

Revisión Bibliográfica

Ozonoterapia en el Tratamiento del Ojo Ciego Doloroso. Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica

Ivette Alfonso Alberti

Profesor Asociado en Ozonoterapia, Universidad Nororiental Privada "Gran Mariscal de Ayacucho y Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Palabras clave

ojo ciego doloroso,
ozonoterapia,
dolor ocular
neuropático,
dolor ocular crónico,
ptisis bulbi,
dolor ocular
persistente,
terapia de dolor

Resumen

Introducción: Actualmente no existen protocolos para el tratamiento del dolor persistente en el Ojo Ciego Doloroso. Desde hace años se utilizan diferentes estrategias, como terapia tópica, AINES, inyecciones retrobulbares y el bloqueo del ganglio estrellado. Estas no siempre son efectivas ni exentas de complicaciones. La enucleación o evisceración del ojo ha sido el tratamiento definitivo del dolor en pacientes con Ojo Ciego Doloroso. Pero esta opción quirúrgica representa un shock emocional para la mayoría de los pacientes. Por otro lado, muchos de estos ojos pueden estar estéticamente aceptables o no ser candidatos para la cirugía. Por lo tanto, urge contar con nuevas herramientas terapéuticas efectivas para esta entidad, ya que el tratamiento del dolor representa un gran desafío para la mayor parte de los oftalmólogos en el mundo. Reporte de Caso: Paciente femenina de 60 años de edad con diagnóstico de ojo ciego doloroso, de 3 meses de evolución, de intensidad moderada a severa, refractaria a diferentes tratamientos y que imposibilitaba su sueño y actividades diarias. Se le administraron 4 sesiones de ozonoterapia (15µg/mL por vía subconjuntival y/o subcutánea) con resolución del dolor y mejoría de la sintomatología. Conclusiones: El Ojo Ciego Doloroso puede ser una condición muy debilitante. La Ozonoterapia podría ser considerada como una opción de tratamiento, cuando el manejo médico convencional ha fracasado. Es una herramienta de fácil aplicación para el oftalmólogo, efectiva y sin efectos secundarios, por lo que se abre un nuevo campo de investigación en el área.

.
.
...

Keywords

*painful blind eye,
medical ozone
therapy,
neuropathic ocular
pain,
chronic ocular pain,
phthisis bulbi,
persistent eye pain,
pain therapy*

Abstract

Introduction: Currently there are no protocol treatments for persistent pain in Painful Blind Eye. Different strategies have been used for years such as topical therapy, NSAIDs, retro-bulbar injections and stellate ganglion block. These are not always effective or uncomplicated. Enucleation or eye evisceration has been the definitive pain treatment in patients with Painful Blind Eye. But this surgical option represents an emotional shock for most patients. On the other hand, many of these eyes may be aesthetically acceptable or may not be candidates for surgery. Therefore, it is urgent to have new effective therapeutic tools for this entity since pain treatment represents a great challenge for most ophthalmologists worldwide. Case Report: 60-year-old female patient with painful blind eye diagnosis, for the last 3 months, reporting moderate to severe intensity, refractory to different treatments and compromising her sleep and daily activities. She was treated with 4 ozone-therapy sessions (15 µg / mL subconjunctival and / or subcutaneously) showing pain resolution and symptoms improvement. Conclusions: The Painful Blind Eye can be a very debilitating condition. Ozone-therapy could be considered as a treatment option when conventional medical management has failed. It is an easy application tool for the ophthalmologist, effective and with no side effects, which opens up a new field of research in the area.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Alfonzo Alberti, Ivette (2021). Ozonoterapia en el Tratamiento del Ojo Ciego Doloroso. Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 11, nº 1, pp 273-286

Introducción

Actualmente, el tratamiento del dolor crónico en un ojo en *Ptisis*, también llamado Ojo Ciego Doloroso, es una frontera desafiante para la mayoría de los oftalmólogos en el mundo. Esta entidad, puede afectar en gran medida la calidad de vida de estos pacientes y su prevalencia es desconocida.

La *Phthisis bulbi* es una entidad que representa una enfermedad ocular en etapa terminal caracterizada por encogimiento, desorganización del ojo, pérdida funcional resultante y en muchas ocasiones acompañada de dolor crónico. Los principales factores etiopatogénicos son la hipotonía, alteración de las barreras hemato-oculares y la inflamación. Las causas comunes incluyen trauma, cirugía, infección, inflamación, malignidad, desprendimiento de retina y lesiones vasculares (Tripathy *et al.*, 2018).

