

Estudio multicéntrico comparativo de la seguridad y la eficacia de meloxicam al 0.03% y diclofenaco sódico al 0.1% en postoperados de LASIK

Dr. Leopoldo M. Baiza Durán*, Dr. Jaime R. González*, Dr. Juan de Dios Quintana Hau*, Dr. Luis Alanis Villareal**, Dr. Guillermo Ávalos Urzúa**, Dr. Jorge Luis Domene Hinojosa**, Dr. Pedro Gómez Bastar**, Dr. Miguel Ángel Ibáñez Hernández**, Dr. Antonio Méndez Noble**, Dr. Jaime Navarro Sánchez**, Dr. Gustavo Velasco Gallegos**, Dra. Regina Velasco Ramos**, Dra. Dalia Viggiano Austria**

RESUMEN

Objetivo: Comparar la seguridad, tolerancia y eficacia de meloxicam al 0.03% versus diclofenaco sódico al 0.1% en pacientes posoperados de LASIK.

Materiales y métodos: Estudio comparativo, multicéntrico, prospectivo, longitudinal, doble ciego y aleatorio. Se incluyeron 156 pacientes posoperados de LASIK. A 78 pacientes se les administró meloxicam oftálmico al 0.03% y a los otros 78 diclofenaco sódico al 0.1%, durante 14 días posteriores a la cirugía, evaluándose diferentes parámetros de seguridad y eficacia.

Resultados: La tinción de la superficie corneal alcanzó valores de $p<0.01$ los días 4, 7 y 14 de estudio, en todos favorables a meloxicam. Se analizó la inyección ciliar como parámetro de eficacia (índice de severidad), alcanzando valores de $p<0.05$ los días 7 y 14 a favor de meloxicam. El *flare*, considerado como parámetro de eficacia, mostró una diferencia estadísticamente significativa el día 2 de estudio ($p<0.05$) a favor de meloxicam.

Conclusiones: Meloxicam al 0.03% es tan o más seguro que diclofenaco sódico al 0.1% en cirugía refractiva LASIK. Meloxicam al 0.03% supera la potencia antiinflamatoria de diclofenaco sódico al 0.1%, especialmente los días 4 y 7, con lo que se asume una respuesta antiinflamatoria más rápida.

Palabras clave: LASIK, meloxicam, diclofenaco sódico.

SUMMARY

Purpose: To compare the safety, tolerance and efficacy of both meloxicam 0.03% ophthalmic solution and sodium diclofenac 0.1% on LASIK postoperative patients.

Methods: Comparative, multicentric, prospective, cross-over, randomized, and double-blinded study. 156 LASIK postoperative patients were included. During 14 consecutive days after surgery, 78 patients were treated with a topical solution of meloxicam 0.03% and other 78 patients received a topical solution of sodium diclofenac 0.1%. Several efficacy and safety parameters were evaluated.

Results: The corneal surface with fluorescein stain, expressed as a severity rate and analyzed with Mann-Whitney Z test, reached values of $p<0.01$ on day 4, 7, and 14, all of them in favor of meloxicam. Ciliary injection where analyzed as an efficacy parameter (severity rate), reaching values of $p<0.05$ on days 7 and 14 also in favor of meloxicam. The flare, considered as an efficacy rate, showed a statistically significant difference on day two ($p<0.05$) in favor of meloxicam.

Conclusions: Meloxicam 0.03% is equal or safer than sodium diclofenac 0.1% in LASIK refractive surgery. Meloxicam 0.03% exceeds the anti-inflammatory potency of sodium diclofenac 0.1%, especially on days 4 and 7. Therefore, a faster anti-inflammatory response can be assumed.

Key words: LASIK, meloxicam, sodium diclofenac.

INTRODUCCIÓN

La reacción de un organismo vivo -o sus tejidos- a un estímulo nocivo de cualquier origen (químico, físico ó biológico)

co), se conoce como inflamación y tiene como objetivo remover al agente o proteger al tejido del mismo. No obstante, dentro de los confines del ojo o de la órbita, la reacción inflamatoria por sí sola puede causar un daño considerable.

