



Complicaciones anestésicas en trasplante renal

Anesthesia Complications in Renal Transplantation

Daniel Rivera Tocancipá**, Jorman Harvey Tejada Perdomo***, Arley Medina Herrera****,
Luz Eneida Martínez****, Nazly Melissa Nieto****

Recibido: junio 3 de 2010. Enviado para modificaciones: junio 30 de 2010. Aceptado: octubre 9 de 2010.

RESUMEN

Introducción. En trasplante renal, el anestesiólogo enfrenta varias alteraciones fisiopatológicas inherentes al nefrópata crónico. No hay consenso respecto a la técnica anestésica entre la general y la epidural; esta última es una vía muy importante para el control del dolor postoperatorio, pero obviada por muchos, debido al riesgo de complicaciones relacionadas con la punción, por las características especiales de dicha población.

Objetivos. Describir el manejo anestésico en pacientes de trasplante renal, frecuencia de complicaciones anestésicas y mortalidad en los primeros tres años del programa de trasplante renal del Hospital Universitario de Neiva.

Materiales y métodos. Serie de casos, de 54 pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Universitario de Neiva, entre enero de 2007 y septiembre de 2009.

Resultados. En total 21 mujeres y 33 hombres, con edad media de 42,2 años, presentaron 15 % de complicaciones intraoperatorias, con una frecuencia de inestabilidad hemodinámica del

SUMMARY

Introduction. In a kidney transplant procedure the anesthesiologist is confronted with several pathophysiological changes inherent to the chronic nephropathy. There is a lack of consensus regarding the use of general vs. epidural anesthesia. The latter is a very important approach for postoperative pain control but many anesthesiologists avoid epidural anesthesia due to the risk of puncture-related complications in the light of the special characteristics of that patient population.

Objective. To describe the anesthetic management in renal transplant patients, the frequency of anesthetic complications and the mortality in the first 3 years of the renal transplantation program at the Neiva University Hospital.

Materials and methods. Case series of 54 patients undergoing renal transplantation at the Neiva University Hospital from January 2007 through September 2009.

Results. There were 21 women and 33 men in total, with a mean age of 42.2 years. 15 % had

* Anestesiólogo. Profesor asistente de medicina. Anestesiólogo de trasplante renal. Coordinador de Anestesiología y Reanimación de la Universidad Surcolombiana, en Neiva, Colombia, riverato@hotmail.com

** Residente de anestesiología y reanimación, de la Universidad Surcolombiana, en Neiva, Colombia, j1tejadap@yahoo.com

*** Estudiante de Medicina, del décimo semestre, de la Universidad Surcolombiana, en Neiva, Colombia, Arley33@hotmail.com, candylaly@hotmail.com

11 %, depresión respiratoria de 1,9 % y extubación fallida de 1,9 %. El 73 % tuvo anestesia multimodal. La vía epidural fue la más usada para manejo de dolor postoperatorio (70 %), con morfina como opioide de elección. La mortalidad global fue de 7,4 %.

Conclusiones. La anestesia multimodal es una opción satisfactoria para el paciente sometido a trasplante renal. El catéter peridural es una alternativa atractiva para soportar tanto la anestesia como la analgesia postoperatoria. Los opioides epidurales ameritan especial atención, dados los riesgos derivados de su farmacocinética, especialmente lo relacionado con depresión respiratoria.

Palabras clave: Anestesia Epidural; Anestesia General; Transplante de Riñón; Anestesia. (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

El soporte dialítico, las recomendaciones dietéticas y los medicamentos no han logrado rehabilitar totalmente al paciente con enfermedad renal crónica terminal; así, el trasplante renal es la mejor opción disponible, pues recupera sobrevivencia y calidad de vida (1). Las alteraciones hematológicas (2), cardiopulmonares y metabólicas (3), entre otras, desafían al anestesiólogo trasplantólogo, por lo cual requieren un adiestramiento especial (4,5).