No existen protocolos establecidos para el manejo de los pacientes con Ojo Ciego Doloroso. Desde hace años, generalmente se han utilizado diferentes estrategias para su tratamiento -no siempre efectivas- como la terapia tópica (antibióticos-corticosteroides, drogas hipotensoras oculares y ciclopléjicos), analgésicos vía oral, inyecciones retrobulbares con alcohol (Cok *et al.*, 2011; Bhatia *et al.*, 2018; Idowu *et al.*, 2019) o clorpromazina (Ortiz *et al.*, 2017). Se ha propuesto el bloqueo del ganglio estrellado (Xavier, de Oliveira y Mendes, 2016). Aunque, la enucleación o evisceración del ojo, con la colocación de prótesis oculares, ha sido el tratamiento definitivo del dolor persistente en estos pacientes (Idowu *et al.*, 2019). Pero muchas personas, por diferentes razones, no están de acuerdo con la extracción de su ojo debido al shock emocional que eso representa. Otros pacientes tienen ojos ciegos estéticamente aceptables o son malos candidatos para la cirugía.

A pesar de ser tratamientos recomendados, la aplicación de inyecciones retrobulbares con agentes neurolíticos pueden tener complicaciones. Estudios en animales y humanos reportan inflamación orbitaria posterior a la inyección de alcohol retro-bulbar y clorpromazina (Eftekhari *et al.*, 2016; Bialer *et al.*, 2014), aunque con esta última en menor grado. Se describe también parálisis permanente de los músculos oculares, hemorragia retrobulbar, atrofia del nervio óptico y perforación de globo ocular posterior a inyecciones retrobulbares (Xavier, de Oliveira y Mendes, 2016).

En la actualidad, es importante contar con nuevas herramientas para el tratamiento del Ojo Ciego Doloroso resistente a terapia convencional, especialmente aquellos casos donde la opción quirúrgica no pueda ser considerada.

La ozonoterapia es un enfoque terapéutico utilizado en el manejo del dolor crónico en diferentes partes del cuerpo. Investigaciones en Rusia proponen el uso de la ozonoterapia en diversas enfermedades oculares (Schwartz *et al.*, 2011:203-221), aunque la mayoría de los estudios se refieren al tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (Borrelli *et al.*, 2012; Borelli y Bocci, 2013). Se encuentran reportes de casos con afecciones de la superficie ocular, tanto animales como humanos, tratados con ozonoterapia, con buenos resultados (Spadea *et al.*, 2018). En la literatura se describen dos pacientes con dolor ocular Neuropático manifestado como síntomas de ojo seco (Alfonzo, 2019) y con dolor ocular crónico posterior a desprendimiento de retina (Rivera, 2020) tratados de forma exitosa con ozono medicinal. Estudios en animales proponen que la ozonoterapia sistémica podría ser beneficiosa en el tratamiento de pacientes con uveítis (Kaya *et al.*, 2017) y en casos de daño retinal por isquemia-reperusión (Kal *et al.*, 2017). Sin embargo, no hay estudios según conocimiento del autor, que hayan examinado la utilidad de la ozonoterapia en el Ojo Ciego Doloroso. El objetivo planteado en este estudio fue reportar el caso de una paciente con Pseudofaquia ODI, antecedentes de cirugía filtrante y endoftalmitis en Ojo izquierdo, con diagnóstico de Ojo Ciego Doloroso, tratada con inyecciones subcutáneas y subconjuntivales de ozono medicinal. Se discuten los posibles mecanismos, con revisión bibliográfica, que pudieron contribuir a la resolución de la sintomatología.

Presentación del caso

Paciente femenina de 60 años de edad, con historia de dolor ocular severo de 3 meses de evolución. Refirió que su visión había disminuido progresivamente en el último año. Ocho años atrás se le había realizado cirugía filtrante en el ojo izquierdo (OI) y extracción de catarata más LIO en ambos ojos. Es referida a la Unidad de Dolor Ocular Crónico con diagnósticos de:

1. Ojo Ciego Doloroso Izquierdo.
2. Pseudofaquia en ojos izquierdo y derecho (ODI).
3. Status post cirugía filtrante en OI.
4. Status post Endoftalmitis en OI.

