

# Parámetros dosimétricos en cateterismos para cardiopatías congénitas en España: registro multicéntrico Radcong-21 del GTH-SECPCC



Fernando Rueda Núñez<sup>a,\*</sup>, César Abelleira Pardeiro<sup>b</sup>, Beatriz Insa Albert<sup>c</sup>, María Álvarez-Fuente<sup>d</sup>, Vanesa Balboa Barreiro<sup>e</sup>, Fernando Ballesteros Tejerizo<sup>f</sup>, Pedro Betrián-Blasco<sup>g</sup>, Félix Coserría Sánchez<sup>h</sup>, Juana María Espín López<sup>i</sup>, Luis Fernández González<sup>j</sup>, Dolores Herrera Linde<sup>k</sup>, Miguel Romero Moreno<sup>l</sup>, Fernando Sarnago Cebada<sup>m</sup>, Ricardo Sanz-Ruiz<sup>n,o</sup> y Juan Ignacio Zabala Argüelles<sup>p</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cardiología Infantil, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Servicio Gallego de Salud, A Coruña, España

<sup>b</sup> Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Sección de Cardiología Infantil, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup> Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología Infantil, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>e</sup> Unidad de Apoyo a la Investigación, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Servicio Gallego de Salud, Universidade da Coruña, A Coruña, España

<sup>f</sup> Unidad de Hemodinámica, Servicio de Cardiología Infantil, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>g</sup> Unidad de Hemodinámica Pediátrica, Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

<sup>i</sup> Sección de Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

<sup>j</sup> Sección de Hemodinámica-Cardiología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bilbao, España

<sup>k</sup> Instituto Pediátrico del Corazón, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>l</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España

<sup>m</sup> Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>n</sup> Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>o</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>p</sup> Sección de Cardiología Pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Se describen los resultados del Registro Radcong-21 del Grupo de Trabajo de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas con el objetivo de analizar los datos, establecer parámetros de referencia actualizados y compararlos con otros registros.

**Métodos:** Registro multicéntrico, observacional, transversal y retrospectivo de pacientes con cardiopatías congénitas tratados con cateterismo cardiaco en 2021. Cada sala de hemodinámica remite los últimos 100 casos realizados hasta enero de 2022. Análisis descriptivo de variables antropomórficas, procedimientos (agrupados por tipo y riesgo estimado de radiación [RER]), características técnicas y parámetros dosimétricos. Revisión adicional de todos los valores fuera del intervalo de confianza del 95% de la mediana.

**Resultados:** Se analizaron 1.090 procedimientos en 11 salas de hemodinámica de 10 centros hospitalarios. De los pacientes, el 22,8% fueron < 1 año, el 60,7% entre 1 y 18 años, y el 16,4% > 18 años. Los valores del producto dosis-área (PDA)/kg y del PDA/kg/fluoroscopia fueron muy similares independientemente del tipo de sala, al igual que ocurre con la edad, el peso y el grupo RER en la mayor parte de las salas pediátricas. El PDA/kg fue superior en los grupos RER I y III comparado con otros países con registros y programas de mejora activos en este campo (un 78 y un 8,3%, respectivamente).

**Conclusiones:** Se obtienen datos representativos de los parámetros dosimétricos por edad y procedimientos en los cateterismos cardiacos congénitos en España en el año 2021. El PDA/kg es el que tiene menor dispersión en la muestra total. Existen áreas de mejora en comparación con otros países con programas de optimización.

**Palabras clave:** Cardiopatía congénita. Angiografía. Sala de hemodinámica pediátrica. Dosis de radiación. Protección radiológica.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Fernando.Rueda.Nunez@segas.es](mailto:Fernando.Rueda.Nunez@segas.es) [F. Rueda Núñez].

Recibido el 10 de enero de 2023. Aceptado el 15 de febrero de 2023. Online el 11 de abril de 2023.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

## Dosimetric parameters in congenital cardiac catheterizations in Spain: the GTH-SECPCC Radcong-21 multicenter registry

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** The results of the Radcong-21 Registry of the Spanish Society of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease Working Group on Hemodynamics are described to analyze data, establish updated reference parameters, and compare them to other registries.

**Methods:** Retrospective, cross-sectional, observational, multicenter registry of patients with congenital heart disease undergoing cardiac catheterization in 2021. Each cath lab sent the last 100 cases performed prior to January 2022. A descriptive analysis was conducted of anthropomorphic variables, procedural (grouped by type and radiation exposure categories [REC]) and technical characteristics, and dosimetric parameters with additional review of all values outside the 95%CI of the median.

**Results:** A total of 1090 procedures performed in 11 cath lab of 10 hospital centers were analyzed. Age distribution: 22.8% < 1 year, 60.7% between 1-18 years, and 16.4% > 18 years. In dose area product (DAP)/Kg and DAP/Kg/fluoroscopy, the distribution was very similar regardless of the type of cath lab as is the case with most pediatric patients in terms of age, weight, and REC group. The DAP/Kg was higher in the REC I and III groups compared to other countries with registries and improvement programs in this area (78% and 8,3%, respectively).

**Conclusions:** Representative data of dosimetric parameters by age and procedures in congenital cardiac catheterizations were obtained in Spain back in 2021. DAP/Kg is the parameter with the lowest dispersion in the sample. There is room for improvement compared to other countries with optimization programs in this area.

**Keywords:** Congenital heart disease. Angiography. Pediatric cardiac cath lab. Radiation dose. Radiation protection.

### Abreviaturas

**CIA:** comunicación interauricular. **CIV:** comunicación interventricular. **PDA:** producto dosis-área. **RER:** riesgo estimado de radiación. **SECPCC:** Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. **SH:** sala de hemodinámica.

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los procedimientos de hemodinámica en el tratamiento de las cardiopatías congénitas son una realidad creciente en pacientes de cualquier edad. El uso de radiaciones ionizantes conlleva riesgos para la salud de los pacientes y de los profesionales implicados, por lo que la legislación española y la Comisión Internacional de Protección Radiológica recomiendan registrar la dosis de radiación recibida y establecer y aplicar valores de referencia para los distintos procedimientos guiados por fluoroscopia, que se deberán revisar regularmente<sup>1-3</sup>. En este contexto, resulta necesario el registro de datos locales que permitan hacer comparaciones y análisis de buena práctica clínica en los centros.

El Grupo de Trabajo de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (GTH-SECPCC) presentó una comunicación en el Congreso Nacional de esta en el año 2017, en la que se estableció una primera aproximación a este problema. Existen también precedentes en relación con procedimientos coronarios, como el publicado por el Grupo de Trabajo de Dosimetría y Criterios de Calidad en Cardiología Intervencionista, auspiciado por la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología<sup>4</sup>, pero hasta la fecha no existen en nuestro país publicaciones similares en la edad pediátrica ni en pacientes con cardiopatías congénitas.