Las ventajas de la anestesia regional, como el menor sangrado, el control del dolor postoperatorio, no invadir la vía aérea en inmunosuprimidos y reducir la exposición a fármacos (6), deben balancearse con sus desventajas, como las complicaciones neurológicas, el hematoma epidural, la cefalea pospunción y la incomodidad del paciente. La hipotensión por anestesia regional debe tomarse en cuenta, especialmente ante el nuevo injerto renal, cuando la perfusión del nuevo órgano es fundamental (7,8). La anestesia general también es aplicada durante trasplante renal, sin diferencias significativas respecto a función renal y hemodinámica entre ellas (9). La elección de la técnica implica evaluar cada caso considerando las habilidades propias del anestesiólogo (10).

Estos pacientes presentan alta frecuencia de complicaciones perioperatorias. Arritmias

intraoperatorias, con una frecuencia de 11 % de hemodinámica instabilidad, 1,9 depresión respiratoria, mientras que 1,9 % experimentaron extubación fallida. 73 % recibieron anestesia multimodal. La anestesia epidural fue la más común para manejo del dolor postoperatorio (70 %) con morfina como opioide de elección. La mortalidad global fue de 7,4 %.

Conclusiones. La anestesia multimodal es una opción satisfactoria para pacientes sometidos a trasplante renal. El catéter peridural es una alternativa atractiva para soportar tanto la anestesia como la analgesia postoperatoria. Los opioides epidurales ameritan especial atención porque de su farmacocinética, especialmente lo relacionado con depresión respiratoria.

Keywords: Anesthesia, Epidural; Anesthesia, General; Kidney Transplantation; Anesthesia. (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

Dialysis support, diet recommendations and drugs have all failed to totally rehabilitate the patient with chronic end-stage renal disease. Thus, kidney transplantation is the best available alternative improving survival and quality of life (1). Hematological (2), cardiopulmonary and metabolic disorders (3), inter alia, challenge the transplant anesthesiologist and require special training (4,5).

The advantages of regional anesthesia, i.e., less bleeding, postoperative pain control, no airway invasion in immune suppressed patients and less drug exposure (6), should be weighted against the disadvantages that include neurological complications, epidural hematoma, post-puncture headache and patient discomfort. Regional anesthesia related hypotension must be kept in mind, particularly because the perfusion of the new kidney graft organ is key (7,8). General anesthesia is also used in renal transplant, with no significant differences in terms of kidney function and hemodynamics. (9). The technique selected should be based on a case-by-case evaluation, considering the particular skills of the anesthesiologist (10).

cardiacas, enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca se relacionan con hipertensión, hipotensión, acidosis, hiperpotasemia, uremia y sobrecarga de volumen (11-14).

La analgesia postoperatoria es esencial. El dolor aumenta el riesgo de complicaciones cardiopulmonares. La analgesia epidural ha demostrado ser efectiva, al ser cuidadoso con la administración de morfina o meperidina, por el potencial acumulo de sus metabolitos, si no hay función del riñón transplantado. La morfina causa liberación de histamina con hipotensión, mientras que el resto de opioides no se asocian significativamente con liberación de histamina (15).

Recolectamos una serie de casos, con el objetivo de describir el manejo anestésico del trasplante renal, frecuencia de complicaciones anestésicas y mortalidad en los primeros tres años del programa de trasplante renal del Hospital Universitario de Neiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio tipo observacional de serie de casos, con pacientes sometidos a trasplante renal en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, en el periodo comprendido entre enero de 2007 y septiembre de 2009, que presentaron historias clínicas completas. Se determinó edad, género, enfermedades concomitantes, tiempo de evolución de la enfermedad renal, tipo y duración de la terapia dialítica, donante (cadáverico o vivo), técnica anestésica, anestesia, uso de catéter peridural y tiempo de retiro, complicaciones intraoperatorias y mortalidad postoperatoria. Las complicaciones se definieron como aquellas que aparecen hasta el postoperatorio inmediato. La inestabilidad hemodinámica se definió como caída de la presión arterial media mayor del 20 % respecto a la basal o presión arterial sistólica menor de 90 mmHg.

Al aplicar un instrumento de revisión documental sobre la historia clínica previa, con aprobación por el comité de ética hospitalario, se alimentó la base de datos diseñada en Epi Info 3.3.2. Para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y para las cualitativas nominales, los porcentajes.

These patients exhibit a high level of perioperative complications including cardiac arrhythmias, coronary disease and heart failure that give rise to hypertension, hypotension, acidosis, hyperpotasemia, uremia and volume overload (11-14).

