



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de medicina  
División de estudios de posgrado  
Secretaría de salud  
Hospital Juárez de México



**Comparación de las indicaciones quirúrgicas entre  
trabeculectomía y válvula de Ahmed con relación a la deficiencia  
visual y daño campimétrico.**

Tesis

Para obtener el grado de especialista en Oftalmología

Presenta  
Marco Antonio Zenteno Zenteno

Director de Tesis  
Dra. en C. Dulce Milagros Razo Blanco Hernández

Ciudad de México, Noviembre 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Comparación de las indicaciones quirúrgicas entre  
trabeculectomía y válvula de Ahmed con relación a la Agudeza  
visual y daño campimétrico.**

No. de Registro: HJM 0281/17-R

---

Dr. José Manuel Conde Mercado  
Jefe de Enseñanza

---

Dr. Virgilio Lima Gómez  
Profesor titular del curso de oftalmología

---

Dra Dulce Milagros Razo Blanco Hernández  
Asesora de Tesis

## INDICE

Índice de cuadros y figuras .....	3
Resumen .....	4
Abstract .....	5
Antecedentes .....	7
Planteamiento del problema.....	21
Justificación .....	21
Pregunta de investigación .....	21
Hipótesis .....	21
Objetivos .....	22
Metodología	
Universo de trabajo .....	22
Población .....	22
Criterios de selección .....	23
Diseño del estudio .....	23
Descripción de variables .....	23
Descripción operativa del estudio .....	25
Análisis estadístico .....	25
Resultados .....	26
Discusión .....	31
Conclusiones .....	33
Referencias .....	34

## Índice de Cuadros y Figuras

<b>Tabla 1</b>	Distribución del diagnóstico Oftalmológico de los pacientes sometidos a Cirugía por Trabeculectomía o Colocación de Válvula de Amhed .....	<b>26</b>
<b>Tabla 2</b>	Enfermedades Oftalmológicas asociadas a los pacientes sometidos a Cirugía de glaucoma.....	<b>27</b>
<b>Tabla 3</b>	Distribución de la capacidad visual de la muestra.....	<b>28</b>
<b>Tabla 4</b>	Distribución de los pacientes con terapia máxima hipotensora dependiendo de la cirugía realizada .....	<b>29</b>
<b>Tabla 5</b>	Distribución de los pacientes operados por presión intraocular no controlada dependiendo de la cirugía realizada.....	<b>30</b>
<b>Tabla 6</b>	Distribución de los pacientes operados por daño campimétrico dependiendo de la cirugía realizada .....	<b>30</b>
<b>Tabla 7</b>	Distribución de los pacientes operados por presencia de neovasos dependiendo de la cirugía realizada.....	<b>30</b>

## Resumen

Objetivo: Identificar las indicaciones quirúrgicas entre trabeculectomía y válvula de Ahmed comparándolas según la deficiencia visual y daño campimétrico.

Material y métodos: Estudio Observacional, comparativo, retrospectivo y longitudinal donde se revisaron expedientes del servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México de pacientes sometidos a trabeculectomía o colocación de válvula de Ahmed durante el periodo comprendido de Enero 2014 hasta Junio del 2017. Se comparó si había diferencia entre las técnicas quirúrgicas con las indicaciones quirúrgicas mediante  $\chi^2$ . Se consideró como estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . Los datos se almacenaron y analizaron con el programa SPSS versión 21 para Windows.

Resultados: 90 ojos intervenidos, 55 colocaciones de válvula de Ahmed (61.1%, I.C.95% 51.03 a 71.17) y 35 trabeculectomías (38.9%, I.C. 95% 28.83 a 48.97). De los ojos intervenidos con válvula de Ahmed 29 (52.7%) tuvieron daño campimétrico y de trabeculectomía 32 (91.4%). 12 ojos tuvieron agudeza visual de 20/400, 11 tuvieron Movimiento de Manos y 10 tuvieron 20/25.

Conclusiones: El daño campimétrico no difirió clínicamente entre ambas técnicas quirúrgicas; la agudeza visual presentó una distribución similar por lo que no fue una variable directa para la decisión terapéutica quirúrgica del paciente. Sin embargo la probabilidad de la indicación quirúrgica de Presión Intraocular no controlada fue 5 veces mayor en Colocación de válvula de Ahmed en comparación de la Trabeculectomía y 10 veces mayor por presencia de neovasos. La

probabilidad de intervención para colocación de Válvula de Ahmed fue casi 7 veces mayor que la trabeculectomía al tener terapia hipotensora máxima.

## **Abstract**

**Purpose:** To compare the surgical indications between trabeculectomy and Ahmed glaucoma valve implantation according to visual impairment and visual field damage.

**Methods:** An observational, comparative, retrospective and longitudinal study was conducted. All the trabeculectomies and Ahmed Glaucoma valve implantation, during January 2014 to June 2017 were included. The differences between surgical techniques according with their surgical indications were compared by  $\chi^2$ . A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All data was stored and analyzed with SPSS version 21 for Windows.

**Results:** 90 operated eyes, 55 Ahmed glaucoma Valves implantations (61.1%, I.C.95% 51.03 to 71.17) and 35 trabeculectomies (38.9%, I.C. 95% 28.83 to 48.97). 29 of Ahmed glaucoma implantation (52.7%) and 32 trabeculectomies (91.4%) had visual field damage. 12 eyes had visual acuity 20/400, 11 had hand movement and 10 had 20/25.

**Conclusions:** Visual Field damage did not differ clinically in both surgical techniques, visual acuity presented a similar distribution, therefore was not a direct variable for the surgical therapeutic decision. However, the probability of Ahmed Glaucoma valve implantation with uncontrolled intraocular pressure was 5 times higher than Trabeculectomy and 10 times higher in the presence of neovascularization. The probability of Ahmed Glaucoma Valve

implantation was almost 7 times greater than trabeculectomy when maximal hypotensive therapy was indicated.



