Yu, L., & Duan, Y. (2016). Procaine Attenuates Pain Behaviors of Neuropathic Pain Model Rats Possibly via Inhibiting JAK2/STAT3. Biomolecules & therapeutics, 24(5), 489-94.
27. Lijuan Lu, Cailong Pan, Lu Chen, Liang Hu, Chaoyu Wang, Yuan Han, Yanjing Yang, Zhixiang Cheng, Wen-Tao Liu. (2017). AMPK activation by peri-sciatic nerve administration of ozone attenuates CCI-induced neuropathic pain in rats, Journal of Molecular Cell Biology, Volume 9, Issue 2, 1 April 2017, Pages 132–143, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw043>
28. Lozano-Soto, E., Soto-León, V., Sabbarese, S., Ruiz-Alvarez, L., Sanchez-del-Rio, M., Aguilar, J.,... Oliviero, A. (2018). Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) of the visual cortex decreases experimental photophobia. Cephalalgia, 38(8), 1493–1497. <https://doi.org/10.1177/0333102417736899>
29. Magalhães, F. N., Soares, S. C., Torres, J. M., Ungaretti, A., Cacciaccaro, M. F., Teixeira, M. J., & Fonoff, E. T. (2013). Effects of ozone applied by spinal endoscopy in patients with chronic pain related to failed back surgery syndrome: a pilot study. Neuropsychiatric disease and treatment, 9, 1759-66.
30. Martínez-Sánchez, G. Biblioteca mundial de ozonoterapia, una herramienta para la investigación. Revista Española de Ozonoterapia. Vol.4, No. 1, pp 73- 77, 2016.
31. Ozcura F, Aydin S, Helvaci MR. (2007). [Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome](#). Ocul Immunol Inflamm. 2007 Sep-Oct;15(5):389-93. doi: 10.1080/09273940701486803. PubMed PMID: 17972223

32. Qazi, Y., Hurwitz, S., Khan, S., Jurkunas, U. V., Dana, R., & Hamrah, P. (2016). Validity and Reliability of a Novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in Quantifying and Monitoring Corneal and Ocular Surface Pain. *Ophthalmology*, 123(7), 1458-68.
33. Sagai, M., & Bocci, V. (2011). Mechanisms of Action Involved in Ozone Therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? *Medical gas research*, 1, 29. doi:10.1186/2045-9912-1-29
34. Schwartz Adriana et al., "Guía para el uso médico del ozono – Fundamentos terapéuticos e indicaciones", AEPROMO, 2011.
35. Semeraro, F., Forbice, E., Braga, O., Bova, A., Di Salvatore, A., & Azzolini, C. (2014). Evaluation of the efficacy of 50% autologous serum eye drops in different ocular surface pathologies. *BioMed research international*, 2014, 826970.
36. Seyam O, Smith NL, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Khan SA. (2018). [Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders](#). *Med Gas Res*. 2018 Sep 25; 8(3):103-110. doi: 10.4103/2045-9912.241075. eCollection 2018 Jul-Sep. Review. PubMed PMID: 30319765; PubMed Central PMCID: PMC6178642
37. Sinofsky, A., Sharma, T. and Wright, T. (2016), Stellate Ganglion Block for Debilitating Photophobia Secondary to Trigeminal, Postherpetic Neuralgia. *Pain Pract*, 16: E99-E102. doi:[10.1111/papr.12471](#)
38. Sivanesan, E., Levitt, R. C., Sarantopoulos, C. D., Patin, D. and Galor, A. (2018), Noninvasive Electrical Stimulation for the Treatment of Chronic Ocular Pain and Photophobia. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 21: 727-734. doi:[10.1111/ner.12742](#)
39. Smith, N. L., Wilson, A. L., Gandhi, J., Vatsia, S., & Khan, S. A. (2017). Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Medical gas research*, 7(3), 212-219. doi:10.4103/2045-9912.215752
40. Spadea, L., Tonti, E., Spaterna, A., & Marchegiani, A. (2018). Use of Ozone-Based Eye Drops: A Series of Cases in Veterinary and Human Spontaneous Ocular Pathologies. *Case reports in ophthalmology*, 9(2), 287-298. doi:10.1159/00048884
41. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. (2017). [TFOS DEWS II Epidemiology Report](#). *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15(3):334-365. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.003. Epub 2017 Jul 20. Review. PubMed PMID: 28736337.
42. Velio Bocci, Iacopo Zanardia, Giuseppe Valacchi, Emma Borrelli and Valter Travagli. (2015). "Validity of Oxygen-Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases", *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets* (2015) 15: 127. <https://doi.org/10.2174/1871529X1502151209114642>
43. Wang X. (2018). [Emerging roles of ozone in skin diseases](#). *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2018 Feb 28; 43(2):114-123. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002. Review. PubMed PMID: 29559592
44. Yavuz, F., Kelle, B., & Balaban, B. (2016). The Effectiveness of Neural Therapy in Patients with Bell's Palsy. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)*, 15(3), 40-3.
45. Zanardi I, Borrelli E, Valacchi G, Travagli V, Bocci V. (2016). [Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity](#). *Curr Med Chem*. 2016; 23(4):304-14. Review. PubMed PMID: 26687830