El objetivo principal de la presente publicación es mostrar y analizar los datos actuales de los parámetros dosimétricos representativos de los cateterismos realizados en pacientes con cardiopatías congénitas en España. De forma secundaria, se pretende establecer valores de referencia en nuestro país para dichos parámetros, por grupos de edad y tipo de intervención, y compararlos con los registros establecidos en otros países.

### MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, transversal y retrospectivo. En él se describen los parámetros dosimétricos de los procedimientos realizados en un gran número de pacientes con cardiopatías congénitas en España en el año 2021. En todos los casos se ha seguido la normativa exigida por los distintos centros para acceder a los datos clínicos, estando los pacientes y los hospitales anonimizados y codificados con numéricos identificativos consecutivos. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la unidad de investigación de referencia (código 2018/491); no se consideró obligatorio obtener el consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo observacional con intención de mejora asistencial.

La población objeto de estudio está constituida por los últimos 100 casos de cateterismos en pacientes con cardiopatías congénitas realizados en cada sala de hemodinámica (SH) hasta enero 2022. Se invitó a participar a los centros pertenecientes al GTH-SECPCC. La recogida de casos fue de manera consecutiva e independiente del tipo de procedimiento y de las características del paciente. No fue posible una auditoría externa, pero buscando el máximo control de calidad, según el principio recogido en la Declaración STROBE (*STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology*)<sup>5</sup>, se decidió que todos los datos recibidos fuera de los valores del intervalo de confianza del 95% (IC95%) de la mediana se remitieran a los investigadores para revisión adicional, confirmación y justificación de los resultados. Así, los criterios de exclusión fueron una n < 50 casos por SH, cateterismos realizados antes del año 2021, cateterismos realizados en pacientes sin cardiopatía congénita, no cumplimentación del registro de variables (salvo el kerma en aire) y respuesta negativa (o no respuesta) a la revisión o la confirmación adicional cuando fuera necesaria. El foramen oval

no se consideró una cardiopatía congénita y se excluyeron del análisis las SH con > 75% de casos rechazados.

Se recogieron las siguientes variables:

- Parámetros antropomórficos: edad, peso (kg), talla (cm) y superficie corporal (m<sup>2</sup>).
- Tipos de procedimientos, agrupados en 16 categorías: angioplastia de rama pulmonar, angioplastia de tracto de salida del ventrículo derecho, *stent* en *ductus* o fístula, coartación de aorta, otras angioplastias, implante de prótesis pulmonar, cierre de comunicación interauricular (CIA), cierre de comunicación interventricular, cierre de *ductus*, cierre de colaterales, valvuloplastia aórtica, valvuloplastia pulmonar, procedimiento combinado, test de vasodilatación pulmonar, cateterismo diagnóstico, y otros. A su vez, para poder compararlos con otras series publicadas, los procedimientos se agruparon según el riesgo estimado de radiación (RER) de acuerdo con el criterio de Quinn et al.<sup>6</sup> en 3 grupos de patologías con previsible dosis similar de radiación en orden creciente.
- Características técnicas: utilización de biplano o angiografía rotacional 3D (3DRA) y tipo de SH.
- Parámetros dosimétricos: producto dosis-área (PDA, μGym<sup>2</sup>), kerma en aire (Ka, mGy) y tiempo de fluoroscopia (minutos).

**Análisis estadístico**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio utilizando los paquetes estadísticos SPSS, versión 28.0, y R versión 4.1.2. Se utilizaron contrastes bilaterales y se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absoluta y relativa. Las variables cuantitativas se expresaron como mediana y su IC95%, siguiendo el criterio utilizado en otros artículos de referencia con el objetivo de facilitar la comparación con nuestros resultados y hacer más cómoda la lectura y la interpretación de las tablas. Los contrastes también se hicieron sobre la mediana. En el material adicional de este artículo se añaden la media y el rango intercuartílico para cada una de las variables en la descripción de la muestra total (tabla 1 del material adicional), los grupos RER (tablas 2 a 4 del material adicional) y el tipo de SH (tablas 5 a 7 del material adicional).

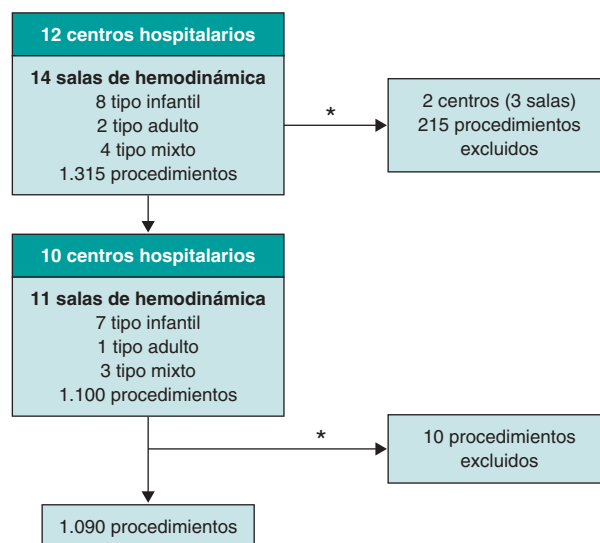
Se realizó una descripción de la totalidad de la muestra y según el grupo RER y el tipo de SH. Los parámetros de radiación se describieron tanto en general como por las SH participantes, por tipo de SH, por grupos de edad y por tipo de procedimiento.

La comparación de los parámetros de radiación según el tipo de SH se realizó mediante contrastes de medianas aplicando la corrección de Bonferroni. Se realizaron diagramas de dispersión entre los parámetros de exposición PDA/kg y PDA/kg/fluoroscopia (eje y) y el peso (eje x), tanto a nivel general como por grupo RER.

**RESULTADOS**

**Población muestral**

En España, la actividad hemodinámica en pacientes con cardiopatías congénitas se realiza en 3 tipos de SH según el perfil de paciente: dedicación preferente a < 18 años (tipo pediátrico), dedicación preferente a > 18 años (tipo adulto) y sin discriminación de edad (tipo mixto). A la petición del registro respondieron 12 centros



**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de los procedimientos analizados. \*Criterios de exclusión: n < 50 casos por sala, cateterismos realizados antes del año 2021, cateterismos realizados en pacientes sin cardiopatía congénita, no cumplimentación del registro de variables (salvo el kerma en aire) y respuesta negativa (o no respuesta) a la revisión o la confirmación adicional, cuando se consideró necesaria. Se excluyeron las salas con rechazo de casos > 75%.

