



# Utilidad de la anfotericina B liposomal (AmBisome®) en la aspergilosis invasiva

J. Calviño, X. M. Lens, R. Romero, C. Galbán\*, D. Novoa, J. Mardaras, V. Arcocha y D. Sánchez-Guisande

Servicios de Nefrología y Unidad de Cuidados Intensivos\*. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela.

## INTRODUCCION

Las infecciones micóticas, especialmente la aspergilosis invasiva (AI), son una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS) o de médula ósea y en otros inmunodeprimidos<sup>1</sup>. Aunque actualmente existe una amplia variedad de agentes antifúngicos, en la mayoría de los casos la base del tratamiento recae en dos fármacos, el itraconazol y la anfotericina B<sup>2,3</sup>. Sin embargo, la eficacia de esta última está generalmente condicionada en la práctica clínica habitual por sus graves efectos adversos tales como reacciones broncoespásticas, fiebre, escalofríos, trastornos hidroelectrolíticos y sobre todo por su nefrotoxicidad, complicación especialmente frecuente en aquellos pacientes tratados conjuntamente con ciclosporina A<sup>4,5</sup>. A fin de minimizar estas complicaciones, se han sintetizado preparados de anfotericina B integrados en transportes liposomiales siendo el complejo lipídico (ABLC, Albecet, Liposome Company Princeton, NJ), la dispersión coloidal (ABCD, Amphocil, Sequus Pharmaceuticals, Menlo Park, CA) y las microvesículas (AmBisome, Nexstar, San Dimas, CA) las formulaciones actualmente disponibles<sup>6</sup>. El uso de estos fármacos, tanto por presentar una mayor biodisponibilidad como por permitir administrar dosis mayores, se ha traducido en una mayor eficacia terapéutica<sup>7</sup>. Así, desde que en 1986 López-Berestein<sup>8</sup>, publicó los primeros resultados con el uso de preparados liposomiales varios trabajos han evaluado positivamente su eficacia frente a la anfotericina B convencional en el tratamiento de distintas micosis sistémicas<sup>9,10</sup>. No obstante, las referencias relativas a la AI cuya mortalidad alcanza clásicamente el 100% en algunas series<sup>11</sup>, son escasas siendo además frecuente que la mayoría de los estudios analicen en conjunto la AI con el resto de las micosis o bien des-

criba casos clínicos generalmente con buena evolución.

Recientemente hemos diagnosticado en nuestro servicio un caso de AI en un varón trasplantado renal para cuyo tratamiento empleamos la nueva formulación de anfotericina B liposomal (AmBisome). Aunque la evolución clínica fue favorable y actualmente el paciente se encuentra de nuevo incluido en programa de hemodiálisis crónica, fueron varias las cuestiones que se nos plantearon en cuanto a la dosificación inicial, de mantenimiento, acumulativa, la duración del tratamiento y su pronóstico. La dificultad para estudiar estos aspectos viene en gran medida condicionada por ser el *Aspergillus* un género de hongos ubicuo que representa hasta el 40% de la población fúngica y que habitualmente se comporta como un colonizador de escaso potencial patógeno<sup>12</sup>. Además, es frecuente que el tratamiento se inicie tan sólo con un diagnóstico precoz de presunción que posteriormente difícilmente puede ser comprobado<sup>3,4</sup>. Por ello, hemos revisado las series publicadas de pacientes con AI tratados con AmBisome y cuyo diagnóstico microbiológico estaba suficientemente documentado, a fin de evaluar las pautas de tratamiento utilizadas, sus efectos secundarios y la evolución tanto de los pacientes con TOS como de los que presentaban inmunodepresión secundaria a otras patologías, principalmente hematológicas.