La paciente presentaba dolor ocular izquierdo, de carácter sordo/punzante con irradiación a región hemi-craneal ipsilateral, permanente, de predominio nocturno, de intensidad variable, que calmaba parcialmente con compresas frías y/o AINES, de 3 meses de evolución. En la escala analógica visual para la evaluación del dolor se calificó en 8/10 en el momento de la primera consulta. Se acompañaba de fotofobia dolorosa de leve a moderada intensidad e hiperalgesia severa al tacto suave en región peri-ocular izquierda. El cuadro doloroso interfiere en sus actividades diarias y sueño, desde el inicio de su enfermedad. Había utilizado antibióticos/corticosteroides tópicos, hipotensores oculares y ciclopléjicos, sin presentar mejoría de la sintomatología.

Al examen oftalmológico del ojo izquierdo presentaba: Atrofia del globo ocular (Fig.1), no percepción luminosa y presión intraocular de 2 mmHg. A la biomicroscopía: hiperemia mixta moderada a severa, córnea translúcida con engrosamiento leve difuso, cámara anterior aplanada, sinequias posteriores en tres cuadrantes, vascularización peripupilar y presencia de membrana ciclóptica. Polo posterior no valorable. A la ecografía Modo B reportó: desprendimiento de retina total y *Ptisis bulbi* izquierda. En el ojo derecho se observó LIO en cámara posterior, resto sin alteraciones. La historia médica, social o familiar no aportó elementos adicionales de interés. Presentaba en algunas ocasiones vértigo de 3 meses de evolución.



Figura 1. Se muestra la retracción o atrofia del globo ocular izquierdo.

En vista de la falta de respuesta en la paciente a los tratamientos convencionales y la negativa a la opción quirúrgica, se propuso el protocolo de este estudio clínico al Comité de Ética Institucional (Centro de Cirugía Oftalmológica, CECOF S.C), el cual fue aprobado, en consonancia con lo establecido en la Declaración de Helsinki (2013) emanada por la Asamblea Médica Mundial. Se le explicó a la paciente de forma detallada sobre el tratamiento que iba a recibir, luego de lo cual firmó voluntariamente un consentimiento informado.

Tratamiento

Previa a la administración de ozono medicinal se colocaron 2 mL de procaína al 1 %, distribuyendo 1 mL en cada lado, con pápulas de 0,1 a 0,2 mL en la región periorcular y 0,5 mL en la región supra-orbitaria. Se aplicó ozono vía subcutánea en un volumen de 2 mL por zona bi-palpebral. Posteriormente, previa anestesia tópica, se aplicó 1 mL de ozono medicinal en fondo de saco inferior, tercio externo, vía subconjuntival. Se utilizó un generador de ozono para uso médico, marca Medozon Compact (Herrmann Apparatebau, Alemania) tanque de oxígeno medicinal 100 % puro con regulador de flujo CGA 540. La concentración utilizada fue de 15 µg/mL. No se observaron signos de inflamación, sangramiento o parestesias en el momento de las inyecciones. Sólo se produjo un leve enrojecimiento en los puntos de inyección de la procaína, por espacio de 15 min.

Se colocaron 3 sesiones con intervalos de una semana entre ellas. En el momento de la primera sesión, el dolor ocular bajo de 8/10 a 1/10 en la escala visual analógica para la evaluación del dolor. Al examen oftalmológico se observó una reducción del grado de hiperemia desde la primera sesión de ozono medicinal (Fig. 2 y 3). Persistió la sensibilidad a la luz, pero a un menor grado y sin que produjera dolor. La hiperalgesia al tacto suave desapareció a partir de la segunda sesión. La paciente se mantuvo durante el tratamiento solo con lágrimas artificiales. La cuarta sesión fue colocada 5 semanas después de la tercera sesión, ya que la paciente no podía asistir antes por causa de vivienda lejana. La paciente en su última consulta refirió que persistía la fotofobia, pero con intensidad leve y una sensación del ojo izquierdo no dolorosa, para ella “difícil de describir”. No se reportaron efectos secundarios posteriores a ninguna de las sesiones. Resaltaba que ya podía dormir y realizar sus actividades normales.



Figura 2. Las imágenes muestran el ojo izquierdo de la paciente, en diferentes posiciones de la mirada, antes de la primera sesión de ozonoterapia. Observe la hiperemia mixta moderada-severa en todos los cuadrantes y la córnea translúcida debido al edema corneal.