## **Antecedentes.**

### **Marco teórico.**

Glaucoma es un término que describe a un grupo de desórdenes con etiología multifactorial relacionado con una característica clínica de neuropatía óptica asociado a presión intraocular elevada con potencial progresión, clínicamente con cambios visibles en el nervio óptico que consiste en adelgazamiento focal o generalizado del anillo neuroretiniano con aumento del tamaño de la excavación del nervio óptico. Es la causa principal de ceguera irreversible en el mundo (1) (se estima que ocupa el 8% del total de casos [2])

Los cambios anatómicos que se observan en el nervio óptico corresponden una remodelación de tejido conectivo y a la pérdida de tejido neural el cual se encuentra asociado con el desarrollo de un patrón de disfunción visual distintivo. La presión intraocular es uno de los factores de riesgo principales para su desarrollo, además está determinado por la resistencia del nervio óptico a los múltiples mecanismos que envuelven a la neuropatía óptica asociada. Algunos individuos pueden desarrollar daño progresivo en niveles de presión intraocular bajos mientras otros lo desarrollan con presiones elevadas. (1)

Se ha estimado cerca de 60.5 millones de personas afectadas por glaucoma primario de ángulo abierto y glaucoma primario de ángulo cerrado en el 2010. El riesgo y los subtipos de glaucoma varían de acuerdo a los países y razas.

Tham Y. Y colaboradores, reportaron una prevalencia global de glaucoma del

3.54%, de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto del 3.05% y de Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado del 0.5%. La prevalencia de Glaucoma y de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto fue más alto en África con 4.79% y 4.2% respectivamente; mientras que la prevalencia más alta de Glaucoma de Ángulo Cerrado fue en Asia con 1.09%. (3)

De acuerdo al grupo etario, los descendientes africanos fueron los que tuvieron la más alta prevalencia de glaucoma con 6.11% y de Glaucoma Primario de Angulo abierto con 5.40% y los Asiáticos tuvieron la más alta prevalencia de Glaucoma Primario de Angulo Cerrado con 1.20%. En relación al género reportaron que el hombre presenta más tendencia a padecer Glaucoma Primario de Angulo Abierto que las mujeres; en relación al tipo de habitación del paciente se reportó que los pacientes que viven en zonas urbanas presentan mayor incidencia de Glaucoma Primario de Angulo Abierto que los pacientes de zonas Rurales. En el 2013 se estimó que el número de pacientes con Glaucoma (edad de 40-80 años) fue de aproximadamente 64.3 millones, por el rápido envejecimiento de la población mundial, la estimación precisa de la prevalencia y las proyecciones del número de personas en el futuro ha sido primordial por lo que se estimó que para el año 2020 el número incrementará 18.3% que corresponde aproximadamente a 76 millones de casos; y para el 2040 aumentará el 73% que correspondería cerca de 111.8 millones de casos (3).

Se estima que de 30 a 40 años la población Hispana ocupará aproximadamente a mitad de todos los casos de Glaucoma Primario de Angulo Abierto (4).

Gilbert-Lucido M. Y colaboradores, reportaron un 40% de casos al género masculino, de los principales servicios de Glaucoma de la Ciudad de México. La edad promedio fue de 59.8 años. La variedad más común fue Glaucoma Primario de Angulo Abierto con un 40.6% seguido por sospecha de Glaucoma en 17%, Glaucoma Primario de Angulo Cerrado con 8.2% y Glaucoma Neovascular con 6.5%. No reportaron relación estadísticamente significativa con la Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión arterial Sistémica, enfermedad vascular y defecto refractivo con Glaucoma, pero reportaron una relación de Glaucoma Neovascular con Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial. El antecedente familiar de Glaucoma fue reportado con 13% y de Glaucoma Primario de Angulo Abierto con 15% (5).

Gauthier A. reportó que el riesgo de Glaucoma Primario de Angulo Abierto atribuible a factores genéticos y a familiares de primero y segundo grado es de aproximadamente del 16 al 20%. La relación de mutaciones genéticas se ha asociado al establecimiento temprano del glaucoma como *MYOC*, *CYP11B1*, *FOXC1*, *PITX2*, *PAX6*, and *OPTN*, que típicamente irrumpe el desarrollo normal de la malla trabecular. Se ha observado un emergente papel de la epigenética el cual está influenciado en el rol de cascadas de señales incluyendo TGF- $\beta$ , MAP cinasa, Rho cinasa, BDNF, JNK, PI-3/Akt, PTEN, Bcl-2, Caspasa, y la vía del Calcio-Calpaina. (6)

El principal factor de riesgo que se ha relacionado con el desarrollo del glaucoma es el aumento de la presión intraocular, se considera la presión intraocular elevada cuando se encuentra por arriba de 2 desviaciones estándar de la basal de la población adulta el cual corresponde de 22mmHg o más.

El Ocular Hypertension Treatment Study demostró que el tratamiento tópico hipotensor reduce la progresión de la hipertensión ocular a Glaucoma Primario de Angulo Abierto del 9.5% en sujetos no tratados al 4.4% en sujetos con tratamiento en un periodo de 5 años. Se han determinado otros hallazgos que forman parte de los factores de riesgo para la progresión de la hipertensión ocular a glaucoma. Los cuales incluyen edad avanzada (Riesgo Relativo 1.22 por cada década), el radio vertical y horizontal de la copa del nervio óptico (riesgo relativo de 1.32 y 1.27 por cada 0.1 más grande), niveles de presión intraocular mayores a la basal (riesgo relativo de 1.1 por cada mmHg), un patrón mayor de desviación estándar en la perimetría automatizada de campo visual (Riesgo Relativo 1.27 por cada 0.2dB), grosor corneal más delgado (riesgo relativo de 1.71 por cada 40um más delgado). En particular el grosor corneal central es un fuerte factor predictivo donde los pacientes con un grosor menor de 555um tienen 3.4 veces más riesgo de progresión a Glaucoma Primario de Ángulo Abierto comparados con aquellos pacientes que tienen el grosor corneal central de 588um) (7).