## ¿QUE SON LOS LIPOSOMAS Y QUE VENTAJAS OFRECEN FRENTE A LA ANFOTERICINA B CONVENCIONAL?

Los liposomas son microvesículas biodegradables compuestas de fosfolípidos que presentan una parte central hidrófoba o lipófila rodeada de dos capas hidrófilas que se comportan como una membrana<sup>6</sup>. Estas estructuras al poder incorporar en su fase interna acuosa o en el interior de su membrana lipofílica, distintas drogas, enzimas o genes se han revelado como excelentes transportadores<sup>6,7</sup>. La anfotericina B debido a sus características lipofílicas ha sido uno de los fármacos más fácilmente adaptables

**Correspondencia:** Dr. Jesús Angel Calviño Varela  
Servicio de Nefrología  
Complejo Hospitalario Universitario  
Galeras, s/n  
15705 Santiago de Compostela

a este modelo siendo el AmBisome su formulación más perfeccionada<sup>6</sup>. Distintos estudios han demostrado que estos preparados con captados selectivamente por el sistema retículo endotelial y por tanto alcanzan una elevada concentración especialmente en hígado, bazo, pulmón y ganglios linfáticos. Además su fagocitación por los macrófagos hace que su concentración en las zonas de inflamación también sea importante<sup>6-8</sup>. Todo ello junto con su baja toxicidad, especialmente renal donde la concentración es baja, ha resultado ser un arma actualmente fundamental en el tratamiento de las micosis sistémicas y ya han sido varios los estudios que avalan su mayor eficacia frente a la anfotericina B convencional<sup>9-10</sup>.

## EFICACIA TERAPEUTICA

Con el propósito de analizar la eficacia de este nuevo preparado, hemos revisado la literatura mediante MEDLINE durante el período comprendido entre enero de 1986 y diciembre de 1997. Se incluyeron todas las referencias relacionadas con micosis profundas a fin de seleccionar aquellos casos individualizados de AI, cuya forma inicial de presentación fuese la de *Aspergilosis* pulmonar y que hubiesen sido tratados con AmBisome bien como fármaco inicial o bien como fármaco de segunda elección<sup>3-5,8,11,13-20</sup>. Sólo se han considerado aquellos casos de AI cuyo diagnóstico microbiológico estuviese suficientemente documentado basándonos en los siguientes criterios: a) pacientes neutropénicos (< 1.000/mm<sup>3</sup>): cultivo de esputo o exudado nasal, b) no neutropénicos: cultivo positivo y/o visualización de hifas en el lavado broncoalveolar, evidencia de infección en tejido biopsiado o tras autopsia y c) aquellos casos que sin reunir los criterios anteriores, la evolución clínica descrita junto con el expreso convencimiento de los distintos autores de los trabajos revisados hacían altamente improbable cualquier otro diagnóstico. Se excluyeron los casos clínicos al ser referencias que generalmente tan sólo se centran en pacientes con un curso clínico favorable y que podrían inducir un sesgo en el análisis global de la muestra.

El grupo a estudio finalmente comprendió 44 pacientes, 33 hombres y 11 mujeres, de  $38 \pm 18,4$  (4-74 años)<sup>3,4,13-15</sup>. Los detalles de estos pacientes y del procedimiento diagnóstico se describen en la tabla I. El tratamiento inicial fue anfotericina B convencional en 29 casos (66%), AmBisome en 12 (27%) e itraconazol o fluconazol en 3 (7%). El motivo del cambio a AmBisome en los pacientes tratados con otras terapias fue la mala evolución clínica en 20 casos (62,5%) y en 12 casos (37,5%) los efectos secunda-

**Tabla I.** Características de los pacientes (N = 44)

Edad (años)	38 ± 18,4 (4-74)
Sexo (V/m):	33 (75%)/11 (25%)
Patología primaria predisponente:	
– Hematológica*/Neutropenia (< 1.000/mm <sup>3</sup> )	33 (75%)/26(79%)
– Trasplante de órgano sólido**:	
– Otras	9 (21%)
– Otras	4 (4%)
Diagnóstico:	
– Cultivo exudado nasal o esputo (neutropénicos)	12 (27%)
– Lavado broncoalveolar (BAL)	10 (23%)
– Biopsia o postmortem	14 (32%)
– Otros	8 (18%)

\*TMO: 7, Linfomas: 5, Leucemias: 21.