Postoperative analgesia is of the essence. Pain increases the risk of cardiopulmonary complications. Epidural analgesia has proven to be effective because of a careful administration of morphine or meperidine to prevent the potential accumulation of its metabolites in the absence of function of the transplanted kidney. Morphine releases histamine, while the other opioids are not associated to a significant histamine release (15).

We collected a series of cases with a view to describe the anesthetic management of renal transplantation, the frequency of anesthesia complications and mortality in the first three years of the kidney transplant program at the University Hospital of Neiva.

MATERIALS AND METHODS

Observational study of a series of cases of kidney transplant patients at the University Hospital of Neiva, from January 2007 through September 2009. All patients had complete clinical records. The following factors were determined: age, gender, concomitant diseases, time of evolution of the renal disease, type and length of time in dialysis, donor (cadaveric or live donor), anesthetic technique, anesthetic agent, epidural catheter and time to removal, intraoperative complications and postoperative mortality. The complications were defined as any complication arising up to the immediate post-operative period. Hemodynamic instability was defined as a +20% blood pressure drop vs. the baseline blood pressure or a systolic blood pressure below 90 mmHg.

By applying a documentary review instrument approved by the Hospital's ethics committee, the information was loaded in the database designed in Epi Info 3.3.2. Central trend means were used for the quantitative variables while the nominal qualitative variables used percentages.

RESULTADOS

De 54 pacientes ingresados, el 61 % corresponde al género masculino. El 50 % está entre 40 y 60 años, con edad media de 42,2 años. La hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente (94 %), seguida de glomerulonefritis (22 %) y diabetes mellitus (17 %). El tiempo de evolución de la nefropatía fue mayor a tres años en el 45 % de los pacientes y menor de un año en el 7 %. El 98 % de los transplantados recibían diálisis previa a la cirugía (Figura 1). El 44 % de los transplantados tenían soporte dialítico desde hace más de dos años y el 5,6 % llevaba menos de seis meses. Sólo hubo un paciente transplantado mediante donante vivo emparentado (2 %), quien presentó rechazo agudo, y requirió ser retrasplantado cuatro meses después con donante cadáverico.

El remifentanil fue el opioide de elección (80 %) como base de la anestesia general balanceada (Figura 2). El 81 % de pacientes tuvieron catéter