La clasificación del glaucoma se ha establecido tradicionalmente como de ángulo abierto o de ángulo cerrado y como primario o secundario en relación a la fisiopatología de la entidad. El glaucoma primario de ángulo abierto es tradicionalmente clasificado por no tener una causa anatómica identificable que provoque la obstrucción de la salida del humor acuoso con su consecuente elevación de la presión intraocular. El glaucoma secundario es clasificado cuando se identifica una anomalía que tenga un rol directo en la patogénesis de la enfermedad (ej. Glaucoma facolítico, dispersión pigmentaria, inducida por

esteroides, recesión angular, etc.). En la clasificación de los diferentes tipos de glaucoma, según la apertura del ángulo, el grupo de glaucoma de ángulo abierto se puede catalogar Glaucoma de Tensión Normal el cual es considerado cuando la presión intraocular se encuentra entre 10 y 21mmHg; el glaucoma de ángulo abierto juvenil es un término empleado al diagnóstico de la enfermedad dentro del rango de edad de 4 a 35 años; la hipertensión ocular es la denominación a la presión ocular elevada en ausencia de anomalías en el nervio óptico, capas de fibras nerviosas de la retina o en el campo visual; la sospecha de glaucoma es cuando la apariencia del cabeza del nervio óptico o los campos visuales se reportan alterados, a pesar de que la presión intraocular presentada sea normal. Dentro del grupo de ángulo cerrado se catalogan, además del Glaucoma Primario de ángulo cerrado y glaucoma secundario de ángulo cerrado; la sospecha glaucoma de ángulo cerrado aquel que no tiene signos de daño de la malla trabecular o del nervio óptico; ángulo cerrado primario es cuando el ángulo se encuentra cerrado o con sinequias posteriores y la presión intraocular elevada sin daño en el nervio óptico; el glaucoma primario de ángulo cerrado sin bloqueo pupilar (iris-platau) es como una variante de la anatomía en la raíz del iris el cual produce un estrechamiento del ángulo independientemente de presentar bloqueo pupilar; el ángulo estrecho crónico es cuando la presión intraocular elevada es causada por varias sinequias anteriores que provocan el cierre crónico del ángulo en la cámara anterior; el ángulo cerrado secundario con bloqueo pupilar es cuando el bloqueo pupilar ocurre como resultado de un mecanismo otro que no sea la configuración anatómica del segmento anterior (ej. Catarata intumesciente, silicón en polo posterior,

seclusión pupilar, etc.); el ángulo cerrado sin bloqueo es de acuerdo al mecanismo con el que se produce, si la interfase cristalino-iris es desplazado desde posterior (ej. Secundario a un tumor, efusión uveal, etc.) o si el mecanismo es por tracción anterior (ej. Glaucoma neovascular, síndromes iridocorneo endoteliales) (8).

Aparte de estos grupos de glaucoma de ángulo abierto y ángulo cerrado, se cataloga un tercer grupo: glaucoma de la infancia, del cual podemos mencionar al glaucoma primario congénito, es aquel que se presenta al nacimiento o a los primeros años de vida; el glaucoma asociado a anomalías congénitas es cuando se le relaciona con enfermedades oculares (ej. Síndrome de Axenfeld-Rieger, aniridia) o enfermedades sistémicas (Sturge-Weber, Neurofibromatosis tipo I). El Glaucoma secundario en infantes es el que se asocian a padecimientos adquiridos como el retinoblastoma, trauma ocular o inflamación. (8)

La toma de la presión intraocular debe tomarse por tonometría de aplanación de Goldman cuando sea posible y debe ser en repetidas ocasiones para obtener un estimado correcto del rango diurno de la presión intraocular. El análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina ahora forma parte del diagnóstico y seguimiento del glaucoma. Los dos dispositivos computalizados más utilizados son la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la oftalmoscopía láser de escaneado (CSLO), los cuales proveen información cuantitativa con imágenes de alto contraste de los cambios progresivos en la anatomía de la retina y el nervio óptico que se producen con el tiempo, antes de que los cambios en los campos visuales se presenten en el paciente (9).

El escaneo macular ha sido sugerido como alternativa para el diagnóstico de Glaucoma, usando el OCT de dominio de tiempo ha mostrado poseer buenas capacidades para el diagnóstico. Con la adopción del OCT de dominio de espectro, permite que sea posible, con una resolución más alta, el estudio de las capas del área macular, la cual tiene tendencia al daño glaucomatoso y la medición de su grosor muestra un rendimiento comparable con la medición de la capa de fibras nerviosas (10).

Las evaluaciones tanto de la capa de fibras nerviosas de la retina como la cabeza del nervio óptico circumpapilares son el pilar de las medidas estructurales glaucomatosas. Se ha demostrado que la capa de fibras nerviosas del área macular de la retina actúa comparativamente con la capa de fibras nerviosas circumpapilar en el diagnóstico de glaucoma; por lo que se puede amplificar las ventajas de diagnóstico y seguimiento de la enfermedad con las mediciones del área macular, llegando incluso a ser un importante sustituto clínico para la evaluación estructural del patrón glaucomatoso. Las modalidades de imagen más recientes, tales como OCT de segmento anterior y la ultrabiomicroscopía (UBM), pueden utilizarse para distinguir entre los mecanismos de cierre de angular y poder predecir el cierre progresivo del ángulo. La perimetría Automatizada Estándar utilizando técnicas de 24-2 o 30-2 sigue siendo la prueba de elección para evaluar la pérdida de campo funcional en glaucoma. Los campos centrales 10-2, son importantes en la enfermedad avanzada, que también podrían ser considerados en etapas tempranas de la enfermedad para asegurar que los defectos centrales no se pierdan (10).

El campo visual es la medición principal funcional en el paciente con glaucoma; el estudio estándar para detectar y monitorizar el daño funcional glaucomatoso es la Perimetría Automatizada Estándar. La prueba se presenta de manera aleatoria 54 localizaciones luminosas en un campo visual de 24o (48o de diámetro), cada una de las localizaciones se expresan en el resultado del estudio en una escala de luz de atenuación en decibeles (dB) (11).

La perimetría automatizada estándar tiene sus limitantes con respecto al diagnóstico temprano del glaucoma y su progresión, se ha demostrado un 25-50% de déficit de la capa de fibras nerviosas no son detectados por éste estudio (12).