\*\*Trasplante cardíaco y/o pulmonar: 8, Trasplante hepático: 1

rios principalmente nefrotóxicos. El tiempo medio de tratamiento con otros fármacos antes de introducir el AmBisome fue de  $10 \pm 7,5$  días<sup>1-22</sup>. Consideramos recuperación completa los casos con mejoría clínica y radiológica evidente en ausencia de datos micológicos de infección y parcial los casos con mejoría clínica y radiológica evidente en ausencia de datos micológicos de infección y parcial los casos con mejoría clínica pero con secuelas radiológicas importantes o sin erradicación micológica.

La supervivencia global fue del 59% alcanzándose en 12 pacientes una remisión completa y en 14 parcial, mientras que 18 fallecieron. Los pacientes tratados inicialmente con AmBisome presentaron una mayor tasa de supervivencia pero sin alcanzar significación estadística frente a los tratados inicialmente con otros agentes (75% vs 53%; p: NS). De los pacientes con patología hematológica primaria la respuesta global en neutropénicos fue del 50% y del 71% en el grupo de no neutropénicos (p: NS), no encontrándose diferencias significativas tanto si el AmBisome fue el tratamiento inicial como si fue la segunda elección.

Analizados como grupo, los pacientes con TOS presentaron una supervivencia significativamente mayor que el resto de los pacientes (89% vs 51%; p = 0,04) siendo además la supervivencia del 100% en los 5 pacientes trasplantados que recibieron tratamiento con AmBisome desde el inicio. Tres pacientes trasplantados que recuperaron con secuelas siguieron tratamiento con itraconazol durante un período de 6 a 8 meses a fin de evitar recidivas de la enfermedad. Estos resultados sin duda contrastan con los obtenidos con el tratamiento con anfotericina B convencional y con itraconazol en los que la mortalidad oscila entre el 60 y prácticamente el 100% dependiendo de la localización de la infección y de la causa de inmunosupresión<sup>2,11</sup>.

A pesar del pequeño número de pacientes analizados en esta revisión, la supervivencia observada es especialmente llamativa si tenemos en cuenta que debido a la metodología explicada no se han podido incluir referencias relativas a enfermos sometidos a trasplante renal o de páncreas donde la inmunosupresión es totalmente prescindible, circunstancia que sin duda mejoraría aún más el pronóstico<sup>16,21</sup>. En este sentido tampoco ha sido objeto de este estudio analizar el efecto de la coinfección por CMV ni del tratamiento con factores estimuladores de neutrófilos. En cuanto al trasplante hepático cabe señalar que el único paciente incluido en nuestro estudio falleció. Aunque en este grupo de enfermos esta circunstancia difícilmente es atribuible a un sólo evento y generalmente se asocia a una situación de fracaso multiorgánico con alta mortalidad previa a la instauración de la micosis, en estos casos el tratamiento con AmBisome apenas ha demostrado beneficio<sup>20</sup>.

## DOSIFICACION

En relación con la dosis y el tiempo de tratamiento, en esta revisión se muestran las medias obtenidas a partir de una serie de trabajos previamente seleccionados por lo que creemos que se debe tener un gran cuidado al interpretar estos resultados ya que en la mayoría de los casos el tratamiento sin duda está condicionado por las características individuales de cada paciente. En general, la dosis inicial fue superior a los 2 mg/kg/día, oscilando entre 1 y 5 mg/kg/día, para alcanzar los 3 mg/kg/día de mantenimiento. El tiempo medio de tratamiento osciló entre las 2 y 3 semanas alcanzándose unas dosis acumulativas superiores a 2 g. No se encontraron diferencias significativas en la edad, la dosis inicial, de mantenimiento y acumulativa ni en la duración del tratamiento entre los pacientes tratados inicialmente con AmBisome y los tratados como segunda elección. Tampoco se apreciaron diferencias en estos parámetros entre los pacientes trasplantados y los que presentaban otras causas de inmunosupresión (Tabla II). Tanto en los pacientes con recuperación (total o parcial) como en los fallecidos no se objetivaron diferencias significativas en las dosis utilizadas aunque en este último grupo, como cabría esperar, el tiempo de tratamiento fue menor ( $p = 0,01$ ), tabla III.