*Departamento de Investigación Clínica. Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. Guadalajara, Jalisco, México.

**Grupo de Estudio de Coxylan Ofteno® en Cirugía LASIK.

Correspondencia: Dr. Leopoldo M. Baiza Durán. Hidalgo 737 Col. Centro, Guadalajara, Jalisco, México. C.P. 44290. Tel: (33) 38264251, Fax: (33) 38267136, e-mail: drbvista@sophia.com.mx

Con la terapia antiinflamatoria se intenta mantener la reacción inflamatoria dentro de límites razonables, mientras se permite una defensa natural o la cicatrización del tejido. Dentro del arsenal terapéutico para este fin se cuenta con los antiinflamatorios esteroides, los AINE's (antiinflamatorios no esteroides) y los inmunomoduladores, entre otros. Si bien los antiinflamatorios esteroides son los más potentes que existen en la actualidad, también con su potencia antiinflamatoria va conjunta la potencialidad para producir efectos adversos y/o colaterales de consideración (1-4).

En años recientes, el procedimiento LASIK (láser in situ keratomileusis) ha surgido como el procedimiento más popular para la corrección quirúrgica de miopía y astigmatismo. Comparado con procedimientos quirúrgicos previos como la queratotomía radiada y la queratotomía fotorrefractiva, el LASIK ofrece cicatrización y mejora de la agudeza visual más rápidas y con un menor riesgo de complicaciones (5).

La ciclooxygenasa (COX) es la primer enzima a lo largo de la cascada de la inflamación, con la cual el ácido araquídónico es convertido en prostaciclina y en prostaglandinas. Se conocen al menos dos isoformas de COX en los organismos eucariotes: COX1 (también conocida como constitutiva), que se expresa en la mayoría de los tejidos donde produce prostanoïdes involucrados en funciones homeostáticas como la citoprotección gástrica, flujo renal y la activación de las plaquetas. A nivel ocular, las prostaglandinas producen diversos efectos, incluyendo miosis, permeabilidad vascular incrementada de la barrera hematoocular, hiperemia conjuntival y cambios en la presión intraocular; además se sabe que las prostaglandinas tienen actividad quimiocinética y pueden servir como mediadores tanto para la fase humoral como para la fase celular de la inflamación. La COX2, también conocida como inducible, no se expresa substancialmente en los tejidos bajo condiciones normales. En un estudio realizado por Kay-Mugford y colaboradores sobre el efecto *in vitro* de los antiinflamatorios no esteroideos demostraron que, una vez inducida la formación de COX2, las concentraciones de la proteína se incrementan rápida y transitoriamente después de un estímulo único liberando prostaglandinas proinflamatorias en el sitio del estímulo (4, 6, 7).

Por otro lado, y en un esfuerzo por refinar los resultados de la cirugía refractiva, la habilidad para modular la cicatrización de la herida quirúrgica ha sido investigada por cirujanos alrededor del mundo. La mayoría de los estudios comparativos de diclofenaco de sodio al 0.1% sódico vs. prednisolona se han realizado en queratotomía fotorrefractiva; Vantesone y colaboradores publicaron uno de los primeros estudios de esta naturaleza en pacientes postoperatorios con técnica LASIK en el cual concluyen que ambos antiinflamatorios funcionaron bien en el postquirúrgico (8).

La cicatrización de las heridas corneales implica una complicada y larga secuencia de respuestas estando, entre otras, la liberación de prostaglandinas (9).

Holzer y cols. en su estudio “*Corneal flap complications in refractive surgery*”, concluyen que el tratamiento profiláctico con antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos disminuyen el riesgo de los pacientes de sufrir queratitis

lamelar difusa y que, mientras que los esteroides son generalmente aceptados como tratamiento para estos casos, los antiinflamatorios no esteroideos pueden ofrecer una modalidad adicional y relativamente potente (10).