Según el defecto campimétrico se clasifica en leve cuando la desviación media es menor de -6dB, menos del 25% de los puntos [18 puntos] están deprimidos por debajo del 5% y menos de 10 puntos están deprimidos debajo del 1% en el gráfico del patrón de desviación y todos los puntos en los 5o centrales deben tener una sensibilidad de al menos de 15dB. El daño moderado se establece cuando la desviación media es menor que -12dB, menos del 50% de los puntos [37 puntos] están deprimidos debajo del nivel del 5% y menos de 20 puntos están deprimidos debajo del 1% en el gráfico del patrón de desviación, ningún punto de los 5o centrales pueden tener sensibilidad de 0dB, solo un hemisferio puede tener un punto con sensibilidad de menos de 15dB dentro de los 5o de fijación. El defecto avanzado se establece con cualquiera de los siguientes resultados: desviación media mayor de -12dB, más del 50% de los puntos [37puntos] están deprimidos debajo del 5% del nivel o más de 20 puntos están deprimidos debajo del nivel del 1% en el gráfico del patrón de desviación, al menos un punto en



los 5 grados centrales tiene una sensibilidad de 0dB y algún punto dentro de los 50 centrales con una sensibilidad menor de 15dB en ambos hemisferios. Ha sido de gran ayuda para poder identificar y estadificar el daño glaucomatoso por medio de la pérdida de campo visual. La clasificación de Hodapp, Parrish y Anderson menciona que el criterio de daño mínimo para el diagnóstico de daño glaucomatoso debe presentarse al menos en dos campos visuales un test de hemisferio fuera de límites normales; un grupo de tres o más puntos sin borde en una localización típica para glaucoma, los cuales deben estar deprimidos en un patrón de desviación de  $p < 5\%$  y uno de los que debe tener una depresión a un nivel de  $p < 1\%$  en dos campos consecutivos; y un patrón corregido de desviación estándar que ocurre en  $< 5\%$  del campo visual normal en dos campos consecutivos. (13)

Se intenta continuamente buscar nuevos métodos que sean más sensibles para detectar pérdida de campo visual indetectables por los métodos convencionales como lo es el Heidelberg Edge Perimeter (HEP) que realiza test funcionales innovadores del campo visual. Kackzorowsky K. Reporta que el HEP puede detectar pérdida de campo visual de manera temprana que puede ser invisible para el Standard Automated Perimeter el cual puede ser útil para la detección de otras enfermedades que se relacionan con la pérdida de campo visual como en el área de Neurología, sin embargo el proceso de comparación y adaptación de éste nuevo método aún sigue en desarrollo con miras de aportar información valiosa para la valoración del campo visual del paciente. (14)

Una vez identificado, clínicamente y con estudios de imagen, el diagnóstico de glaucoma, las características oculares (uveítis, síndrome de

pseudoexfoliación, etc.), factores de riesgo del paciente, comorbilidades y esperanza de vida; es fundamental para determinar la presión intraocular objetivo del paciente. Cada paciente es único por lo que se tiene que personalizar el seguimiento y el tratamiento para poder alcanzar la presión intraocular meta, tomando en cuenta la combinación de hipotensores tópicos, láser y cirugía con el fin de lograr el objetivo terapéutico; ya se tiene evidencia que la reducción de la presión intraocular puede detener el avance de los defectos campimétricos. (9)

El principal tratamiento del glaucoma es a base de medicamentos tópicos, se catalogan 5 clases principales: análogos de prostaglandinas, bloqueadores beta, diuréticos, agonistas colinérgicos y agonistas alfa. De éstos los que suelen ser de primera línea como monoterapia hipotensora son los análogos de prostaglandina o bloqueadores beta. Los análogos de prostaglandina disminuyen la presión reduciendo la resistencia al flujo de salida, lo que resulta en un flujo de humor acuoso aumentado a través de la vía uveoscleral. Los betabloqueadores, por otro lado, reducen la presión intraocular al disminuir la formación del humor acuoso. La tolerancia ocular de los betabloqueadores actuales es favorable; Sin embargo, aún pueden causar efectos secundarios como cardíacos o respiratorios. Los análogos de prostaglandinas han demostrado tener mejor habilidad de reducir la presión intraocular a comparación de los Beta Bloqueadores (del 25% al 32%) y con menores efectos secundarios (9).

Se ha demostrado que las prostaglandinas son más eficaces en la reducción de la presión intraocular a los 3 meses en comparación a los alfa-agonistas o la anhidrasa carbónica. El bimatoprost, el latanoprost y el travoprost

se encuentran entre los fármacos más eficaces para el control de la presión intraocular (15).

A pesar de la existencia de numerosos medicamentos para el control del glaucoma, actualmente no hay ningún agente que se dirija a la causa patogénica más frecuente del aumento de la presión intraocular, la disminución del flujo trabecular. Recientemente, ha surgido una nueva clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la Rho quinasa. El cual ha demostrado que aumentan la salida del flujo trabecular actuando directamente sobre el tono contráctil de la malla trabecular. Si el tratamiento médico no es capaz de reducir la presión intraocular o bien continúan experimentando deterioro del nervio óptico a pesar del tratamiento médico máximo. Tras el advenimiento de la Trabeculoplastia con láser selectivo, el tratamiento láser ha sido considerado como una modalidad de tratamiento para el glaucoma de ángulo abierto (15).