## SEGURIDAD

En cuanto a su seguridad, el tratamiento con AmBisome se ha relacionado con la aparición de fie-

**Tabla II.** Edad, dosis de AmBisome y causa de inmunosupresión

	TOS (n = 9)	Otros (n = 35)	Global (n = 44)
Edad (años)	45 ± 14,9	36 ± 18,9	38 ± 18,4 (4-74)
Inicial (mg/kg/día)	2,9 ± 1,11	2,5 ± 0,95	2,6 ± 1,00 (1-5)
Mantenimiento (mg/kg/día)	3,0 ± 1,05	3,1 ± 1,35	3,1 ± 1,22 (1-5)
Acumulativa (g)	2,4 ± 1,29	2,2 ± 1,71	2,2 (1,63 (0,3-6,5))
Tiempo (días)	14 ± 6,3	18 ± 21,8	17 ± 19,7 (3-96)

**Tabla III.** Edad, dosis de AmBisome y evolución

	Curación completa o parcial (n = 26)	Exitus (n = 18)
Edad (años)	36 ± 18,0	41 ± 19,1
Inicial (mg/kg/día)	2,7 ± 0,99	2,5 ± 1,06
Mantenimiento (mg/kg/día)	2,9 ± 0,89	3,2 ± 1,60
Acumulativa (g)	2,3 ± 1,42	2,2 ± 1,92
Tiempo (días)	22 ± 24,0	9 ± 4,8*

\* $p = 0,001$ .

bre, escalofríos, nefrotoxicidad e hipopotasemia, colestasis y daño hepatocelular y ocasionalmente se han descrito casos de cefalea, dolor abdominal, rash cutáneo y pancreatitis<sup>5,22</sup>. En los casos analizados generalmente fue bien tolerado destacando la escasa incidencia de efectos agudos relacionados con la administración del fármaco (fiebre, escalofríos y flebitis) que, tan sólo ocurrieron en 4 casos. Dos pacientes presentaron daño hepatocelular que condicionó la retirada del tratamiento si bien este deterioro probablemente fue multifactorial, sin poderse atribuir íntegramente al tratamiento con AmBisome.

Los efectos nefrotóxicos se definieron por la presencia de trastornos hidroelectrolíticos o por la presencia de insuficiencia renal (aumento en las cifras de creatinina por encima de 1,5 mg/dl o por un ascenso superior a 0,5 mg/dl en aquellos pacientes con insuficiencia renal previa). En la serie analizada, 7 pacientes presentaron alteración de la función renal, 4 de ellos con hipopotasemia, sin que en ningún caso fuese preciso la suspensión del tratamiento. Aunque Katz y cols.<sup>17</sup> han documentado dosis acumulativas de hasta 15 gramos en un período de 34 días en ausencia de efectos nefrotóxicos, es de destacar la asociación estadísticamente significativa detectada entre la presencia de nefrotoxicidad, la dosis acumulativa y el tiempo de tratamiento (Tabla IV). En 12 pacientes tratados inicialmente con

**Tabla IV.** Factores relacionados con la presencia de nefrotoxicidad

	Pacientes afectados (n = 7)	Pacientes no afectados (n = 37)	p
Edad (años)	44 ± 17,4	37 ± 18,6	NS
Dosis inicial (mg/kg/día)	3,1 ± 0,70	2,4 ± 1,07	NS
Dosis mantenimiento (mg/kg/día)	3,2 ± 0,49	3,0 ± 1,42	NS
Dosis acumulativa (gr)	3,9 ± 0,46	2,0 ± 1,59	0,009
Tiempo tratamiento (días)	21 ± 5,0	16 ± 21,1	0,007
Antecedente de disfunción renal con anfotericina B convencional	2/7 (29%)	10/37 (27%)	NS
Trasplante de órgano sólido	4/7 (57%)	5/37 (14%)	0,01