**Tabla 1.** Características demográficas y parámetros dosimétricos de la muestra global

	n	Media	Mediana	IC95% (mediana)
Edad	1.090	11,03	6	6-7
Peso (kg)	1.090	29,69	20	19-22,1
Talla (cm)	1.090	113,46	114	109-119
SC (m <sup>2</sup> )	1.090	0,93	0,8	0,77-0,87
Kerma (mGy)	889	286,26	83,02	76,47-92,8
PDA (μGym <sup>2</sup> )	1.090	3.783,27	1.128,9	975,62-1.275
Fluoroscopia (min)	1.090	21,29	15,12	14,13-16,2
PDA/fluoroscopia (μGy.m <sup>2</sup> /kg/min)	1.090	216,18	77,62	70,11-88,89
PDA/kg (μGy.m <sup>2</sup> /kg)	1.090	132,38	62,3	56,75-69,03
PDA/SC	1.090	3.500,87	1.633,57	1.480-1.811,09
PDA/kg/fluoroscopia	1.090	8,28	3,81	3,54-4,06
PDA/SC/fluoroscopia	1.090	213,84	99,73	91,99-107,09

IC95%: intervalo de confianza del 95%; PDA: producto dosis-área; SC: superficie corporal.

hospitalarios. En 2 de ellos, la actividad en niños y adultos está diferenciada en distintas salas y equipos de trabajo, por lo que el total de SH participantes fue de 14: 8 de tipo pediátrico, 4 de tipo mixto y 2 de tipo adulto. Tras aplicar los criterios de exclusión, se rechazaron los datos de 3 SH: 1 por tener n < 50 y 2 por tener > 75% de los casos dentro de los criterios de exclusión (la mayoría por no respuesta a la petición de revisión y confirmación adicional). El total de procedimientos remitidos por las 11 restantes fue de 1.100, de los cuales se excluyeron 10 por respuesta negativa a la

**Tabla 2.** Procedimientos por grupo RER y tipo de sala de hemodinámica

	Total	RER	Tipo de sala				
			n (%)	n (%) <sup>a</sup>	Pediátrica	Adultos	Mixta
					n (%)	n (%)	n (%)
Total general	1.090 (100)	910 (100)	691 (63,4)	100 (9,2)	299 (27,4)		
Total RER I	743 (68,2)	743 (81,7)	453 (65,6)	78 (7,8)	212 (70,9)		
Stent ductus o fístula	9 (0,8)	9 (1)	5 (0,7)	0 (0)	4 (1,3)		
Coartación de aorta	66 (6,1)	66 (7,3)	45 (6,5)	1 (1)	20 (6,7)		
Oclusión de CIA	128 (11,7)	128 (14,1)	79 (11,4)	8 (8)	41 (13,7)		
Oclusión de ductus	155 (14,2)	155 (17)	98 (14,2)	1 (1)	56 (18,7)		
Valvuloplastia aórtica	29 (2,7)	29 (3,2)	19 (2,8)	1 (1)	9 (3)		
Valvuloplastia pulmonar	67 (6,2)	67 (7,4)	48 (7)	2 (2)	17 (5,7)		
Test vasodilatación pulmonar	12 (1,1)	12 (1,3)	6 (0,9)	0 (0)	6 (2)		
Cateterismo diagnóstico	277 (25,4)	277 (30,4)	153 (22,1)	65 (65)	59 (19,7)		
Total RER II	145 (13,3)	145 (15,9)	103 (15)	10 (10)	32 (10,7)		
Angioplastia rama pulmonar	81 (7,4)	81 (8,9)	57 (8,3)	5 (5)	19 (6,4)		
Angioplastia TSVD	21 (1,9)	21 (2,3)	14 (2)	4 (4)	3 (1)		
Oclusión de CIV	24 (2,2)	24 (2,6)	19 (2,8)	0 (0)	5 (1,7)		
Cierre colateral	19 (1,7)	19 (2,1)	13 (1,9)	1 (1)	5 (1,7)		
Total RER III	22 (2)	22 (2,4)	8 (1,2)	4 (4)	10 (3,3)		
Implante prótesis pulmonar	22 (2)	22 (2,4)	8 (1,2)	4 (4)	10 (3,3)		
Total no RER	180 (16,5)	0	127 (18,3)	8 (8)	45 (15,1)		
Otras angioplastias	32 (2,9)	0	14 (2)	7 (7)	11 (3,7)		
Combinado	90 (8,3)	0	72 (10,4)	1 (1)	17 (5,7)		
Otros	58 (5,3)	0	41 (5,9)	0 (0)	17 (5,7)		

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; RER: riesgo estimado de radiación; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho.

<sup>a</sup> Porcentaje sobre el total de los incluidos en grupos RER; en el resto de las columnas, el porcentaje es sobre el global.

revisión adicional. Finalmente, en este estudio se analizaron los datos correspondientes a 1.090 procedimientos de 10 centros hospitalarios, con un total de 11 SH (7 de tipo pediátrico, 3 de tipo mixto y 1 de tipo adulto). El diagrama de flujo se muestra en la [figura 1](#). Las medianas de edad y de peso fueron 6 años (IC95%, 6-7) y 20 kg (IC95%, 19-22,1). La distribución por grupos de edad fue del 22,8% < 1 año, el 60,7% entre 1 y 18 años, y el 16,4% > 18 años. En la muestra total, la mediana de los parámetros dosimétricos fue de 1.128,9  $\mu\text{Gym}^2$  (IC95%, 975,6-1275) para el PDA (n = 1.090), 15,12 min (IC95%, 14,1-16,2) para el tiempo de fluoroscopia (n = 1.090) y 83 mGy (IC95%, 76,5-92,8) para el Ka (n = 889). Cabe destacar que 2 de las SH no registran sistemáticamente el Ka (1 de tipo adulto y 1 de tipo pediátrico) ([tabla 1](#)).

### Tipo de procedimientos

En la [tabla 2](#) se muestra la distribución de los procedimientos en función del grupo RER de Quinn et al.<sup>6</sup> y del tipo de SH. El 83,5% de los procedimientos se pudieron clasificar en alguno de los grupos RER; de ellos, el 81,7% correspondieron al grupo I, el 15,9% al grupo II y el 2,4% al grupo III. El 63,4% de los procedimientos se

realizaron en SH pediátricas, el 27,4% en SH de tipo mixto y el 9,2% en SH de adultos. El tipo de procedimiento más frecuente en todas las SH es el cateterismo diagnóstico, especialmente en las de adultos, donde constituye el 65% del total. Dentro de los procedimientos intervencionistas predominan los oclusores, como el cierre de ductus (14,2%) y de CIA (11,7%), seguidos de la angioplastia de ramas pulmonares (7,4%) o de coartación de aorta (6,1%).