Cuando el tratamiento tópico y la terapia con láser por sí sola no son lo suficientemente eficaces para controlar la presión intraocular, se indica una cirugía incisional invasiva, como la trabeculectomía o implantes de drenaje. A pesar de que en los últimos años un gran número de nuevos procedimientos quirúrgicos de glaucoma han surgido, la trabeculectomía (o procedimiento de filtración vigilada) y la cirugía por derivación tubular (o shunt acuoso) siguen siendo los procedimientos incisionales más comúnmente realizados para el tratamiento del glaucoma. (16)

La trabeculectomía es reconocida como la cirugía *gold standard* para el tratamiento quirúrgico de glaucoma (17). El cual se ha preferido

históricamente sobre el implante de tubo shunt, excepto en glaucomas refractarios con alto riesgo de fallo de filtración. Sin embargo, la preocupación por las complicaciones relacionadas con la bulla ha contribuido a un uso expandido de implantes valvulares como alternativa a la trabeculectomía (18). Además ambas técnicas quirúrgicas, por el hecho de tener diferentes indicaciones, puede resultar en la comparación de grupos diferentes de pacientes (17). Debido a éstas tendencias se diseñó un estudio llamado Tube Versus Trabeculectomy (TVT) el cual fue diseñado para comparar de forma prospectiva la seguridad y la eficacia de la cirugía de implante valvular y trabeculectomía con mitomicina C. El estudio incluyó 212 ojos donde al azar asignó 107 pacientes a colocación de un implante de glaucoma de Baerveldt de 350 mm<sup>2</sup> y 105 pacientes a una trabeculectomía con mitomicina C. Los resultados arrojaron que ambos procedimientos redujeron la presión intraocular de manera significativa, sostenida y similar entre ambos grupos a los 5 años de seguimiento. (18).

Se reportó una tasa de fracaso significativamente mayor en el grupo de trabeculectomía que en el grupo de implante valvular después de 5 años (50% vs 33%). La probabilidad acumulativa de falla entre los dos grupos fue de 46% de la trabeculectomía a comparación de un 29.8% del implante valvular a 5 años del estudio. Definiéndose como falla una reducción intraocular inadecuada mayor de 17 mmHg o no reducida en un 20% por debajo de la presión intraocular base o presión intraocular mayor 14 mm Hg (18).

La tasa de pérdida de 2 o más líneas de Snellen VA fue similar en los grupos de tubo y trabeculectomía. A los 5 años, 31 pacientes (46%) en el grupo

de tubos y 33 pacientes (43%) en el grupo de trabeculectomía habían perdido 2 o más líneas de Snellen desde la línea de base. (18).

Tran D y colaboradores realizaron un estudio comparativo longitudinal comparando el éxito quirúrgico del implante de válvula de Ahmed versus trabeculectomía en con mitomicina C en pacientes con glaucoma de ángulo abierto. Se analizó la probabilidad acumulada de éxito entre los dos grupos con criterios diferentes: primeramente (“criterio A”) con una presión intraocular de 21 mm Hg y una reducción de la de la presión intraocular mayor a 15% de la línea base y segundo (“criterio B”) una presión intraocular de 18 mm Hg y una reducción de la de la presión intraocular mayor de 20% de la línea de base, sin pérdida de la percepción de la luz, sin cirugía de glaucoma adicional y sin hipotonía ocular. La probabilidad acumulada de éxito a los 5 años no fue estadísticamente significativa entre los ojos que tuvieron un implante de válvula Ahmed o trabeculectomía con mitomicina C, cuando el éxito se definió como criterio A. Sin embargo cuando el éxito se definió de acuerdo con el criterio B, los ojos sometidos a trabeculectomía con mitomicina C tuvieron una mayor tasa de éxito (19).

HaiBo y colaboradores realizaron una revisión sistemática y un meta análisis de ensayos clínicos controlados, realizando una comparación entre el implante de válvula de Ahmed y la trabeculectomía para el tratamiento del Glaucoma, en el cual reportaron que no hubo diferencias significativas entre ambas técnicas quirúrgicas en relación de la reducción de la presión intraocular; asimismo no se observaron diferencias significativas en la reducción de los medicamentos para el glaucoma. Se encontró que en la colocación de válvula de

Ahmed estaba asociado con una frecuencia significativamente menor de todos los eventos adversos en comparación con la trabeculectomía, mientras que las complicaciones más comunes no difirieron significativamente en cada una de las técnicas quirúrgicas. (20)

## **Planteamiento del problema.**

El glaucoma es una patología cuya prevalencia va en aumento y que tiene repercusiones graves en la calidad de vida de los pacientes. Uno de los principales factores de riesgo es la presión intraocular alta; se ha reportado que no existen diferencias estadísticamente significativas en el control de la presión intraocular entre las técnicas quirúrgicas, la colocación de válvula de Ahmed y Trabeculectomía. La elección de la técnica quirúrgica depende de varios factores para poder alcanzar la presión intraocular meta. Hasta donde es nuestro conocimiento, no se ha identificado si existen diferencias entre las indicaciones quirúrgicas de ambas técnicas dependiente del daño campimétrico y la agudeza visual que puedan influenciar en el desenlace visual del paciente.

## **Justificación.**

Determinar si existe diferencia entre las indicaciones quirúrgicas en las diferentes técnicas para control del glaucoma podría favorecer el tratamiento y desenlace visual de los pacientes; el enfoque del tratamiento quirúrgico iría encaminado al mejor pronóstico dependiendo de la indicación quirúrgica.

## **Pregunta de investigación**

¿Existen diferencias entre las indicaciones quirúrgicas para realizar tarbeculectomía o colocación de Válvula de Ahmed ?

## **Hipótesis.**

No hay diferencia significativa en las indicaciones quirúrgicas entre ambas técnicas quirúrgicas.

## **Objetivos**

### Objetivo General

Identificar las indicaciones quirúrgicas entre trabeculectomía y válvula de Ahmed en población mexicana.

### Objetivos particulares:

- Identificar las indicaciones del tratamiento quirúrgico para la realización de la trabeculectomía en pacientes con glaucoma.
- Identificar las indicaciones del tratamiento quirúrgico para la realización de la colocación de Válvula Ahmed en pacientes con glaucoma.

## **Metodología**

### **Universo trabajo y obtención muestra.**

El universo de trabajo: todos los pacientes con diagnóstico de Glaucoma o Hipertensión Ocular que necesitan tratamiento quirúrgico de Trabeculectomía o colocación de Válvula de Ahmed para el control de la Presión Intraocular.

Obtención de muestra: será realizada a través de los datos obtenidos de los Expedientes clínicos del servicio de Glaucoma del Hospital Juárez de México.