anfotericina B convencional y que recibieron posteriormente AmBisome por presentar datos de toxicidad renal, sólo en 2 persistió este deterioro. Además se detectó una mayor frecuencia de nefrotoxicidad en pacientes trasplantados que en no trasplantados (57% vs 14%; p = 0,01). Así, de los 7 pacientes con nefrotoxicidad durante el tratamiento con AmBisome, 4 eran trasplantados y recibían a su vez tratamiento con ciclosporina A. Aunque no ha sido el objeto de nuestro trabajo, el efecto nefrotóxico que se atribuye a la ciclosporina A y que teóricamente actuaría sinérgicamente con el de la anfotericina B, ha sido recientemente estudiado por Ringden y cols.<sup>5</sup> en una población de 187 pacientes trasplantados de médula ósea tratados con AmBisome concluyendo que a pesar de detectarse niveles plasmáticos de ciclosporina A significativamente mayores, el uso de este tratamiento no se acompaña de un incremento significativo en los valores de creatinina plasmática.

## COSTE

Aunque el propósito de esta revisión no ha sido evaluar aspectos farmacoeconómicos, cabe señalar que el uso de esta formulación sin duda conlleva un mayor coste que se ha cifrado entre 300 y más de 1.000 \$ por paciente y día según datos del registro estadounidense<sup>23</sup>. No obstante, el gasto económico en el caso de micosis tan graves como la AI está más en relación con la estancia y el manejo de las complicaciones que con el coste del antifúngico en sí mismo, sobre todo si consideramos que en general se trata de pacientes en los que la inversión de recursos previa a la instauración de la micosis ha sido ya muy elevada. Todo ello junto con los excelentes resultados tanto de eficacia clínica como de seguridad ciertamente minimiza el gasto al compararlo con la anfotericina B convencional.

## COMPARACION CON OTRAS FORMULACIONES LIPIDICAS

En la actualidad existen 3 preparados lipídicos de anfotericina B, la dispersión coloidal (ABCD, Amphocil, Sequus Pharmaceuticals, Menlo Park, CA), el complejo lipídico (ABLC, Albetec, Liposome Company, Princeton, NJ), y las microvesículas (AmBisome, Nexstar, San Dimas, CA)<sup>6</sup>, de los cuales en España sólo se dispone de los dos últimos. Aunque todos ellos poseen un transportador lipídico, existen diferencias entre ellos tanto en la forma como en el modo de liberar la anfotericina B lo que les confiere distintas propiedades farmacocinéticas. De este modo, mientras con AmBisome se alcanzan mayores concentraciones en cerebro, con ABLC se adquiere una mayor concentración principalmente en pulmón (que por otra parte es la principal puerta de entrada del *Aspergillus*)<sup>23</sup>. No obstante, en el momento actual, no se dispone de estudios prospectivos randomizados entre los distintos preparados por lo que las consecuencias clínicas de estas diferencias farmacocinéticas no son conocidas. Por ello, y mientras no se disponga de estudios al respecto, al igual que otros autores, consideramos razonable asumir que cualquiera de las formulaciones tiene una eficacia equivalente y similares efectos secundarios<sup>23</sup>.

## RESUMEN

Hemos revisado retrospectivamente las referencias publicadas en la literatura científica de pacientes con AI tratados con AmBisome. La supervivencia global detectada ha sido elevada, especialmente para aquellos pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido. A pesar de estos resultados, al igual que otros autores, pensamos que el tratamiento de la AI se sigue fundamentando en un diagnóstico precoz de presunción, en reducir la inmunosupresión o supri-

mirla si es posible y en corregir la neutropenia. Aunque en la mayoría de los casos el tratamiento farmacológico inicialmente recaía en la anfotericina B o en el itraconazol, en la actualidad se debería considerar el uso de formulaciones lipídicas, tales como AmBisome, como un arma fundamental en el tratamiento de la AI, siendo especialmente útiles en aquellos pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido o que reciben simultáneamente tratamiento con otros fármacos nefrotóxicos.