Meloxicam es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido enólico, que pertenece al grupo de los oxicanes y que posee además con propiedades analgésicas y antipiréticas (11, 12). Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a través de un bloqueo de la COX (13). El meloxicam presenta selectividad hacia la COX-2 (inducible) 3 a 7 veces superior con relación a la COX-1 (constitucional) (14). En forma sistémica se ha utilizado para el tratamiento sintomático de corta duración de las crisis agudas de osteoartrosis, así como para el tratamiento asintomático a largo plazo de la artritis reumatoide (poliartritis crónica) (12, 14, 15) y la epondilitis anquilosante (16).

Meloxicam ha sido recientemente introducido al arsenal medicamentoso en México para uso oftálmico. Dadas las ventajas que este puede tener al ser administrado por cualquier otra vía adicional a la sistémica. Stei y colaboradores evaluaron la tolerancia y seguridad del medicamento en modelos animales por vía parenteral, dérmica y en mucosas. La seguridad y la tolerancia de meloxicam en mucosas fueron evaluadas administrando gotas oftálmicas de éste durante 4 semanas en ojos de 44 conejos pigmentados himalayos (22 masculinos y 22 femeninos), los cuales fueron divididos en 4 grupos: el grupo 1 incluyó 12 conejos (6 masculinos y 6 femeninos) que recibieron 50 µl (aproximadamente 2 gotas) de la solución placebo; el grupo 2 incluyó 10 conejos (5 femeninos y 5 masculinos) que recibieron 25 µl de una solución de meloxicam al 0.1%; el grupo 3 incluyó 10 conejos (5 masculino y 5 femeninos) que recibieron 50 µl de una solución de meloxicam al 0.1%, y el grupo 4 incluyó 12 conejos (6 masculinos y 6 femeninos) que recibieron 50 µl de una solución de meloxicam al 0.3%. Todas los medicamentos de estudio fueron administrados 6 veces al día en el fondo de saco del ojo derecho. No hubo cambios indicativos de inseguridad o intolerancia en todas sus concentraciones, por lo que de acuerdo a este estudio meloxicam prometía ser una alternativa de antiinflamatorio no esteroideo para uso oftálmico (2).

El objetivo del presente estudio fue comparar la seguridad, tolerancia y la eficacia de la administración de una nueva solución oftálmica de meloxicam al 0.03% (Coxylan Ofteno®, Laboratorios Sophia S.A. de C.V. Guadalajara Jalisco México), con las de una solución oftálmica de diclofenaco de sodio al 0.1% (3-A Ofteno®, Laboratorios Sophia S.A. de C.V. Guadalajara Jalisco México) aplicados en la superficie ocular de pacientes en el postoperatorio inmediato de cirugía refractiva con láser técnica LASIK.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente fue un estudio clínico doble ciego, comparativo, prospectivo y longitudinal, desarrollado conforme a los lineamientos de la Declaración de Helsinki sobre estudios clí-

Cuadro 1. Criterios de elegibilidad de los sujetos de estudio**Criterios de inclusión**

1. Pacientes sometidos a cirugía refractiva con técnica LASIK
2. No haber sufrido ninguna complicación durante el procedimiento quirúrgico.
3. Sujetos del sexo masculino o femenino
4. Sujetos con una edad de 18 años o más

Criterios de exclusión

1. Pacientes con un solo ojo con visión útil
 2. Pacientes con visión en el ojo contralateral al del estudio peor a 20/40
 3. Pacientes con el ojo en estudio con antecedentes de inflamación intraocular, de enfermedades corneales o del segmento anterior
 4. Pacientes con antecedente de glaucoma, de trauma o de cirugía ocular en el ojo en estudio
 5. Pacientes con cualquier medicación tópica ocular o por cualquier vía de administración que interfiera determinantemente en los resultados del estudio, hasta dos semanas previas al día 1 de estudio
 6. Pacientes en tratamiento con agentes antiinflamatorios o antibióticos de cualquier tipo, por cualquier vía de administración, hasta dos semanas previas al día 1 de estudio
 7. Pacientes con antecedentes que contraindiquen el uso por cualquier vía de administración de meloxicam y/o diclofenaco sódico
 8. Pacientes en estado de embarazo o que estén amamantando
 9. Pacientes que hayan participado en cualquier estudio clínico de investigación no patrocinado por Laboratorios Sophia, S.A. de C.V. en los últimos 90 días
 10. Pacientes incapacitados legal o mentalmente para otorgar su consentimiento informado
 11. Pacientes que no puedan cumplir con todos los requerimientos del protocolo
 12. Pacientes en desacuerdo para entrar a este estudio
- Criterios de eliminación**
1. Pacientes que no acudan a sus citas de seguimiento
 2. Pacientes que no sigan la posología indicada de los artículos de estudio
 3. Pacientes que no deseen continuar en el estudio