### Comparación entre las salas de hemodinámica participantes

La comparación de resultados por edad y grupo RER en la muestra general y por cada SH participante se presenta en la [tabla 3](#). La mayor parte de las SH pediátricas tienen una distribución muy similar en cuanto a edad, peso y grupo RER. En todas las SH, los pacientes incluidos en el grupo RER I son los más frecuentes. En las SH de adultos y mixtas hay un ligero aumento de los procedimientos del grupo RER III respecto a las pediátricas (4 frente a 1%). En cuanto al PDA/kg y el PDA/kg/fluoroscopia, la distribución es muy similar en los tres tipos de SH, salvo en la sala H4, en la que se observan valores muy superiores al total (261,3 frente a 62,3  $\mu\text{Gym}^2/\text{kg}$ , y 37,1 frente a 3,8  $\mu\text{Gym}^2/\text{kg}/\text{min}$ ).

**Tabla 3.** Características demográficas, PDA/kg y PDA/kg/fluoroscopia por sala y grupo de riesgo estimado de radiación

	Total	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11
<i>n</i>	1.090	100	99	100	100	99	100	100	100	100	92	100
<i>Tipo de sala</i>		Adultos	Mixta	Mixta	Mixta	Pediátrica	Pediátrica	Pediátrica	Pediátrica	Pediátrica	Pediátrica	Pediátrica
<i>Edad, mediana (IC95%)</i>	6 (6-7)	34 (30-42)	7 (6-10)	8 (7-15)	5,5 (4-8)	3 (2-5)	4 (3-9)	3,7 (2,4-4,9)	2 (1-3)	7,5 (6-10)	4 (4-6)	5,5 (5-8)
< 1 año (%)	249 (22,8%)	0	21	13	23	40	25	32	36	25	15	19
1-18 años (%)	662 (60,8%)	2	59	56	61	59	63	68	64	74	75	81
> 18 años (%)	179 (16,4%)	98	19	31	16	0	12	0	0	1	2	0
<i>Peso, mediana (IC95%)</i>	20 (19-22,1)	66,9 (62,8-71,2)	26 (21,6-34)	36 (25-49)	19,5 (16-26)	12 (9,1-16,3)	15,2 (11,8-18,3)	15 (12-20,3)	11,4 (9,5-13,4)	23,5 (20-32)	16 (14-20)	21 (18-27)
<i>RER</i>	<i>n</i> = 910	92	86	89	79	79	91	76	96	77	82	63
RER I (%)	743 (81,6%)	78 (84,8%)	69 (80,2%)	76 (85,4%)	67 (84,8%)	54 (68,4%)	60 (65,9%)	59 (77,6%)	85 (88,5%)	59 (76,6%)	79 (96,3%)	57 (90,5%)
RER II (%)	145 (16%)	10 (10,9%)	14 (16,3%)	10 (11,2%)	8 (10,1%)	25 (31,6%)	26 (28,6%)	17 (22,4%)	11 (11,5%)	16 (20,8%)	3 (3,7%)	5 (7,9%)
RER III (%)	22 (2,4%)	4 (4,3%)	3 (3,5%)	3 (3,4%)	4 (5,1%)	0 (0%)	5 (5,5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,6%)	0 (0%)	1 (1,6%)
<i>PDA/kg (μGy·m<sup>2</sup>/kg), mediana (IC95%)</i>	62,3 (56,7-69)	64,0 (52,2-78,7)	50,1 (37,6-65,8)	56,2 (45,3-73,5)	261,3 (213,2-326,9)	52 (44,5-75,9)	44,6 (34,3-61,9)	69,8 (55-93,8)	33,2 (27,2-38,3)	95,9 (74,4-136,5)	37,6 (29,5-44,6)	80,9 (64,4-97,6)
RER I	48,1 (43,6-53,1)	53,4 (38,8-69)	54,4 (37,6-72,9)	49,1 (39,7-59,8)	215,7 (180,5-284,4)	30,3 (23,4-45,2)	21,5 (18,2-34,7)	54,3 (47,7-101,2)	30,5 (25,1-35,7)	71,2 (59,7-92,2)	31,8 (23,5-39,8)	54,3 (38-83,3)
RER II	104,7 (80,7-130)	116,5 (53-195,9)	38,9 (21-80,7)	135,5 (53,1-276,9)	417,1 (262,7-644,4)	81 (52-105,8)	91,7 (57,1-122,4)	91,9 (78,1-216,1)	80 (46,5-131,5)	238,8 (139,8-561,7)	47,6 (37,5-223,7)	175,7 (170,8-223,8)
RER III	213,5 (161,9-291,6)	202,4 (113-351)	178,3 (65,8-291,7)	144,7 (105,4-225,9)	253,4 (145,1-328,6)	0	298,5 (233,8-471,9)	0	0	195,8 (176,8-214,8)	0	161,9
<i>PDA/kg/fluoroscopia (μGy·m<sup>2</sup>/kg/min)</i>	3,8 (3,5-4,1)	3,22 (2,81-3,62)	2,9 (2,2-3,9)	4,8 (3,7-5,7)	37,1 (31,2-41,2)	2,2 (1,8-2,6)	2,8 (2,4-3,4)	2,6 (2,3-3)	3,9 (3,5-4,4)	6,8 (5,9-7,9)	2,8 (2,5-3,3)	5,4 (4,7-7,2)
RER I	3,61 (3,4-3,9)	2,9 (2,4-3,4)	3,4 (2,5-4,5)	4,4 (3,5-5,6)	39,6 (30,7-46)	1,8 (1,5-2,5)	2,7 (2,3-3,2)	2,5 (2,2-3,2)	3,8 (3,4-4,3)	6,3 (5-7)	2,8 (2,5-3,3)	5,1 (4,6-7,6)
RER II	3,6 (3-4,4)	4,3 (3,1-4,8)	1,7 (1-4,1)	4,8 (2,6-9,9)	29,3 (12,5-43,3)	2,3 (1,8-2,8)	3 (2,4-4,5)	2,3 (2,2-3,4)	4,4 (3,6-7)	8,6 (5,3-10,1)	3,5 (2,8-5,4)	8,1 (7,8-9,1)
RER III	7,03 (5,3-8,9)	5 (3-6,1)	7 (1,5-8,5)	5,3 (4,5-16)	6,3 (4,4-9,9)	0	7,5 (7,4-9,7)	0	0	9,3 (8,9-9,7)	0	11,4

IC95%: intervalo de confianza del 95%; PDA: producto dosis-área; RER: riesgo estimado de radiación.