Figura 3. Se observa la disminución del grado de hiperemia mixta difusa del ojo izquierdo, una semana después de la primera sesión de Ozonoterapia.

Discusión

La paciente con el tratamiento de 4 sesiones de ozono medicinal mediante infiltraciones, presentó mejoría de la hiperalgesia al tacto suave, del dolor ocular permanente a predominio nocturno y de la foto-alodinia, todos síntomas que indican un componente neuropático. Desde un punto de vista neuropatológico el dolor ocular, se clasifica como Nociceptivo o Neuropático. El primero, surge de procesos como la disrupción o inflamación de las estructuras del ojo. El segundo, ocurre cuando hay lesión o enfermedad neural, siendo este de tipo crónico y resistente a los tratamientos convencionales generalmente. Aunque puede también ser de tipo mixto (Belmonte *et al.*, 2015; Moshirfar *et al.*, 2020). En los pacientes con Ojo Ciego Doloroso es posible la combinación del componente Neuropático y Nociceptivo, lo que podría sugerir la presencia de un componente mixto. El dolor asociado a las estructuras oculares y perioculares es mediado por neuronas del Complejo Nuclear del Nervio Trigémino. Cuando existe un componente neuropático en este complejo, se presenta un desequilibrio del Sistema Nervioso Autónomo y Somato-Sensorial, debido a lesión o enfermedad de esta vía (Belmonte *et al.*, 2017).

La paciente refirió que desde el primer día desapareció el dolor hem craneal izquierdo y que posterior a la segunda sesión desapareció el vértigo que estaba presentando. Rosenthal y colaboradores (2015) en una revisión clínica encontraron que el vértigo podía estar presente en algunos pacientes con Dolor Ocular Neuropático, debido a las conexiones que se presentan en los núcleos del trigémino, lo cual explicaría otros síntomas o el dolor referido.

Cuando ocurre un proceso inflamatorio, se habla de una respuesta celular de defensa frente a diversos factores, que rompen la homeostasis de los tejidos. Entre estos factores, uno de los más importantes es el estrés oxidativo. En el proceso inflamatorio se generan citoquinas y quimioquinas, las cuales son proteínas de señalización que viajan en todo el cuerpo para ejercer funciones específicas en la inflamación. Sin embargo, la inflamación sostenida puede ser perjudicial para la integridad tisular. (Rivera *et al.*, 2017). Elementos pro-oxidantes, como lipoperóxidos, proteínas modificadas, el daño en el ADN y la apoptosis, producen degeneración celular y neurodegeneración por daño a macromoléculas (Tangvarasittichai y Tangvarasittichai, 2018).

Investigaciones en animales y en humanos, muestran que el dolor crónico o Neuropático 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). Varias investigaciones plantean que la inflamación y el estrés oxidativo están estrechamente relacionados, siendo implicados en la patogénesis de numerosas enfermedades oculares, así como glaucoma, catarata, desprendimiento de retina, retinopatías isquémicas, ojo seco, etc. (Rivera *et al.* 2017; Ung *et al.*, 2017 ; Tangvarasittichai y Tangvarasittichai, 2018; Kojima *et al.*, 2020). Modelos en animales han mostrado que 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).

Se planteó la ozonoterapia para el tratamiento de la paciente, ya que es un enfoque terapéutico con base científica, sin efectos secundarios. Ha sido usada en numerosas enfermedades inflamatorias crónicas (Sagai y Bocci, 2011; Shwartz *et al.*, 2011: 39-65; Smith *et al.*, 2017; Braidy *et al.*, 2017; Wang, 2018) y de dolor crónico (Hu *et al.*, 2018; Costa *et al.*, 2018; Seyam *et al.*, 2018; Andrade *et al.*, 2019; Hosseini, Taheri y Sheibani, 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 (Magalhaes *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2018) y en animales (Lijuan *et al.*, 2017) proponen su uso en el dolor neuropático. 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).