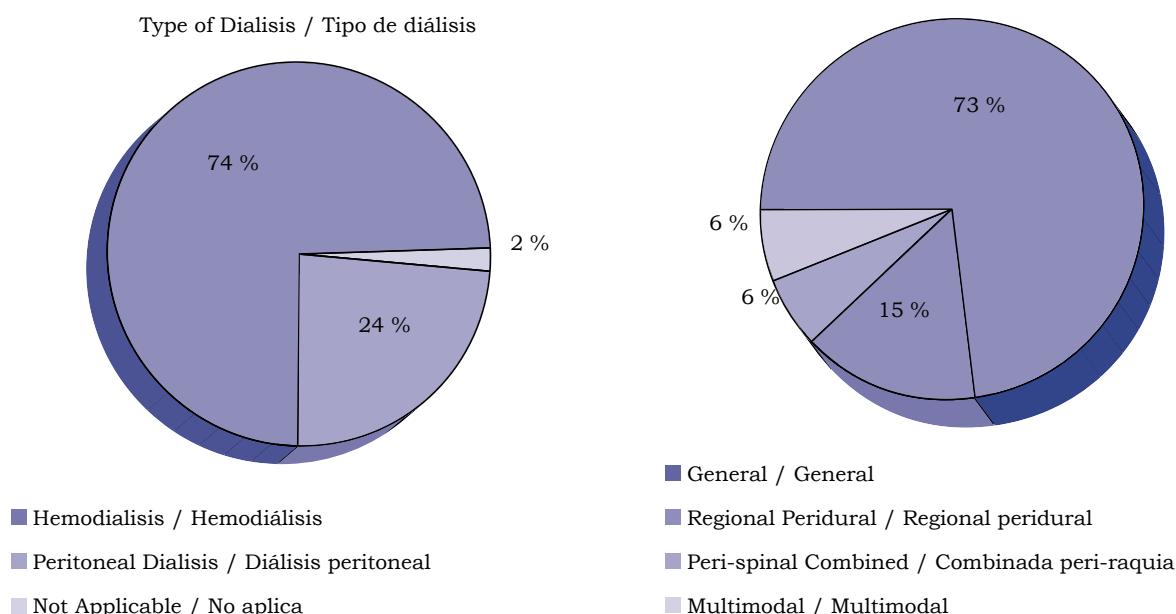
RESULTS

Out of 54 patients admitted, 61 % were males. 50 % were between 40 and 60 years old, with a mean age of 42.2 years. The most frequent comorbidity was arterial hypertension (94 %), followed by glomerulonefritis (22 %) and diabetes mellitus (17 %). The time of evolution of the nephropathy was over three years in 45 % of the patients and less than a year in 7 %. 98 % of the patients transplanted were dialyzed prior to surgery (Figure 1). 44 % of the patients transplanted had been in dialysis for over two years and 5.6 % less than six months. Just one living donor transplantation patient – the donor was a family member - (2 %), who experienced acute rejection, had to be transplanted four months later with a cadaveric donor.

Remifentanil was the opioid of choice (80 %) as the basis for the general balanced anesthesia (Figure 2). 81 % of the patients had an epidural

Figura 1. Distribución porcentual del tipo de terapia dialítica en pacientes con IRC avanzada transplantados (Hospital Universitario de Neiva, enero de 2007 - septiembre de 2009)

Figure 1. Percentage distribution of the type of dialysis treatment in advanced CRF transplanted patients (Neiva University Hospital, January 2007 - September 2009)



peridural; de ellos, el 50 % fueron retirados antes de 72 horas (Figura 3). La morfina fue el opioide utilizado para analgesia postoperatoria, administrada en el 70 % de los casos por vía peridural. La frecuencia de complicaciones intraoperatorias fue del 15 %; así, fue la inestabilidad hemodinámica más común (11 %). La frecuencia de depresión respiratoria fue del 1,9 %, se presentó en un paciente dentro de las 24 horas del postoperatorio, quien había recibido morfina 4 mg peridurales para analgesia postoperatoria. Un trasplantado presentó extubación fallida, pues requirió reintubación y trasladado a la UCI para extubación programada (Figura 4).

La escala de gravedad de las complicaciones se estadificó en la Tabla 1. El caso de extubación fallida, así como dos casos de inestabilidad hemodinámica, originaron ingreso no planeado a UCI (Figura 5). La mortalidad postoperatoria global fue del 7,4 % (Figura 6).

Tabla 1. Estadificación de la gravedad de las complicaciones según el impacto en el curso del manejo médico

Gravedad 1	No altera el curso del manejo clínico ni requirió informar al paciente
Gravedad 2	Originó un cambio en la conducta de manejo, pero no alteró el plan POP inmediato
Gravedad 3	Originó cambio en la conducta de manejo y en el plan POP inmediato u origina ingreso a UCI no previsto
Gravedad 4	Paciente fallece a causa de la complicación

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

El trasplante renal es un procedimiento de alto riesgo, por tanto las técnicas anestésicas y quirúrgicas deben ser cuidadosamente evaluadas, y considerar agentes anestésicos seguros con baja frecuencia de efectos adversos (16). El anestesiólogo debe reconocer cada fase de la cirugía y adecuar el manejo al estado fisiopatológico del paciente (17), para lograr control

catheter and 50% of them were removed before 72 hours (Figure 3). Morphine was the opioid used for postoperative analgesia and in 70% of the cases it was administered through an epidural approach. The rate of intraoperative complications was 15% and hemodynamic instability was the most frequent complication (11%). The rate of respiratory depression was 1,9 %. It occurred in a patient within 24 hours post-op. The patient had received 4 mg of epidural morphine for post-op analgesia. In one patient, extubation failed and required re-intubation and transfer to the ICU for a programmed extubation (Figure 4).

Table 1 illustrates the degree of seriousness of the complications. The failed extubation case, as well as the cases with hemodynamic instability, resulted in an unplanned ICU admission (Figure 5). Overall perioperative mortality was 7.4 % (Figure 6).