### Análisis de los parámetros dosimétricos

En los diagramas de dispersión del peso frente al PDA, del peso frente al PDA/kg y del peso frente al PDA/kg/fluoroscopia en la muestra total y por grupo RER, se observa una menor dispersión en el parámetro PDA/kg, en especial en la muestra global y el grupo RER I (figura 2 y figura 1 del material adicional). En cuanto a la distribución en función del tipo de SH según edad, el grupo RER y los parámetros dosimétricos, se observan diferencias significativas en todos los contrastes de medianas 2 a 2 excepto en PDA/kg y PDA/kg/fluoroscopia entre las SH de adultos y las pediátricas (figura 3).

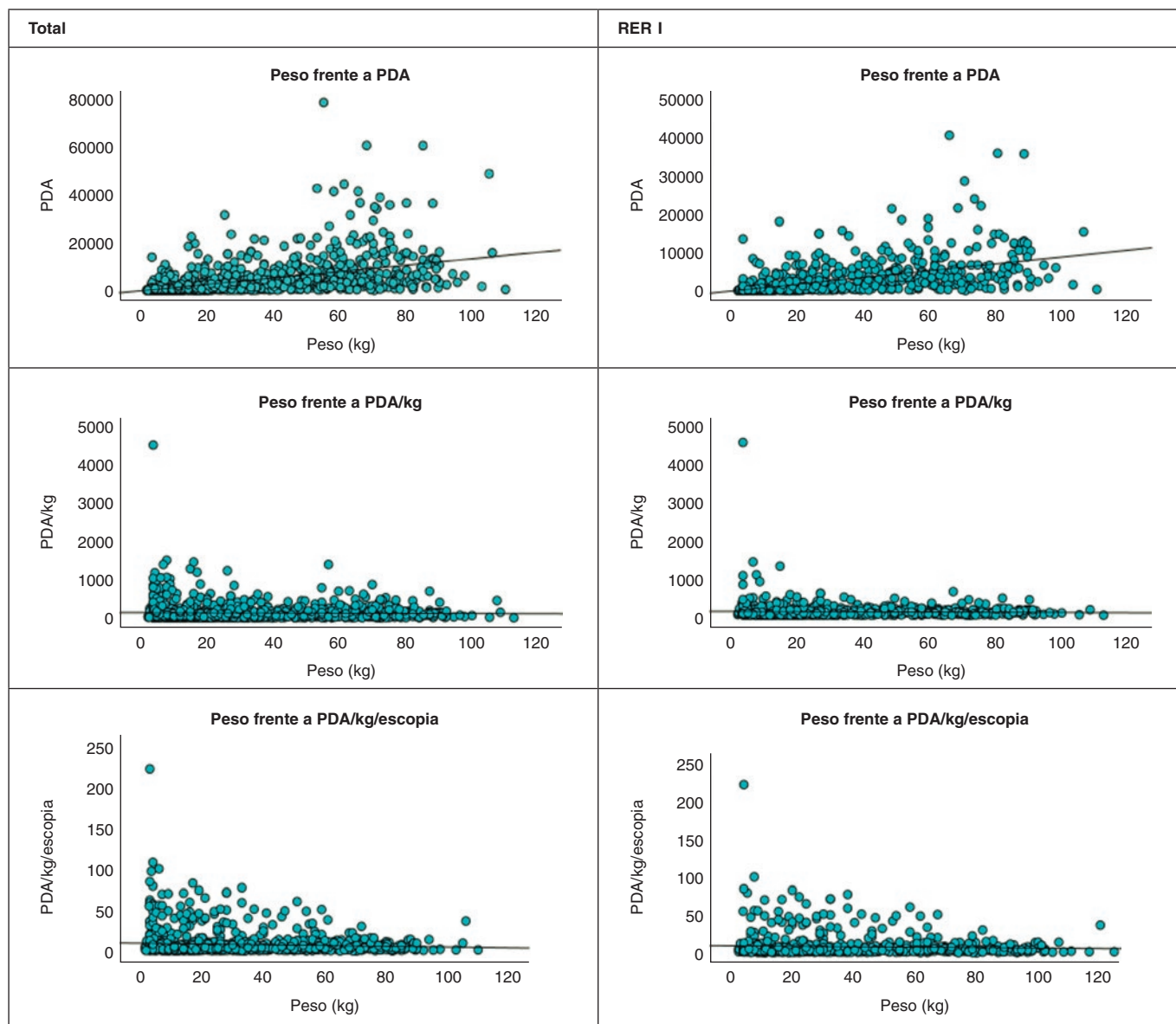
### DISCUSIÓN

Hasta donde conocemos, este estudio es el primero publicado sobre la dosis de radiación asociada a los procedimientos hemodinámicos en pacientes con cardiopatías congénitas en España. La radiación en los cateterismos en estos pacientes debería ser una preocupación de vital importancia, ya que son procedimientos especialmente largos, complejos y variados. Este problema afecta en especial a la población infantil con cardiopatías congénitas, que va a ser tratada con múltiples cateterismos durante su vida<sup>7,8</sup>. También la dosis acumulada por el operador es un tema relevante, sobre todo con

pacientes pediátricos, para los que la distancia al tubo de rayos X (determinante en la cantidad de radiación recibida<sup>9</sup>) es mucho menor que en los adultos. Por todo ello, es importante que la técnica de adquisición siga los principios del concepto «ALARA» (*As Low As Reasonable Achievable*), que incluyen recomendaciones como la racionalización del zoom, el uso de colimación, la posición adecuada de la mesa, las características del haz (imágenes por segundo, voltaje, amperaje) y el almacenamiento de las imágenes desde la escopia en lugar del cine<sup>10-13</sup>. Es decir, con una correcta técnica se puede disminuir la dosis de radiación sin variar los tiempos totales de fluoroscopia, manteniendo suficientes garantías clínicas para la toma de decisiones y el trabajo en la SH.