Se proponen varios mecanismos para explicar la eficacia del ozono medicinal. Actúa como germicida, inmunomodulador, analgésico, antiinflamatorio, regulador del estrés oxidativo y mejora el metabolismo del oxígeno. Se considera que el ozono medicinal genera un estrés oxidativo transitorio, leve-moderado, que inicia una cascada de reacciones dentro del cuerpo. Al reaccionar con ácidos grasos poliinsaturados y el agua, el O₃ crea diferentes especies reactivas de oxígeno, principalmente, peróxido de hidrógeno, lipo-peróxidos, hidroperóxidos, malonildialdehído, ozónidos, entre otros. Estos generan la activación de factores de transcripción, que producen un aumento de las concentraciones de las enzimas antioxidantes y activación de funciones inmunitarias, tales como la supresión de procesos inflamatorios (Bocci, 2011; Borrelli *et al.*, 2016; Zanardi *et al.*, 2016; Braidy *et al.*, 2017; Sagai y Smith *et al.*, 2017; Di Mauro *et al.*, 2019);

Yildiz *et al.*, en el 2020, estudiaron en ratones el efecto de los esteroides sistémicos en dosis altas en los tejidos de la retina y la eficacia de la terapia con ozono. En el grupo de tratamiento, los parámetros antioxidantes fueron mayores, los parámetros oxidativos, isquémicos e inflamatorios (IL-6 y TNF- α), el grosor de la retina fue mejor y la cantidad de apoptosis fue más baja que en el grupo tratado con esteroides solamente.

En el caso tratado se aplicó previo a la Ozonoterapia la 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 (Cassuto *et al.*, 2006; Atalay *et al.*, 2013; Egli *et al.*, 2015; Fischer *et al.*, 2015; Yavuz *et al.*, 2016). La procaína tiene la capacidad de repolarizar 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. Se sugieren nuevos estudios casos-controles que puedan evaluar el uso del ozono medicinal y la procaína, en pacientes con Ojo Ciego Doloroso.

Es interesante considerar que luego de revisar las publicaciones científicas existentes, en inglés y en español, sobre la aplicación de ozono medicinal y/o procaína, en el Ojo Ciego Doloroso, incluyendo el banco de datos de la Biblioteca Mundial de Ozonoterapia (Martínez-Sánchez, 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

Las inyecciones subconjuntivales de ozono medicinal y subcutánea de ozono/procaína, en el tratamiento del Ojo Ciego Doloroso es una modalidad de tratamiento, de fácil aplicación para el oftalmólogo, efectiva, sin efectos adversos o tóxicos, por lo que podría ser un abordaje muy beneficioso. Se sugiere a la ozonoterapia como una herramienta que podría mejorar la calidad de vida de las personas afectadas con esta entidad en pocas sesiones.

Los pacientes con Ojo Ciego Doloroso que no responden a medidas conservadoras, o en los que no se pueda considerar la opción quirúrgica, podrían ser candidatos apropiados para esta terapia. Se justifican estudios clínicos futuros, que permitan estudiar a profundidad el uso de la inyección sub-conjuntival y/o subcutánea de ozono medicinal, en el Ojo Ciego Doloroso, establecer pautas de tratamiento, 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 el 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 este reporte no contiene ninguna información personal que pudiera llevar a identificación de la paciente. Se obtuvo el consentimiento informado.