nicos en humanos (18^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y modificaciones subsecuentes), y aprobado por un comité de ética independiente.

Previa firma de un consentimiento informado por parte del paciente, se incluyeron 156 pacientes mayores de 21 años de edad, posoperados de cirugía refractiva con técnica de LASIK, que reunieron los criterios de elegibilidad (Cuadro 1). A cada uno de los pacientes se le aplicó de forma aleatoria una solución oftálmica de meloxicam al 0.03% (Coxylan Ofteno® Laboratorios Sophia S.A. de C.V. Guadalajara Jalisco México) o una solución de diclofenaco sódico al 0.1% (3-A Ofteno® Laboratorios Sophia S.A. de C.V. Guadalajara Jalisco México), cada 6 horas, durante los 14 días posteriores al evento quirúrgico. En cada uno de los días de estudio (días 0, 2, 4, 7 y 14) se aplicó un cuestionario de tolerancia de acuerdo con una escala análoga verbal (Cuadro 2).

Cuadro 2. Escala análoga verbal para los síntomas evaluados

Escala	Tinciones	Hiperemia	Síntomas
0	No	No	Rara vez
1	Leve	<25%	Alguna vez
2	Moderada	25-75%	Casi todo el tiempo
3	Intensa	>75%	Todo el tiempo

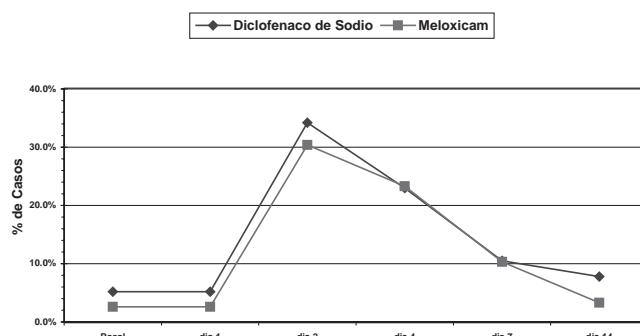
Todos los artículos de estudio fueron rotulados con un número de código no secuencial, generado al azar por una computadora. La valoración clínica antes y después de la cirugía y el procedimiento quirúrgico fueron realizados en cada centro por un mismo cirujano a quien se le denominó “Investigador Evaluador”, quien durante el estudio no tuvo conocimiento de los contenidos de los artículos de prueba correspondientes a cada número de código. La asignación del esquema terapéutico para cada uno de los dos grupos de pacientes fue llevada a cabo de manera aleatoria por un solo investigador, denominado “Investigador Asignador”, quien también desconocía el artículo de estudio correspondiente a cada número de código.

Los resultados del presente estudio fueron procesados por un analista ajeno a los investigadores y a Laboratorios Sophia, utilizando el programa computacional SPSS ver. 10.0, aplicando tratamientos estadísticos con las pruebas t-Student y U de Mann-Whitney a los valores no paramétricos.

RESULTADOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la manifestación clínica de ojo rojo entre los dos tratamientos analizados con la prueba Chi-cuadrada (Figura 1). Respecto al índice de severidad de tinción corneal con rosa de Bengala (Figura 2) analizado con la z de Mann-Whitney, se aprecian valores de $p<0.01$ el día 4, $p<0.001$ el día 7 y $p<0.01$ día 14, a favor de meloxicam en todos los casos.