Hay precedentes sobre la disminución de la dosis tras el inicio de programas de formación de los equipos y los operadores<sup>13,14</sup>, del desarrollo de protocolos específicos de adquisición<sup>15,16</sup> y de la creación de registros sobre la radiación recibida. Así, en los Estados Unidos existen varias publicaciones relacionadas con este tema elaboradas por el grupo multicéntrico *Congenital Cardiac Catheterization Outcomes Project*, fundado en 2006<sup>17</sup>. Utilizando los datos de este grupo de trabajo, Ghelani et al.<sup>18</sup> publicaron en 2014 los resultados de un estudio retrospectivo, de 2009 a 2013, para establecer los parámetros dosimétricos de referencia en 6 patologías congénitas. En paralelo, se desarrolló un programa de optimización de las dosis de



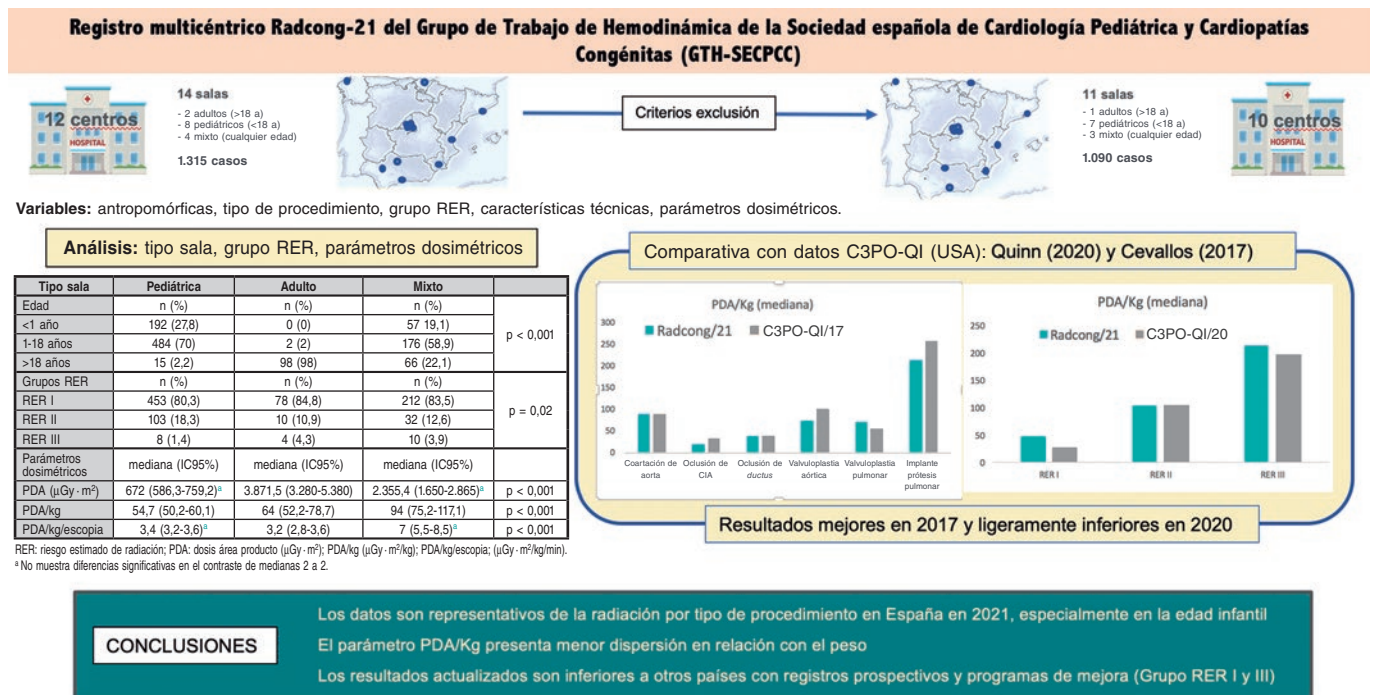


**Figura 2.** Diagramas de dispersión de la muestra general y del grupo riesgo estimado de radiación (RER) para los valores de peso (kg) frente a producto dosis-área (PDA) ( $\mu\text{Gy}\cdot\text{m}^2$ ), peso frente a PDA/kg ( $\mu\text{Gy}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$ ) y peso frente a PDA/kg/fluoroscopia ( $\mu\text{Gy}\cdot\text{m}^2/\text{kg}/\text{min}$ ). Se representan los diagramas de la muestra total y de los procedimientos pertenecientes al grupo RER I (los del resto de los grupos están disponibles en el material adicional). La menor dispersión se observa en la columna central de peso frente a PDA/kg, tanto en la muestra total como en el grupo RER I.

radiación, *Congenital Cardiac Catheterisation Outcomes Project – Quality Improvement (C3PO-QI)*, que constaba de cursos de educación sobre protección radiológica a los profesionales, intercambio de información entre centros y casas comerciales, optimización de los protocolos de adquisición y desarrollo de herramientas digitales para registro e identificación de áreas de mejora. Posteriormente, en 2017, Cevallos et al.<sup>19</sup> publicaron los resultados de un registro prospectivo de los años 2014 a 2015, tras la aplicación de dicho programa, y hallaron que las dosis de radiación habían disminuido para todas las patologías descritas. Por último, Quinn et al.<sup>20</sup> presentaron en el año 2020 los datos incluidos de manera prospectiva en el C3PO-QI de 2015 a 2017 para 40 procedimientos simples o combinados, agrupados en los 3 grupos RER propuestos previamente<sup>6</sup>, que mostraron una disminución significativa de las dosis de radiación.

El presente trabajo, realizado por el GTH-SECPC, puede sentar las bases para el desarrollo de programas similares en nuestro país.

La distribución de pacientes por edad, procedimiento y grupo RER es muy similar a la de otros registros publicados con mayor número de pacientes<sup>17,19,20</sup>. A pesar de que un 16,5% de los pacientes no pudieron ser clasificados en ningún grupo RER, la mayor parte corresponden a procedimientos combinados u otras angioplastias, lo que previsiblemente aumentaría el porcentaje de pacientes en RER II o RER III. Quizás, la mayor limitación del Radcong-21 es la escasa participación de centros y SH con especial dedicación a adultos. En el XXXI Informe sobre el Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (ACI-SEC) se comunicaron 527 procedimientos intervencionistas en cardiopatías congénitas del adulto en el año 2021<sup>21</sup>. En nuestra serie, si bien hay que tener en cuenta que no cubre el total del año 2021, sino solo 100 casos por hospital, se comunican 179 procedimientos en mayores de 18 años, lo que está lejos de la cifra antes citada. Por el contrario, en nuestro registro participaron casi



**Figura 3.** Figura central. Resumen del diseño de la selección de casos, los resultados según el tipo de sala, la edad, el grupo RER, el PDA/kg y el PDA/kg/fluoroscopia, comparación con otros registros y conclusiones del estudio. CIA: comunicación interauricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PDA: producto dosis-área; RER: riesgo estimado de radiación.

todas las SH del país con dedicación a cardiopatías congénitas en edad infantil (12 de un total de 14). De esta manera, los datos obtenidos en el Radcong-21 porcentualmente son muy similares a la distribución por tipo de procedimiento en menores de 18 años en el primer informe oficial de la ACI-SEC y el GTH-SECPC sobre el Registro Español de Intervencionismo en Cardiopatías Congénitas del año 2020<sup>22</sup>, en el que predominan los procedimientos oclusores (tipo CIA y *ductus*) y la angioplastia pulmonar o de coartación de aorta.