Referencias Bibliográficas

1. Alfonso, IM. (2019). Resolución del Dolor Ocular Neuropático con inyecciones perioculares de Ozono Medicinal y Procaína: Reporte de Caso con Revisión Bibliográfica *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 9, nº 1, pp 185-197
2. Andrade, R. R., Oliveira-Neto, O. B., Barbosa, L. T., Santos, I. O., Sousa-Rodrigues, C. F., & Barbosa, F. T. (2019). Efetividade da ozonioterapia comparada a outras terapias para dor lombar: revisão sistemática com metanálise de ensaios clínicos randomizados [Effectiveness of ozone therapy compared to other therapies for low back pain: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials]. *Revista brasileira de anestesiologia*, 69(5), 493–501. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.06.007>
3. Apuzzo D, Ferrazza P (2016) Case Reports On Patients with Migraine Responding to Ozone Therapy. *J Pain Relief* 5:252. <https://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 medicine:AJTCAM*, 10(3),431–435. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v10i3.8>
5. Belmonte, C., Acosta, M. C., Merayo-Llives, J., & Gallar, J. (2015). What Causes Eye Pain?. *Current ophthalmology reports*, 3(2), 111–121. <https://doi.org/10.1007/s40135-015-0073-9>
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. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.002>
7. Bhatia, J., Narayanadas, B., Varghese, M., Faruk, M., Hafez, A. A., Bhatia, N., & Bhatia, A. (2018). Retrobulbar alcohol injection: A forgotten therapy for management of painful blind eye. *Oman journal of ophthalmology*, 11(2), 190–191. https://doi.org/10.4103/ojo.OJO_198_2017
8. Bialer, O. Y., Saindane, A. M., & Newman, N. J. (2014). Orbital MRI appearance after remote retrobulbar alcohol injection. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 30(4), e102–e103. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182a22c9f>
9. Bocci V, Zanardia I, Valacchi G, Borrelli M., 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>
10. Borrelli, E., Diadori, A., Zalaffi, A., & Bocci, V. (2012). Effects of major ozonated autohemotherapy in the treatment of dry age related macular degeneration: a randomized controlled clinical study. *International journal of ophthalmology*, 5(6), 708–713. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.11>
11. Borrelli, E., & Bocci, V. (2013). Visual improvement following ozonotherapy in dry age related macular degeneration; a review. *Medical hypothesis, discovery & innovation ophthalmology journal*, 2(2), 47–51.
12. Braidy, N., Izadi, M., Sureda, A., Jonaidi-Jafari, N., Banki, A., Nabavi, S. F., & Nabavi, S. M. (2018). Therapeutic relevance of ozone therapy in degenerative diseases: Focus on diabetes and spinal pain. *Journal of cellular physiology*, 233(4), 2705–2714. <https://doi.org/10.1002/jcp.26044>
13. Cassuto, J., Sinclair, R., & Bonderovic, M. (2006). Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 50(3), 265–282. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.00936.x>
14. Clavo, B., Santana-Rodriguez, N., Gutierrez, D., Lopez, J. C., Suarez, G., Lopez, L., Robaina, F., & Bocci, V. (2013). Long-term improvement in refractory headache following ozone therapy. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 19(5), 453–458. <https://doi.org/10.1089/acm.2012.0273>

15. Çok, O. Y., Eker, H. E., Cantürk, S., Yaycioğlu, R., Ariboğan, A., & Arslan, G. (2011). Pain management in blind, painful eyes: clinical experience with retrobulbar alcohol injection in 4 cases. *Agri : Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayin organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 23(1), 43–46.
16. Costa, T., Linhares, D., Ribeiro da Silva, M., & Neves, N. (2018). Ozone therapy for low back pain. A systematic review. *Acta reumatologica portuguesa*, 43(3), 172–181.
17. Declaración de Madrid sobre la Ozonoterapia. Madrid. España: The International Scientific Committee of Ozone Therapy 2015.
18. Di Mauro, R., Cantarella, G., Bernardini, R., Di Rosa, M., Barbagallo, I., Distefano, A., Longhitano, L., Vicario, N., Nicolosi, D., Lazzarino, G., Tibullo, D., Gulino, M. E., Spampinato, M., Avola, R., & 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. <https://doi.org/10.3390/ijms20030634>
19. Driscoll, M. A., & Kerns, R. D. (2016). Integrated, Team-Based Chronic Pain Management: Bridges from Theory and Research to High Quality Patient Care. *Advances in experimental medicine and biology*, 904, 131–147. https://doi.org/10.1007/978-94-017-7537-3_10
20. Dosch P, Dosch MP. Manual of Neural Therapy According to Huneke. New York, NY: Thieme; 2007.
21. 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. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0735-z>
22. Eftekhari, K., Shindler, K. S., Lee, V., Dine, K., Eckstein, L. A., & Vagefi, M. R. (2016). Histologic Evidence of Orbital Inflammation from Retrobulbar Alcohol and Chlorpromazine Injection: A Clinicopathologic Study in Human & Rat Orbits. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 32(4), 302–304. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000512>
23. 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. <https://doi.org/10.1155/2015/560546>
24. Fuccio, C., Luongo, C., Capodanno, P., Giordano, C., Scafuro, M. A., 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. *European journal of pharmacology*, 603(1-3), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.11.060>
25. Hosseini, B., Taheri, M., & Sheibani, K. (2019). Comparing the results of intradiscal ozone injection to treat different types of intervertebral disc herniation based on MSU classification. *Interventional neuroradiology : journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, 25(1), 111–116. <https://doi.org/10.1177/1591019918800458>
26. 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
27. Hung, A. L., Lim, M., & Doshi, T. L. (2017). Targeting cytokines for treatment of neuropathic pain. *Scandinavian journal of pain*, 17, 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.08.002>
28. Idowu, O. O., Ashraf, D. C., Kalin-Hajdu, E., Ryan, M. C., Kersten, R. C., & Vagefi, M. R. (2019). Efficacy of Care for Blind Painful Eyes. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 35(2), 182–186. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001205>
29. Kal, A., Kal, O., Akillioglu, I., Celik, E., Yilmaz, M., Gonul, S., Solmaz, M., & Onal, O. (2017). The protective effect of prophylactic ozone administration against retinal ischemia-reperfusion injury. *Cutaneous and ocular toxicology*, 36(1), 39–47. <https://doi.org/10.3109/15569527.2016.1156120>