Table 1. Staging of seriousness of complications depending on the impact on clinical management

Stage 1	No impact on clinical management and no need to inform the patient
Stage 2	Gave rise to a change in the clinical management but did not affect the immediate POP plan
Stage 3	Gave rise to changes in management and in the immediate POP plan or, resulted in unexpected ICU admission
Stage 4	The patient dies as a result of the complication

Source: developed by the authors.

DISCUSSION

Kidney transplantation is a high-risk procedure; hence, the anesthetic and surgical techniques shall be carefully evaluated and safe anesthetic agents with a low frequency of adverse effects must be considered (16). To achieve a careful hemodynamic control and reduce the risk of complications (14,18), the anesthesiologist must recognize each and every step along the surgical

Figura 3. Distribución de frecuencia del uso de catéter peridural y tiempo de retiro en pacientes con IRC avanzada trasplantados (Hospital Universitario de Neiva, enero de 2007 - septiembre de 2009)

Figure 3. Frequency distribution of the use of the epidural catheter and time to removal in advanced CRF transplanted patients (Neiva University Hospital, January 2007 - September, 2009)

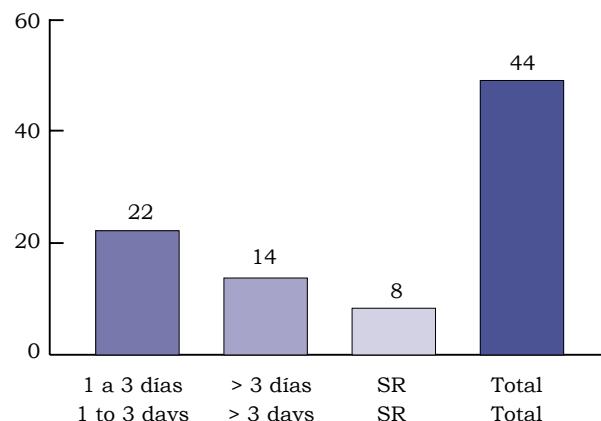


Figura 5. Distribución porcentual de la gravedad de las complicaciones intraoperatorias presentadas en pacientes trasplantados renales (Hospital Universitario de Neiva, enero de 2007- septiembre de 2009)

Figure 5. Percentage distribution according to seriousness of the intraoperative complications of renal transplant patients (Neiva University Hospital, January 2007- September 2009)

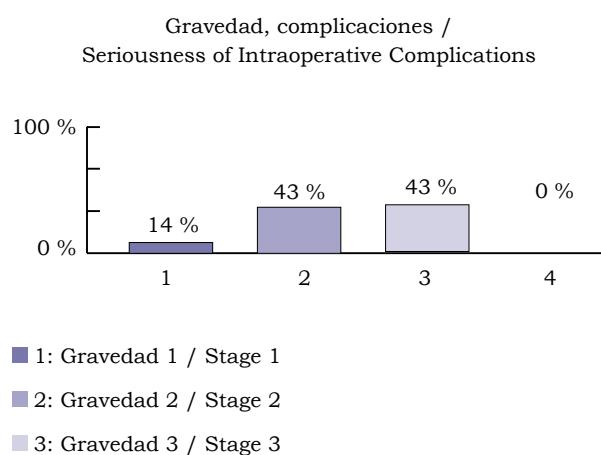


Figura 4. Frequency distribution of intraoperative complications in renal transplant patients (Neiva University Hospital, January 2007 - September 2009)

Figura 4. Distribución de frecuencia de complicaciones intraoperatorias en pacientes trasplantados renales (Hospital Universitario de Neiva, enero de 2007 - septiembre de 2009)