Cuantificar la radiación recibida por un individuo durante un cateterismo es muy complejo. La utilización de factores de conversión intenta obviar de alguna manera la discrepancia entre las distintas formas de medición, pero no hay que olvidar que muchas veces tienen diferente aplicación y se basan en modelos artificiales<sup>23</sup>. Para complicar más las cosas, no existe un criterio homogéneo de unidades entre las distintas casas comerciales, lo que dificulta la comparación directa entre hospitales. Para muchos autores, el parámetro más aproximado a la dosis de radiación recibida por un paciente es el PDA<sup>19,20</sup>. Como está recogido en otras publicaciones, el tiempo de fluoroscopia no refleja la dosis recibida de radiación, ya que valores muy dispares en kerma o PDA se correlacionan con los mismos tiempos de fluoroscopia<sup>16-20</sup>. Algunos grupos proponen la utilización del kerma en aire indexado por el peso<sup>17</sup>, pero en nuestro entorno sabemos que este parámetro no lo recogen todos los centros de manera sistemática. De forma similar a lo descrito en otros trabajos, en nuestros datos se puede ver que, a mayor edad, aumenta la dosis de radiación recibida, lo que se explica por el aumento del peso de los pacientes (tabla 1). Otros factores que pueden influir de manera significativa en la dosis recibida son la dificultad de cada procedimiento y la experiencia de los operadores. Para intentar minimizar estas limitaciones se puede indexar el PDA por el peso (disminuye el sesgo de aumento de radiación por las características del paciente) y por el peso y la fluoroscopia (disminuye el sesgo de aumento de radiación por una especial complejidad del procedimiento o inexperiencia del operador). Así, algunos

autores sostienen que el PDA/kg permitiría una comparación más fiable entre procedimientos y rangos de edad<sup>20</sup>, mientras que otros defienden que solo permitiría la estandarización entre pacientes del mismo grupo de edad en los que exista amplia diferencia de pesos<sup>19</sup>. En nuestros datos se observa que el PDA/kg es el valor que tiene menor dispersión en el total de la muestra y en el RER tipo I (figura 2 y figura 1 del material adicional), lo que podría apoyar su utilización en los estudios comparativos. En nuestros datos, es llamativo que en algunas SH con valores de PDA/kg superiores a otras esta relación se invierte en el PDA/kg/fluoroscopia, probablemente por diferencias entre operadores, tal como se ha argumentado antes. Sirva de ejemplo la comparación entre las H2, H5 y H7, con PDA/kg de 50, 52 y 69,8, y PDA/kg/fluoroscopia de 2,9, 2,2 y 2,6, respectivamente, y las H6 y H8, con PDA/kg de 44,6 y 33,2, y PDA/kg/fluoroscopia de 2,8 y 3,9, respectivamente. Sería interesante, en próximos estudios, valorar con mayor profundidad este dato, quizás analizando la variabilidad entre operadores en cada centro o SH.

Si se comparan nuestros datos con los del C3PO-QI (tabla 4), vemos que las cifras de PDA/kg de nuestra serie son mejores o similares a las publicadas en 2017<sup>19</sup>, pero desfavorables en relación con los grupos RER I y III en 2020<sup>20</sup> (un aumento de dosis del 78 y el 8,3%, respectivamente). Las diferencias no parecen exageradas, máxime si se observan los IC95%, y no se corresponden con todos los centros del registro, pero obligan a una reflexión sobre la necesidad de políticas de formación y concienciación en cuanto a la exposición radiológica durante los cateterismos cardiacos en nuestro país.

**Limitaciones**

Este trabajo presenta las limitaciones de ser un estudio retrospectivo. La recogida de datos es voluntaria y no auditada. Los centros participantes tienen distinta carga asistencial, por lo que el intervalo temporal para cumplir el objetivo de procedimientos no es

**Tabla 4.** Comparación entre Radcong-2021 y los datos del C3PO-QI de 2017<sup>19</sup> y 2020<sup>20</sup>

Patologías prevalentes	Radcong-2021			C3PO-QI 2017 <sup>19</sup>	
	n (% total)	PDA/kg <sup>a</sup> (IC95%)	PDA/kg <sup>a</sup> (P95)	n (% total)	PDA/kg <sup>a</sup> (P95)
Coartación de aorta	66 (6,1%)	90,2 (56,7-121,1)	90,2 (413)	288 (3,3%)	90 (384)
Oclusión CIA	128 (11,7%)	20,5 (18,1-26,1)	20,5 (358)	295 (3,4%)	34 (199)
Oclusión <i>ductus</i>	155 (14,2%)	37,5 (31,8-44,4)	37,5 (216)	443 (5,1%)	37 (217)
Valvuloplastia aórtica	29 (2,7%)	72,1 (52,7-129,5)	72,1 (284)	136 (1,6%)	99 (383)
Valvuloplastia pulmonar	67 (6,2%)	71,2 (48,6-90)	71,2 (450)	258 (3%)	53 (335)
Implante prótesis pulmonar	22 (2%)	213,5 (161,9-291,6)	213,5 (327)	199 (2,3%)	257 (671)

Grupo RER	Radcong-2021		C3PO-QI 2020 <sup>20</sup>	
	n (% total)	PDA/kg <sup>a</sup> (IC95%)	n (% total)	PDA/kg <sup>a</sup> (IC95%)
RER I	743 (81,6%)	48,1 (43,6-53,1)	10.649 (70%)	27 (7-66)
RER II	145 (16%)	104,7 (80,7-130)	2.771 (18%)	106 (50-216)
RER III	22 (2,4%)	213,5 (161,9-291,6)	1.837 (12%)	197 (13-119)

CIA: comunicación interauricular; IC95%: intervalo de confianza del 95%; P95: percentil 95 de la mediana; PDA: producto dosis-área RER: riesgo estimado de radiación.  
<sup>a</sup> PDA/kg en  $\mu\text{Gy}\cdot\text{m}^2/\text{kg}$ .

constante. Se siguió este criterio para favorecer la representatividad de la realidad nacional, que se puede considerar apropiada en la edad infantil, pero no en los adultos, de los que hubo menor participación. La contribución de la experiencia del operador o de la calidad técnica de la SH a la dosis de radiación puede ser un elemento de confusión, pero en cualquier caso es parte de la realidad del trabajo cotidiano. Tampoco es posible considerar los pacientes con procedimientos repetidos ni aquellos a los que de forma complementaria al cateterismo programado se les realizaron técnicas de imagen que conllevan un aumento de la dosis de radiación.