30. Kaya, A., Sonmez, M., Kar, T., Haholu, A., Yildirim, Y., Müftüoğlu, T., & Ünal, M. H. (2017). Efficiency of Ozone Therapy in a Rat Model of Experimental Uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, 25(5), 695–700. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1161057>
31. Kojima, T., Dogru, M., Kawashima, M., Nakamura, S., & Tsubota, K. (2020). Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Progress in retinal and eye research*, 100842. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100842>
32. 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), 489–494. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2016.006>
33. 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>
34. 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, 1759–1766. <https://doi.org/10.2147/NDT.S48663>
35. Martínez-Sánchez, G. Biblioteca mundial de ozonoterapia, una herramienta para la investigación. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol.4, No. 1, pp 73- 77, 2016.
36. Moshirfar, M., Benstead, E. E., Sorrentino, P. M., & Tripathy, K. (2020). Ocular Neuropathic Pain. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
37. Ortiz, A., Galvis, V., Tello, A., Miro-Quesada, J. J., Barrera, R., & Ochoa, M. (2017). Retrobulbar chlorpromazine in management of painful eye in blind or low vision patients. Clorpromazina retrobulbar en el manejo del ojo doloroso ciego o con baja visión. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 92(4), 154–159. <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2016.10.022>
38. Rivera, J. C., Dabouz, R., Noueihed, B., Omri, S., Tahiri, H., & Chemtob, S. (2017). Ischemic Retinopathies: Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 3940241. <https://doi.org/10.1155/2017/3940241>
39. Rivera, M. (2020). Efectos de la ozonoterapia en el desprendimiento de retina multi-tratada quirúrgicamente. Reporte de Caso. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 10, nº 1, pp 111-117
40. 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. <https://doi.org/10.1186/2045-9912-1-29>
41. Schwartz Adriana et al., “Guía para el uso médico del ozono – Fundamentos terapéuticos e indicaciones”, AEPRMO, 2011.
42. Seyam, O., Smith, N. L., Reid, I., Gandhi, J., Jiang, W., & Khan, S. A. (2018). Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Medical gas research*, 8(3), 103–110. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.241075>
43. 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. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.215752>
44. 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. <https://doi.org/10.1159/000488846>
45. Tangvarasittichai, O., & Tangvarasittichai, S. (2018). Oxidative Stress, Ocular Disease and Diabetes Retinopathy. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4726–4741. <https://doi.org/10.2174/1381612825666190115121531>
46. Tripathy, K., Chawla, R., Temkar, S., Sagar, P., Kashyap, S., Pushker, N., & Sharma, Y. R. (2018). Phthisis Bulbi-a Clinicopathological Perspective. *Seminars in ophthalmology*, 33(6), 788–803. <https://doi.org/10.1080/08820538.2018.1477966>

47. Ung, L., Pattamatta, U., Carnt, N., Wilkinson-Berka, J. L., Liew, G., & White, A. (2017). Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clinical science (London, England : 1979)*, 131(24), 2865–2883. <https://doi.org/10.1042/CS20171246>
48. Wang X. (2018). Emerging roles of ozone in skin diseases. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 43(2), 114–123. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.02.002>
49. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. Nov 27 2013;310(20):2191-2194.
50. Xavier, T. V., de Oliveira, T. R., & Mendes, T. C. (2016). Treatment of patients with painful blind eye using stellate ganglion block. *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 66(1), 75–77. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2012.12.009>
51. 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.
52. Yıldız, A., Şehitoğlu, M. H., Karaboğa, İ., & Arıkan, S. (2020). Ozone treatment for high-dose systemic Steroid-Induced retinal injury. *Cutaneous and ocular toxicology*, 39(3), 274–280. <https://doi.org/10.1080/15569527.2020.1790590>
53. Zanardi, I., Borrelli, E., Valacchi, G., Travagli, V., & Bocci, V. (2016). Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Current medicinal chemistry*, 23(4), 304–314. <https://doi.org/10.2174/0929867323666151221150420>