La tinción de superficie corneal con fluoresceína, expresada como índice de severidad, alcanzó valores de $p<0.01$ el día 4 de estudio, $p<0.001$ el día 7 y $p<0.01$ el día 14, favorables a meloxicam como se aprecia en la figura 3. En cuanto a la inyección ciliar evaluada como parámetro de

**Fig. 1. Porcentaje de ojos que presentaron ojo rojo.**

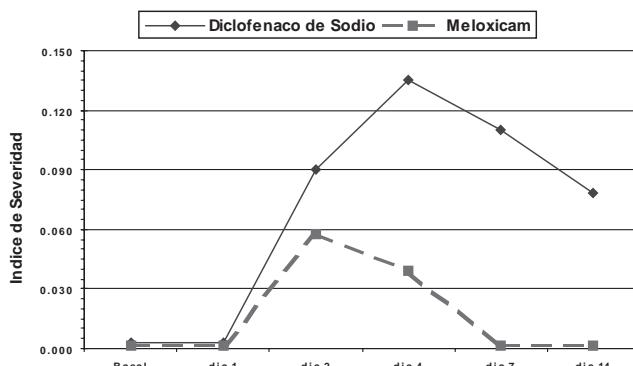


Fig. 2. Evolución del índice de severidad para tinción rosa de bengala.

eficacia, expresada como índice de severidad y analizándola esta con z de Mann-Whitney, alcanzó valores estadísticamente significativos ($p<0.05$) los días 7 y 14 (figura 4) también favorable de meloxicam.

Finalmente, el *flare* -considerado como parámetro de eficacia- también fue analizado, expresándolo como índice de severidad y analizándolo con la prueba z de Mann-Whitney mostró diferencias estadísticamente significativas el día 2 de estudio $p<0.05$ a favor de la solución oftálmica de meloxicam (figura 5).

En el resto de los parámetros evaluados (ardor, ojo rojo, PIO, celularidad en cámara anterior y agudeza visual final) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

En años recientes el procedimiento LASIK ha surgido como el procedimiento más popular para la corrección quirúrgica de miopía y astigmatismo. Comparado con procedimientos quirúrgicos previos como la queratotomía radiada y la queratotomía fotorrefractiva, el LASIK ofrece cicatrización y mejora de la agudeza visual más rápidas y un menor riesgo de complicaciones (5). Posterior al procedimiento quirúrgi-

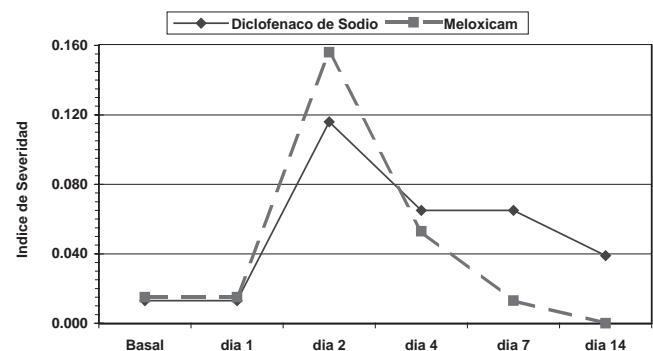


Fig. 4. Evolución del índice de severidad para inyección ciliar.

co con LASIK, habitualmente se utilizan esteroides tópicos para tratar la inflamación postoperatoria. Una alternativa igualmente efectiva pero con menos efectos indeseables asociados al uso de esteroides, es la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que por cierto ha cobrado gran importancia en los últimos años. De hecho, el diclofenaco es un AINE que ha sido utilizado en el manejo postquirúrgico de LASIK con buenos resultados.