### **Tamaño de la muestra.**

Se determinó por conveniencia, en donde se incluyeron todos los pacientes operados por trabeculectomía o colocación de válvula de Amhed en el



periodo comprendido entre Enero del 2014 a Junio del 2017.

## **Criterios de selección**

### **a. Criterios de entrada**

Inclusión.

- Todos los pacientes con diagnóstico de Glaucoma o Hipertensión ocular que requirieron tratamiento quirúrgico.
- Cualquier Edad
- Cualquier Género

No inclusión.

- Ninguno.

### **b. Criterios de salida**

- Ninguno

## **Diseño del estudio.**

Observacional, comparativo, retrospectivo y longitudinal.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

*Variables de control:* Edad, Género, Enfermedades oculares asociadas, Enfermedades sistémicas asociadas, Tratamiento hipotensor indicado.

### **Variable 1 Independiente**

Tratamiento quirúrgico empleado: Trabeculectomía o Válvula de Ahmed.

Definición conceptual: La trabeculectomía es la técnica quirúrgica que involucra la creación de una fístula que conecta la cámara anterior con el espacio subconjuntival, el cual provee un método alternativo de la filtración de humor acuoso cuando la vía convencional de drenaje se encuentra comprometida. Y la válvula de Ahmed es una técnica quirúrgica que consiste en la derivación del humor acuoso a través de un sistema valvular conectada a un extremo de depósito o embalse que se implanta en el espacio subconjuntival el cual que por medio de un tubo de plástico o una válvula conecta con la cámara anterior para su derivación al espacio subconjuntival y así tener control de la presión intraocular.

Definición operativa: Igual a la conceptual.

Tipo de variable: Cualitativo

Escala de medición: Dicotómica

Unidad de medición: Trabeculectomía o Válvula de Ahmed.

### **Variable 2 Dependiente**

Indicación quirúrgica

Definición Conceptual: Situación clínica por el cual el paciente se debe someter a tratamiento quirúrgico para curación o en su defecto detención de la progresión de la enfermedad y evitar secuelas o muerte.

Definición operativa: Igual a la conceptual

Tipo de variable: Cualitativo

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: Daño campimétrico, presencia de Neovasos y presión intraocular no controlada

### **Descripción operativa del estudio**

Se buscaron los expedientes clínicos del servicio de Oftalmología del Hospital Juárez de México todos los procedimientos de trabeculectomía y colocación de válvula de Ahmed realizados en el servicio de Glaucoma durante el periodo comprendido entre Enero 2014 hasta Junio del 2017. Se identificaron las indicaciones quirúrgicas en cada una de las técnicas y se comparó entre las mismas.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se calcularon los promedios y desviación estándar; para las variables cualitativas se reportaron en porcentaje y e intervalos de confianza del 95% Se comparó si había diferencia entre las técnicas quirúrgicas con las indicaciones quirúrgicas mediante  $\chi^2$ . Se consideró como significativa una  $p < 0.05$ . Los datos se almacenaron y analizaron con el programa SPSS versión 21 para Windows.

## Resultados

Se revisaron 90 expedientes de ojos intervenidos de cirugía de glaucoma en el periodo de enero del 2014 al periodo de Junio del 2017 en el Hospital Juárez de México; de los cuales 47 fueron del género masculino (52.2%) y 43 del género femenino(47.8%), con rango de edades de 8 a 92 años, con una media de edad de 61.36 años desviación estándar  $\pm$  13.59 años, 49 ojos derechos intervenidos (54.4%) y 41 ojos izquierdos (45.6%).

Treinta y siete casos contaban con enfermedad sistémica asociada a Diabetes Mellitus tipo 2, de los cuales 20 también se asociaba a hipertensión arterial sistémica (22.2%) y 2 con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial sistémica (2.2%). Y 9 casos se asociaron con hipertensión arterial sistémica (10%). El diagnóstico oftalmológico de los ojos intervenidos se describe en la tabla 1.

**Tabla 1. Distribución del diagnóstico Oftalmológico de los pacientes sometidos a Cirugía por Trabeculectomía o Colocación de Válvula de Amhed**

Diagnóstico Oftalmológico	n	%	I.C.95%
Glaucoma primario de ángulo abierto	40	44.4	34.13 - 54.67
Glaucoma primario de ángulo cerrado	12	13.3	6.28 - 20.32
Hipertensión ocular secundaria	12	13.3	6.28 - 20.32
Glaucoma neovascular	14	15.6	8.10 – 23.10
Glaucoma secundario de ángulo abierto	9	10	3.80 – 16.20
Glaucoma congénito	2	2.2	0.0 – 5.23
Receso angular	1	1.1	0.0 – 3.25
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100</b>	

De las enfermedades oftalmológicas asociadas al diagnóstico principal a los ojos intervenidos se encuentra en la tabla 2.

**Tabla 2. Enfermedades Oftalmológicas asociadas a los pacientes sometidos a Cirugía de glaucoma**

<b>Enfermedades Oftalmológicas Asociadas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>I.C.95%</b>
Ninguna	52	57.8	47.6 – 68.0
Retinopatía diabética proliferativa	19	21.1	12.67 – 29.53
Queropatía bullosa pseudofaquica	2	2.2	0 – 5.23
Degeneración macular relacionada con la edad	1	1.1	0 – 3.25
Desprendimiento de retina	2	2.2	0 – 5.23
Síndrome de Pseudoexfoliación	4	4.4	0.16 – 8.64
Iridocilitis Herterocrómica de Fuchs	1	1.1	0 – 3.25
Trauma ocular cerrado	1	1.1	0 – 3.25
Oclusión vena central de la retina	4	4.4	0.16 – 8.64
Retinopatía hipertensiva	1	1.1	0 – 3.25
Uveitis Anterior No Granulomatosa	2	2.2	0 – 5.23
Retinopatía Diabética No Proliferativa	1	1.1	0 – 3.25
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>100.0</b>	

Dentro del tratamiento médico y sistémico, la manera de clasificarlo fue de acuerdo al número de hipotensores indicados, se encontraron 4 con monoterapia (4.4%), 15 ojos con terapia doble (16.7%), 45 ojos con terapia triple (50%) y 17 ojos con terapia cuádruple (18.9%), así como tratamiento sistémico con acetazolamida tabletas, el cual se reportó en 30 ojos (33.3%) definiéndose como terapia máxima hipotensora.