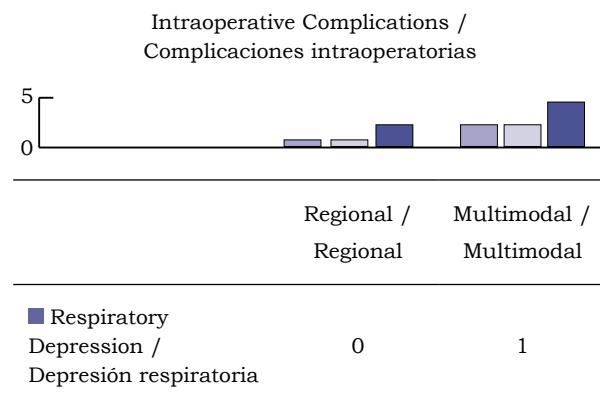
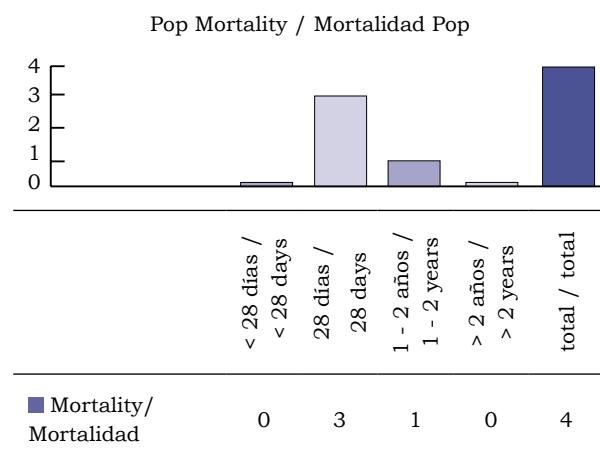


Figura 6. Mortalidad de los pacientes trasplantados renales (Hospital Universitario de Neiva, enero de 2007- septiembre de 2009)

Figura 6. Mortality of renal transplant patients (Neiva University Hospital, January 2007 - September 2009)



hemodinámico cuidadoso y disminuir las complicaciones (14,18).

El trasplante renal mejora la sobrevida a cinco años, comparado con la diálisis (70 % frente a 30 %). La sobrevida del injerto en Estados Unidos a uno y cinco años es de 89 % y 60 %, respectivamente, con donante cadavérico, con sobrevida del paciente a uno y cinco años del 94 % y 80 % (19).

La incidencia de complicaciones del Instituto de Nefrología Abelardo Buch López, de La Habana, Cuba, en 2005, es del 15 % (20). La frecuencia de complicaciones en nuestro estudio fue también del 15 %; así, la inestabilidad hemodinámica fue la más frecuente, seguida de depresión respiratoria y extubación fallida. Sólo el 1,4 % requirió traslado a UCI (21). Los mayores problemas en este periodo son la trombosis vascular renal y el fallo del injerto. El gasto urinario debe monitorizarse para detectar disfunción temprana del injerto (22).

La hipotensión arterial, especialmente después de revascularizar el injerto, predispone a demora y fallo de la función renal. Debe mantenerse una adecuada presión sanguínea perioperatoria y volumen intravascular, con presión venosa central mayor a 10 mmHg. Los vasopresores deben utilizarse como un último recurso.

Cosio y cols. (23) reportan una tasa de mortalidad postrasplante del 7 %. En este estudio, la mortalidad global a tres años fue del 7,4 %. La literatura reporta técnicas anestésicas, tanto regional como general, en trasplante renal, sin diferencias significativas en morbitmortalidad. La anestesia multimodal fue de elección, con una frecuencia del 73 %, en la que el uso del catéter peridural brindó control del dolor postoperatorio. No hubo complicaciones neurológicas, hematoma epidural o cefalea pospunción.

CONCLUSIONES

La mortalidad global de los trasplantados renales en el Hospital Universitario de Neiva (7,4 %), así como las complicaciones perioperatorias (15 %), se ajusta a lo reportado por la literatura mundial. La anestesia multimodal es una opción efectiva para el manejo del paciente sometido a trasplante renal, y el uso del catéter

procedure and adapt the anesthetic management to the patient's pathophysiological status (17).

Kidney transplantation extends the survival five years as compared to dialysis (70% vs. 30 %). One to five years graft survival in the United States is 89 % and 60% respectively, with a cadaveric donor; the survival rate of the patient from one to five years is 94 % and 80 % respectively (19).

In 2005, the incidence of complications at the Abelardo Buch López Nephrology Institute Havana, Cuba, was 15 % (20). The frequency of complications in our study was also 15 % with hemodynamic instability being the most frequent complication, followed by respiratory depression and failed extubation. Only 1.4 % of the patients had to be transferred to the ICU (21). The most serious difficulties during this period of time were renal vascular thrombosis and graft failure. Urinary output must be monitored to detect early graft dysfunction (22).