En ese sentido, en un estudio realizado por Miyamoto y colaboradores en córneas de conejos post-LASIK, se encontró que la expresión de COX-2 en el epitelio central del colgajo corneal se encuentra sobreexpresada en forma similar al epitelio y queratocitos adyacentes al daño causado por el queratomo, siendo mayor a dos semanas. Por el contrario, el epitelio periférico que se encuentra fuera del área del colgajo corneal sobreexpresa la expresión de COX-2 en un tiempo mayor a cuatro semanas en asociación con una disminución del nivel de COX-2 en el epitelio central. Estos hallazgos sugieren que la incisión estromal para crear el colgajo corneal, potencialmente induce una respuesta inflamatoria en el epitelio intacto. Así, la administración de un medicamento anti-COX-2 como el meloxicam, puede ser beneficiosa para disminuir el riesgo de formación de nubosidad estromal (17).

Por su parte, Stei y colaboradores realizaron una serie de pruebas en animales para evaluar la tolerancia local y sistémica de formulaciones de meloxicam, inyecciones intrave-

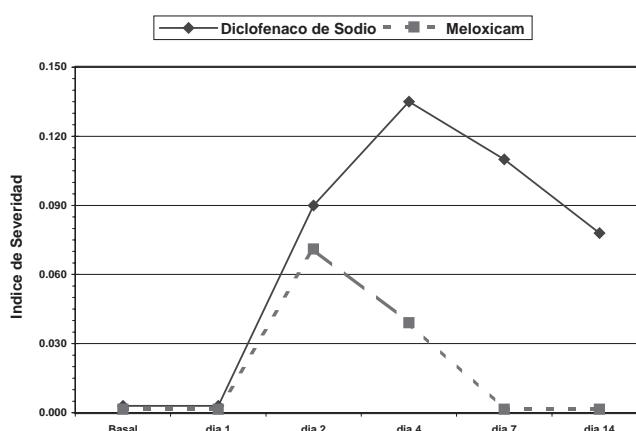


Fig. 3. Evolución del índice de severidad para tinción de fluorescina.

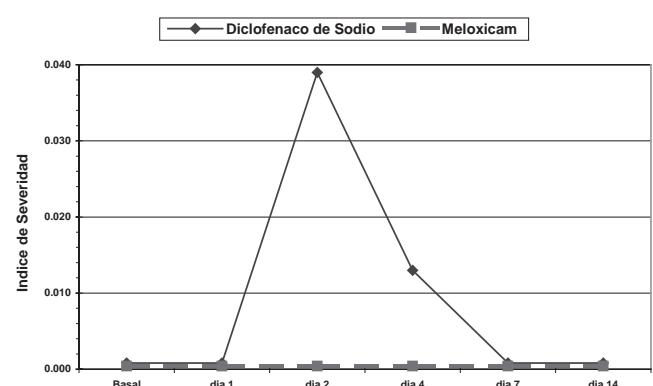


Fig. 5. Evolución del índice de severidad para Flare.

nosas, intramusculares, subcutáneas, gotas oftálmicas, gel y supositorios. Las concentraciones de estas fórmulas fueron acordes con las cantidades necesarias para la terapéutica en humanos. Los investigadores llegaron a la conclusión de que todas las formulaciones y presentaciones de meloxicam probadas mostraron excelente tolerancia y al parecer pueden ser de utilidad para su uso por vía parenteral, dermatológica y para su administración en mucosas (2), lo cual está acorde con los resultados de nuestro estudio, en el cual la preparación de meloxicam al 0.03% resultó bien tolerada.

Cabe también destacar que en los estudios anteriormente mencionados, no se demostraron cambios macroscópicos en ningún tejido ocular. Esto indica que meloxicam en gotas oftálmicas es bien tolerado localmente. Además, también se ha observado que la instilación de meloxicam en gotas (100 μ l de una solución al 0.01%, 0.1% y 0.3%) en el saco conjuntival de ojos de conejo no tiene efecto anestésico local. Estas observaciones fueron confirmadas por medio de un estudio histopatológico, en el cual no se detectaron cambios patológicos relacionados con el medicamento (17,18).