### Bibliografía

1. Paya CV: Fungal infections in solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 16: 677-688, 1993.
2. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS, Pappas P, Kauffman CA, Dewsnup DH, Galgiani J, Graybill JR, Sugar AM, Cantanzaro A, Gallis H, Perfect JR, Dockery B, Dismukes WE, Stevens DA: NIAID Mycoses study group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 97: 135-144, 1994.
3. Mills W, Chopra R, Linch D, Goldstone AH: Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 86: 74-760, 1994.
4. Ng T, Denning DW: Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. *Arch Intern Med* 155: 1093-1098, 1995.
5. Ringden O, Andstrom E, Remberger M, Svahn BM, Tollemar J: Safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 14 (Supl. 5): 10-14, 1994.
6. Hiemenz JW, Walsh TJ: Lipid formulations of amphotericin B: Recent progress and future directions. *Clin Infect Dis* 22 (Supl. 2): 133-144, 1996.
7. Graybill JR: Lipid formulations of amphotericin B: Does the emperor need new clothes? *Ann Intern Med* 124 (10): 921-923, 1996.
8. López-Berestein: Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections. *Ann Intern Med* 105: 130-131, 1986.
9. Tollemar J, Anderson S, Ringden O, Tyden G: A retrospective clinical comparison between antifungal treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome) and conventional amphotericin B in transplant recipients. *Mycoses* 35: 215-220, 1992.
10. Tollemar J, Ringden O, Tyden G: Liposomal amphotericin-B (AmBisome) treatment in solid organ and bone marrow transplant recipients. Efficacy and safety evaluation. *Clin Transplantation* 4: 167-175, 1990.
11. Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis. Review of 2,121 published cases. *Rev Infect Dis* 12: 1147-1201, 1990.
12. Brown RS, Lake JR, Katzman BA, Ascher NL, Somberg KA, Emond JC, Roberts JP: Incidence and significance of aspergillus cultures following liver and kidney transplantation. *Transplantation* 61 (4): 666-669, 1996.
13. Berenguer J, Muñoz P, Parras F, Fernández-Baca V, Hernández-Sampelayo T, Bouza E: Treatment of deep mycoses with liposomal amphotericin. *B Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 504-507, 1994.
14. Chopra R, Blair S, Strang J, Cervi P, Patterson KG, Goldstone AH: Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of fungal infections in neutropenic patients. *J of Antimicrob Chemot* 28 (Supl. B): 93-104, 1991.
15. Kruger W, Stockschlader M, Russmann B, Berger C, Hoffknecht M, Sobottka I, Kohlschutter B, Kroschke G, Kroger N, Horstman M: Experience with liposomal amphotericin B in 60 patients undergoing high dose therapy and bone marrow or peripheral blood stem transplantation. *Br J Haematol* 91: 684-690, 1995.
16. Guillemain R, Lavarde V, Amrein C, Chevalier P, Guinvarch A, Glotz D: Invasive aspergillosis after transplantation. *Transplant Proc* 27 (91): 1307-1309, 1995.
17. Katz NM, Pierce PF, Anzeck PA, Visner MS, Canter HG, Foegh ML, Pearle DL, Tracy C, Rahman A: Liposomal amphotericin B for treatment of pulmonary aspergillosis in a heart transplant patients. *J Heart Transplant* 9 (1): 14-17, 1990.
18. Ringden O, Tollemar J, Dahlöf G, Tyden G: High cure rate of invasive fungal infections in immunocompromised children using AmBisome. *Transplant Proc* 26 (1): 175-177, 1994.
19. Lackner H, Schwinger W, Urban C, Müller W, Ritschl E, Reiterer F, Kuttning-Haim M, Urlesberger B, Hauer C: Liposomal amphotericin B (AmBisome) for treatment of disseminated fungal infections in two infants of very low birth weight. *Pediatrics* 89 (6): 1259-1261, 1992.
20. Singh N, Arnou PM, Bonham A, Domínguez E, Paterson DL, Pankey GA, Wagener MM, Yu V: Invasive aspergillosis in liver transplant recipients in the 1990s. *Transplantation* 64: 716-720, 1997.
21. Hibberd PL, Rubin RH: Clinical aspects of fungal infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 19 (Supl. 1): 33-40, 1994.
22. Laing RBS, Milne LJR, Leen CLS, Malcolm GP, Steers AJW: Anaphylactic reactions to liposomal amphotericin. *Lancet* 344: 682, 1994.
23. Zak MB, Kusne S: Should liposomal amphotericin B products be first line therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients? *Curr Opin Organ Transplant* 3: 127-129, 1998.