Arterial hypotension, particularly following graft revascularization, predisposes to renal function failure and delay. Adequate perioperative blood pressure and intravascular volume must be maintained, with a central venous pressure above 10 mmHg. Vasopressants may only be used as a last resort.

Cosio et al. (23) reported a 7 % post-transplant mortality. In this study, the overall three-year mortality was 7.4 %. The literature reports both regional and general anesthetic techniques in renal transplantation, with no significant differences in terms of morbitmortality. Multimodal anesthesia was the method of choice used in 73 % of the cases; the use of an epidural catheter delivered postoperative control. There were no neurological complications, epidural hematoma, or post-puncture headache.

CONCLUSIONS

The overall mortality of kidney transplant patients at the Neiva University Hospital (7.4 %), as well as the peri-operative complications (15 %), are consistent with the figures reported in the world literature. Multimodal anesthesia is an effective option for managing the renal transplant

peridural es una alternativa para soportar tanto la técnica anestésica como la analgesia postoperatoria. El uso de opioides vía epidural debe ser cuidadoso, por los riesgos presentados, especialmente de depresión respiratoria.

REFERENCES

1. Bready LL. Kidney transplantation. *Anesthesiol Clin North America*. 1989;7:487-513.
2. Linke CL. Anesthesia for renal transplantation. *Bull NY Acad Med*. 1980;56(5):458-66.
3. Bodziak KA. Recent trends in Kidney intraplantation. En: Hricik DE. *Kidney intraplantation*. London: Remedica; 2003. p. 1-13.
4. Youngberg JA, Hussey JL, Grogono AW, O'Neill WM, Frentz GD. Renal transplantation in a developing country: anesthesia and other considerations. *South Med J*. 1984;77(9):1095-7.
5. Bhagani S, Sweny P, Brook G; British HIV Association. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med*. 2006;7(3):133-9.
6. Carmona P, Peleteiro A, Jiménez C, Gago S, Zaballos M. Anestesia con propofol, remifentanilo y cisatracurio en trasplante renal. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2003;50(7): 356-9.
7. Pedersen T, Eliasen K, Henriksen E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34(2):144-55.
8. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000;342(9): 605-12.
9. SarinKapoor H, Kaur R, Kaur H. Anaesthesia for renal transplant surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(10):1354-67.
10. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, Johnson CA, Premasathian N, Becker BN. Increasing hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(5):816-20.
11. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1478-83.
12. Bonilla A, Pedraza P, Guativa M. Aspectos perioperatorios del trasplante renal. *Rev Col Anest*. 2007;35(1):67-74.
13. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth*. 1993;71(2):282-90.
14. Humar A, Kerr SR, Ramcharan T, Gillingham KJ, Matas AJ. Peri-operative cardiac morbidity in kidney transplant recipients: incidence and risk factors. *Clin Transplant*. 2001;15(3):154-8.
15. Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(1):226-32.
16. Caralps A, Gil Veraet JM, Vives J, Andreu J, Brülles A, Tornos D, et al. *Trasplante renal*. Barcelona: Toray; 1983.
17. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(5):1317-23.
18. Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth*. 1993;71(2):282-90.
19. Cosio FG, Ailamir A, Yim S, Pesavento TE, Falkenhain ME, Henry ML. Patient survival after renal transplantation: the impact of dialysis pre-transplant. *Kidney Int*. 1998;53(3):767-72.
20. Prieto Duarte ML, Garza Rodríguez C, Elizondo Zapien RM. Experiencia de 7 años de manejo anestésico en trasplante renal. *Rev Arg Salud Publica y Nutrición*. 2003;2:47-76.
21. Salifu MO, Markell MS. Evaluation of kidney transplant recipients and donors. En: Hricik DE. *Kidney transplantation*. London: Remedica; 2003. p. 55-75.
22. Valentín MO, Garrido G, Martín Escobar E, de la Rosa G, Mahillo B, Domínguez-Gil B, et al. Actividad de donación y trasplante renal en España 2006. *Nefrologia*. 2007;27(4):434-8.
23. Burgos FJ. Presente y futuro del trasplante renal. *Actas Urol Esp*. 2002;26(10):731-62.