Se realizaron en total 55 intervenciones quirúrgicas con colocación de válvula de Ahmed (61.1%, I.C.95% 51.03 a 71.17) y 35 trabeculectomías (38.9%, I.C. 95% 28.83 a 48.97).

La mayoría de los ojos intervenidos, es decir 12 (15%) tuvieron una capacidad visual de 20/400, seguido de movimiento de manos con un total de 11 ojos (12.2%) y en tercer lugar la capacidad visual de 20/25 con 10 (11.1%), sólo 2 (2.2%) ojos se reportaron con una capacidad visual de 20/20. (Tabla 3)

**Tabla 3. Distribución de la capacidad visual de la muestra**

Capacidad visual	Frecuencia	Porcentaje
20/20	2	2.2
20/25	10	11.1
20/30	5	5.6
20/40	9	10.0
20/50	8	8.9
20/60	2	2.2
20/80	6	6.7
20/100	5	5.6
20/140	1	1.1
20/150	4	4.4
20/200	2	2.2
20/400	12	13.3
CD 2m	1	1.1
CD 30cm	2	2.2
MM	11	12.2
PL	3	3.3
Total	90	100.0

En ambos tratamientos quirúrgicos el diagnóstico principal en la muestra fue Glaucoma Primario de Ángulo Abierto con 40 ojos (44.4%),

glaucoma neovascular con 14 ojos (15.6%) y la Hipertensión ocular secundaria y glaucoma primario de ángulo cerrado con 12 ojos (13.3%).

Los ojos que fueron intervenidos con colocación de válvula de Ahmed el 26.5% (13 casos) tenían como diagnóstico principal Glaucoma Neovascular, seguido de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto como Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado con el 21.8%, y en tercer puesto se reporta hipertensión ocular secundaria con un 20% (11 casos), la principal enfermedad ocular asociada a éste grupo fue la retinopatía diabética proliferativa con un 30.9% (17 casos) y en el 40% no se encontró ninguna enfermedad ocular asociada.

Con respecto a los ojos intervenidos con Trabeculectomía el 80% (28 casos) tenían diagnóstico de Glaucoma Primario de Ángulo Abierto, se reportó a Glaucoma Primario de Ángulo Cerrado como diagnóstico con 8.6% (3 casos). Las enfermedades oculares asociadas en los pacientes intervenidos con Trabeculectomía no fue encontrada en el 85.7%.

Los pacientes operados de Válvula de Ahmed y Trabeculectomía con el tratamiento establecido al momento de la intervención se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4. Distribución de los pacientes con terapia máxima hipotensora dependiendo de la cirugía realizada**

Tratamiento	Colocación de Válvula de Ahmed	Trabeculectomía	Total
Terapia Máxima	26	4	30
Sin terapia Máxima	29	31	60
Total	55	35	90

p<0.001 OR 6.94 (I.C.95% 2.16 a 22.34)

La distribución de los ojos operados según la indicación quirúrgica muestra en las tablas 5, 6 y 7.

**Tabla 5. Distribución de los pacientes operados por presión intraocular no controlada dependiendo de la cirugía realizada**

	<b>Colocación Válvula Ahmed</b>	<b>Trabeculectomía</b>
<b>Presión no controlada</b>	13 (23.6%)	2 (5.7%)
<b>Resto</b>	42 (76.4%)	32 (91.4%)
<b>Total</b>	<b>55 (100%)</b>	<b>35 (100%)</b>

p=0.02 RR: 5.107 (I.C. 95% 1.07 – 24.23)

**Tabla 6. Distribución de los pacientes operados por daño campimétrico dependiendo de la cirugía realizada**

	<b>Colocación Válvula Ahmed</b>	<b>Trabeculectomía</b>
<b>Daño Campimétrico</b>	29 (52.7%)	32 (91.4%)
<b>Resto</b>	26 (47.3%)	3 (8.6%)
<b>Total</b>	<b>55 (100%)</b>	<b>35 (100%)</b>

p=<0.001 RR 0.1 (I.C. 95% 0.02-0.38)

**Tabla 7. Distribución de los pacientes operados por presencia de neovasos dependiendo de la cirugía realizada**

	<b>Colocación Válvula Ahmed</b>	<b>Trabeculectomía</b>
<b>Neovascular</b>	13 (23.6%)	1 (2.9%)
<b>Resto</b>	42 (76.4%)	34 (97.1%)
<b>TOTAL</b>	<b>55 (100%)</b>	<b>35 (100%)</b>

p0.006 RR= 10.52 (I.C. 95% 1.31-84.54)



## Discusión

La indicación quirúrgica más frecuente para colocación de Válvula de Ahmed fue Glaucoma neovascular con un 23.6%. El 80% de la indicación quirúrgica en Trabeculectomía fue por Glaucoma Primario de Ángulo Abierto.

La agudeza visual no fue una variable directa para la decisión terapéutica quirúrgica del paciente. La probabilidad de la indicación quirúrgica de Presión Intraocular no controlada fue 5 veces mayor en Colocación de válvula de Ahmed en comparación de la Trabeculectomía. El daño campimétrico no difirió en ambas técnicas; mientras que la probabilidad de la indicación quirúrgica para la Válvula de Ahmed fue 10 veces mayor por presencia de neovasos que en los de trabeculectomía. El tratamiento hipotensor indicado como terapia máxima la probabilidad de intervención para colocación de Válvula de Ahmed es casi 7 veces mayor que la trabeculectomía.