En nuestro estudio observamos precisamente que el meloxicam induce una menor alteración de la superficie ocular con respecto al diclofenaco, a través de la tinción con fluoresceína y rosa de Bengala. Esta diferencia la atribuimos a la selectividad del medicamento sobre la isoforma COX-2, lo cual se traduce en un menor efecto sobre los procesos de reparación tisular en el ojo.

Finalmente, aunque el diclofenaco de sodio al 0.1% ha mostrado seguridad y eficacia a lo largo del tiempo, la tendencia en medicina es substituirlo por fármacos aún más seguros como los inhibidores selectivos de la COX2, como en este caso el meloxicam. Por lo anterior se realizó este trabajo para determinar la seguridad y efectividad de este nuevo medicamento comparándolo con diclofenaco sódico.

De los resultados del presente ensayo clínico se deduce que meloxicam representa una nueva alternativa en el manejo de la inflamación postquirúrgica de la cirugía refractiva con láser.

CONCLUSIONES

La administración tópica oftálmica de meloxicam al 0.03% en pacientes postquirúrgicos de cirugía refractiva con técnica de LASIK, es tan o más segura que la administración tópica oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1%.

La administración tópica oftálmica de meloxicam al 0.03% en pacientes posquirúrgicos de cirugía refractiva con técnica LASIK, supera la potencia antiinflamatoria de la solución oftálmica de diclofenaco sódico al 0.1%, especialmente los días 4 y 7 de tratamiento, con lo cual se asume una respuesta antiinflamatoria más rápida.

Meloxicam al 0.03% representa una nueva alternativa en el manejo de la inflamación en el postquirúrgico de la cirugía refractiva con láser.

REFERENCIAS

1. Brooks JJ, Yanoff M, Fine BS: Basic principles of pathology. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.). Duane's Foundations of Clinical Ophthalmology. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 1985; Vol. 3, Chap. 1.
2. P. Stei, B Kruss y cols. Local tissue tolerability of meloxicam, a new NSAID: indications for parenteral, dermal and mucosal administration; Br J Rheumatol 1996; 35 (supl. 1): 44-50.
3. Blanco FJ y cols. Effect of Antiinflamatory Drugs on COX-1 and COX-2 Activity in Human Articular Chondrocytes. J Rheumatol 1999; 26(6):1366-1373.
4. Flach AJ. Cyclooxygenase inhibitors in ophthalmology. Surv Ophthalmology 1992; 36:259-284.
5. Price FW y cols. Pain reduction after Laser In Situ Keratomileusis with ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5%: A randomized, double-masked, placebo-controlled trial. J Cataract Refract Surg 2002; 18:140-144.
6. Van Hecken A, Schwartz J y cols. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2000; 1109-1120.
7. Kay-Mugford P y cols. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. Am J Vet Res 2000; 61(7):802-810.
8. Vantesone DL, Luna JD y cols. Effects of topical diclofenac and prednisolone eyedrops in laser in situ keratomileusis patients. J Cataract Refract Surg 1999; 25(6): 836-841.
9. Alió JL y cols. Postoperative Inflammation. Microbial complications, and wound healing following Laser In Situ Keratomileusis. J Refract Surg 2000; 16(5):523-538.
10. Holzer MP y cols. Corneal Flap Complications in refractive Surgery. J Cataract Refract Surg 1999; 25(6):836-841.
11. Bevis PJ, Bird HA, Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. Br J Rheumatol 1996; 35(supl.1):56-60.
12. Quarantino D, Romano A, Di Fonzo M y cols. Tolerability of Meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84:613-617.
13. Masferrer JL, Zweifel BS, Manning PT. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 *in vivo* is anti-inflammatory and nonulcerogenic. Proc Natl Acad Sci 1994; 91:3228-3232.
14. Van Hecken A, Schwartz J y cols. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2000; 1109-1120.
15. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis. Arch Intern Med 2000; 160:2947-2954.
16. Bosch HC, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. Curr Med Res Opin 1997; 14:29-38.
17. Miyamoto T, Saika S, Okada Y y cols. Expression of cyclooxygenase-2 in corneal cells after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis in rabbits. J Cataract Refract Surg 2004; 30:2612-2617.