## CONCLUSIONES

Se han obtenido datos representativos de parámetros dosimétricos por edad y procedimientos en cateterismos realizados en pacientes con cardiopatías congénitas realizados en España en el año 2021. El parámetro PDA/kg es el que tiene menor dispersión en la muestra. Los resultados son representativos de la realidad de nuestro país en la edad infantil, ya que incluyen casi todos los centros que realizan esta actividad y podrían usarse como referencia en ese rango de edad. En cambio, en los adultos deben considerarse orientativos. En general, los resultados son inferiores a los de otros países con registros prospectivos y programas de educación y mejora en esta área. En la [figura 3](#) se resumen el diseño del registro, los principales resultados generales y las conclusiones.

La realización de registros ayuda a controlar la calidad de la asistencia y permite identificar objetivos de mejora. Es conveniente llevar a cabo programas de formación y educación en este campo, así como realizar registros prospectivos y con mayor participación de centros de adultos. Por todo ello, este registro supone un paso importante para el desarrollo de futuros programas o proyectos de mejora, tanto locales como nacionales.

## FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial ni de entidades sin ánimo de lucro.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

F. Rueda Núñez, B. Insa Albert, C. Abelleira Pardeiro y M. Álvarez-Fuente contribuyeron a la redacción del texto. V. Balboa Barreiro realizó el análisis estadístico. Todos los autores contribuyeron a la concepción y el diseño, la adquisición de datos, la revisión crítica y la aprobación final de la versión publicada.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- El cateterismo cardiaco en pacientes con cardiopatías congénitas es necesario en muchas ocasiones en edades tempranas y de forma repetida a lo largo de la vida, además de ser procedimientos largos y complejos, lo que aumenta el riesgo de radiación sobre pacientes y profesionales.
- Es necesaria y obligada la realización de registros locales para establecer valores de referencia de radiación por tipo de procedimiento y paciente.
- La implementación de registros y programas educativos disminuye la dosis de radiación observada en estudios prospectivos.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Es la primera publicación en España sobre parámetros dosimétricos de los cateterismos cardiacos en pacientes con cardiopatías congénitas.



- Se obtienen datos representativos de parámetros dosimétricos por edad y procedimientos en los cateterismos cardíacos congénitos realizados en España en el año 2021. Por tanto, se establecen valores de referencia para estudios comparativos o prospectivos, especialmente en edad infantil.
- Se constata que, en general, los resultados en nuestro país son inferiores a los de otros países con registros prospectivos y programas de educación y mejora en esta área.

## MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M23000372>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2007;37:1-332.
2. Real Decreto 1976/1999, de 23 de diciembre, por el que se establecen los criterios de calidad de radiodiagnóstico. Boletín Oficial del Estado núm. 311, de 29 de diciembre de 1999. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/1999/12/23/1976>. Consultado 1 Oct 2022.
3. Real Decreto 601/2019, de 18 de octubre, sobre justificación y optimización del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. Boletín Oficial del Estado núm. 262, de 31 de octubre de 2019, páginas 120840 a 120856. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2019/10/18/601>. Consultado 1 Oct 2022.
4. Sánchez RM, Vano E, Fernández JM, Escaned J, Goicolea J, Pifarré X; DOCCACI Group. Initial results from a national follow-up program to monitor radiation doses for patients in interventional cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:63-65.
5. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18:805-835.
6. Quinn BP, Armstrong AK, Bauser-Heaton HD, et al. Congenital Cardiac Catheterization Project on Outcomes-Quality Improvement (C3PO-QI). Radiation Risk Categories in Cardiac Catheterization for Congenital Heart Disease: A Tool to Aid in the Evaluation of Radiation Outcomes. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:445-453.
7. Andreassi MG, Ait-Ali L, Botto N, Manfredi S, Mottola G, Picano E. Cardiac catheterization and long-term chromosomal damage in children with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2006;27:2703-2708.
8. Andreassi MG. Radiation risk from pediatric cardiac catheterization: friendly fire on children with congenital heart disease. *Circulation*. 2009;120:1847-1849.
9. Ingwersen M, Drabik A, Kulka U, et al. Physicians' radiation exposure in the catheterization lab: ¿does the type of procedure matter? *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6:1095-1102.
10. Patel C, Grossman M, Shabanova V, Asnes J. Reducing radiation exposure in cardiac catheterizations for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2019;40:638-649.
11. Justino H. The ALARA concept in pediatric cardiac catheterization: techniques and tactics for managing radiation dose. *Pediatr Radiol*. 2006;36(Suppl 2):146-153.
12. Chida K, Kato M, Saito H, et al. Optimizing patient radiation dose in intervention procedures. *Acta Radiol*. 2010;51:33-39.
13. Hill KD, Frush DP, Han BK, et al. Image Gently Alliance. Radiation Safety in Children with Congenital and Acquired Heart Disease: A Scientific Position Statement on multimodality dose optimization from the Image Gently Alliance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:797-818.
14. Verghese GR, McElhinney DB, Strauss KJ, Bergersen L. Characterization of radiation exposure and effect of a radiation monitoring policy in a large volume pediatric cardiac catheterization lab. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79:294-301.
15. Boudjemline Y. Effects of reducing frame rate from 7.5 to 4 frames per second on radiation exposure in transcatheter atrial septal defect closure. *Cardiol Young*. 2018;28:1323-1328.
16. Glatz AC, Patel A, Zhu X, et al. Patient radiation exposure in a modern, large-volume, pediatric cardiac catheterization laboratory. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:870-878.
17. Kobayashi D, Meadows J, Forbes TJ, et al. Standardizing radiation dose reporting in the pediatric cardiac catheterization laboratory. A multicenter study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014;84:785-793.
18. Ghelani SJ, Glatz AC, David S, et al. Radiation dose benchmarks during cardiac catheterization for congenital heart disease in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:1060-1069.
19. Cevallos PC, Armstrong AK, Glatz AC, et al. Radiation dose benchmarks in pediatric cardiac catheterization: A prospective multi-center C3PO-QI study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90:269-280.
20. Quinn BP, Cevallos P, Armstrong A, et al. Longitudinal Improvements in Radiation Exposure in Cardiac Catheterization for Congenital Heart Disease: A Prospective Multicenter C3PO-QI Study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020;13:e008172.
21. Freixa X, Jurado-Román A, Cid B, Cruz-González I; en representación de la ACI-SEC. Registro español de hemodinámica y cardiología intervencionista. XXXI Informe Oficial de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad española de Cardiología (1990-2021). *Rev Esp Cardiol*. 2022;75:1040-1049.
22. Ballesteros F, Coserria F, Romaguera R, et al. Registro español de intervencionismo en cardiopatías congénitas. Primer informe oficial de la ACI-SEC y el GTH-SECPC (2020). *REC Interv Cardiol*. 2022;4:173-180.
23. Chida K, Kagaya Y, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Zuguchi M. Evaluation of patient radiation dose during cardiac interventional procedures: what is the most effective method? *Acta Radiol*. 2009;50:474-481.