Se ha reportado que si la presión intraocular no es posible ser controlado por medicamentos y aplicación de terapia láser o se demuestra progresión del daño campimétrico, el siguiente paso es un tratamiento invasivo como la Trabeculectomía considerado como Gold Standard. La indicación quirúrgica para colocación de Válvula de Ahmed dependerá de las condiciones clínicas en las que el paciente se encuentre, inicialmente la indicación de éste tipo de cirugía valvular era básicamente para los casos de glaucoma refractario (21), sin embargo a pesar de que la trabeculectomía es considerado aún como el “Gold Standard” del tratamiento quirúrgico del glaucoma, se puede considerar la Válvula de Ahmed como primera opción en aquellos casos en donde la tasa de fallo en la cirugía filtrante

puede ser elevado (8,17). Los resultados son consistentes en la literatura donde la presencia de neovasos o hipertensión ocular secundaria son indicación para la colocación de válvula de Ahmed (22).

Las condiciones sistémicas y oculares de los pacientes influyen en el curso de su evolución y respuesta al tratamiento, el cual es multifactorial, por el estado metabólico de los pacientes intervenidos que influye en el desenlace visual. Será importante además identificar los factores que influyen directamente en la respuesta al tratamiento hipotensor y así poder disminuir o retrasar el daño estructural y/o funcional del paciente en las condiciones clínicas en las que se encuentre en una población mexicana, sin embargo no fueron los objetivos de este estudio.

Las limitantes del estudio fueron el tamaño de muestra, no encontrar los estudios de gabinete necesarios en los expedientes para su análisis y notas poco específicas para la justificación de la toma de decisiones.

Una de las fortalezas de este estudio puede ser de utilidad como guía en la toma de decisiones terapéuticas, identificar oportunamente la situación clínica del paciente y disminuir así la probabilidad de complicaciones en cada una de las técnicas quirúrgicas o en su resultado de control de presión intraocular, tomando en cuenta la relación estrecha que tienen las enfermedades sistémicas y oculares en la evolución y respuesta al tratamiento del paciente.

## **Conclusiones**

Los pacientes que no tuvieron control de la presión intraocular y presentaron neovasos, así como el uso de terapia hipotensora máxima, el tratamiento quirúrgico encaminado fue la colocación de válvula de Ahmed independientemente si tenían progresión o no de daño campimétrico o de la agudeza visual que presentaron, representando el 61.1% del total de ojos operados. Los pacientes que tuvieron de diagnóstico Glaucoma Primario de Ángulo Abierto sin ninguna patología ocular asociada sin control de la presión intraocular la técnica quirúrgica empleada fue la trabeculectomía, que claramente éstos pacientes no tenía factores que intervinieran en la tasa de fallo en el control de la presión intraocular.

## Bibliografía

1. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, *et al.* Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts, *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012; 40 (4):341-349
2. Pascolini D, Mariotti S. Global estimates of visual impairment: 2010, *Br J Ophthalmol* 2012;96:614e618.
3. ThamY,XiangL,WongT,*Etal.* Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmol.* 2014; 121 (11) 2081-2090. Nathan N, Joos K.
4. Niraj Nathan & Karen M. Joos (2016): Glaucoma Disparities in the Hispanic Population, *Seminars in Ophthalmology*, DOI: 10.3109/08820538.2016.1154165
5. Gilbert-Lucido ME, García-Huerta M, Ruiz-Quintero N, *Et al.* Estudio epidemiológico de glaucoma en población mexicana, *Rev Mex Oftalmol*; 2010; 84(2):86-90 .
6. Gauthier A, Liu J. Epigenetics and Signaling Pathways in Glaucoma, *Biomed Research Internat.* 2017; 1 (1) 1-12.
7. Boey P, Mansberger S, Ocular hypertension: an approach to assessment and management, *Can J Ophthalmol* 2014;49:489–496
8. Basic and clinical science course (BCSC) Section10: Glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2016/2017:86-

- 115.
9. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective, *J Ophthalmol.* 2017; 52(1):114-124.
  10. Sung K, Wollstein G, Kim N, Macula assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol.* 2012 December ; 96(12): 1452–1455.
  11. D Hood, R Kardon, A framework for comparin structural and functional measures of glaucomatous damage, *Prog Retin Eye Research* 26, 2007, 688-710.
  12. A Turalba, C Grosskreutz, A Review of Current Technology used in evaluation visual Function in glaucoma, *Sem Ophtalmology.* 2010 . 25 (5-6) 309-316.
  13. P Brusini, C Johnson., Staging funcional damage in glaucoma: Review of different Classification Methods. *Surv Ophtalmology* March-April 2007. Vol. 52, 2.
  14. K Kcaczorowski, M Mulak, Heidelberg Edge Perimeter: The New Method of Perimetry, *Adv Clin Med.* 2015, 24,6,1105-1112.
  15. Li T, Lindsley K, Rouse B, *Et al.* Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma, *Ophthalmology.* 2016 Jan;123(1):129-40.
  16. Conlon R, Saheb H, Ahmed I, Glaucoma treatment trends: a review, *Can J Ophtalmol.* 2016.

17. Riva I, Roberti G, *et al.* A review of the Ahmed Glaucoma Valve Implant and comparison with other Surgical Operations. *Adv Ther* 2017 DOI: 10.1007/s12325-017-0503-1
18. Gedde S, Schiffman J, Feuer W, Treatment Outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) Study After Five Years of Follow-up, *Am J Ophthalmol.* 2012 May;153(5):789-803.
19. Tran D, Souza C, Ang M, *et al*, Comparison of long-term surgical success of Ahmed Valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1504–1509
20. HaiBo T, Xin K, ShiHeng L, *et al* , Comparison of Ahmed Glaucoma Valve Implantation and Trabeculectomy for Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLoS ONE* 2015; 10(2): e0118142. doi:10.1371/journal.pone.0118142.
21. Gil F, Los implantes valvulares, una alternativa en el manejo quirúrgico del glaucoma: experiencia a 20 años, *Rev Sal Oc Com* 2013, 5(13-14), 108-110
22. John W Boyle J W and Netland P A, Surgical Technique 3 (Ahmed Glaucoma Valve Drainage Implant) in Sharaawy T M compiler *Glaucoma Surgical Management*, Saunders Elsevier, China 2009, Vol. 2, p. 426