

Efectividad de las Inmunoglobulinas en Pacientes Pediátricos Portadores de VIH/SIDA

Informe Rápido

Junio 2001

MINISTERIO DE SALUD
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud
Departamento de Calidad en la Red
División de Inversiones y Desarrollo de la Red Asistencial

CONTENIDOS

1. Introducción y objetivos.....	3
2. Métodos	3
3. Descripción de la Tecnología	4
Tecnologías relacionadas	6
4. Recomendaciones Vigentes	7
5. Efectividad de la IGIV	8
6. Conclusiones	12
7. Referencias	12

Informe elaborado por: Dr. Miguel Araujo

Búsqueda bibliográfica: Sra. Patricia Kraemer / Dr. Miguel Araujo

Revisión: Dr. Fernando Otaíza

1. Introducción y Objetivos

El presente informe fue realizado en respuesta a una solicitud de la Comisión Nacional del Sida, y su objetivo es evaluar en base a la evidencia científica disponible, el uso de gamaglobulina en niños con VIH/Sida, dada la incertidumbre existente respecto su efectividad.

El objetivo específico es saber si las gamaglobulinas para uso endovenoso (IGIV) reducen el riesgo de adquirir infecciones bacterianas serias en estos pacientes, la cuales forman parte de la definición de caso, son consideradas indicadores de compromiso inmunológico en los niños, y afectan por cierto de manera importante su calidad de vida y pronóstico vital.

Secundariamente, el informe pretende aportar también información sobre los riesgos asociados a las IGIV, para considerarlos al momento de tomar decisiones en torno al tema.

2. Métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica que cubrió el período 1966-Mayo de 2001 en Medline, Aidslines, Aids trials, Aids drugs, Cochrane Controlled Trials Register y Embase. Palabras clave [mesh]: Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV-1, IgG, Immunoglobulins, Intravenous.

Criterios de selección y metodología de análisis

Se extrajeron todos los trabajos que evaluaran la efectividad de las IGIV en el tratamiento de pacientes pediátricos portadores de VIH/Sida. De éstos se evaluó en particular los ensayos clínicos controlados, en forma cualitativa, sin hacer integración estadística de sus resultados.

3. Descripción de la Tecnología

Las gamaglobulinas para uso endovenoso (IGIV) pertenecen al grupo genérico conocido como “Inmunoglobulinas [Globulin, Immune]”. Son soluciones que contienen muchos de los anticuerpos presentes normalmente en la sangre humana, y son preparadas mediante fraccionamiento de grandes fondos de plasma que luego son sometidos a purificación sucesiva y a otros tratamientos para reducir el riesgo de transmisión de infecciones virales. Las IGIV se utilizan con el objetivo de proporcionar inmunidad pasiva, aumentando los títulos individuales de anticuerpos y el potencial de reacción antígeno anticuerpo [1].

El supuesto general es que los anticuerpos IgG presentes en las IGIV ayudarían a prevenir o modificar el curso de ciertas enfermedades infecciosas en individuos susceptibles. En el caso de los pacientes portadores de VIH, se ha planteado el uso de la IGIV como terapia de mantenimiento en pacientes incapaces de producir suficientes anticuerpos IgG –éstos pueden encontrarse bajos, normales o altos en los niños HIV positivos sintomáticos- y en pacientes con trombocitopenia (ver más adelante). A fines de 1993 la FDA aprobó su aplicación en pacientes pediátricos infectados con VIH, como terapia profiláctica contra ciertas infecciones bacterianas, y en Marzo de 1994 obtuvo también licencia en el Reino Unido para uso específico en niños con VIH.

Las IGIV se han utilizado además en el tratamiento del púrpura trombocitopénico idiopático, para aumentar el recuento plaquetario. Su mecanismo de acción en esta patología no ha sido dilucidado completamente, pero se explicaría por una saturación de receptores Fc de células del sistema reticuloendotelial, y la consecuente disminución en la

fagocitosis mediada por dichos receptores. Finalmente, la IGIV se utiliza también para promover inmunidad pasiva en pacientes con hipogamaglobulinemias y otras inmunodeficiencias congénitas, y ha sido probada con poco éxito en una gama amplia de otras patologías.

Tras la administración endovenosa de IGIV, la IgG aparece en el suero en forma inmediata, en concentraciones que estarían relacionadas directamente con la dosis administrada, y su vida media sería de alrededor de 21 a 29 días (se han reportado variaciones individuales, particularmente en pacientes inmunodeprimidos).

Diversas reacciones adversas han sido descritas por la administración de IGIV, pero éstas parecen estar relacionadas principalmente con una excesiva velocidad de infusión, y se controlarían regulando ésta. Ultimamente se ha puesto también algún interés en la posibilidad de daño renal asociado a las terapias con IGIV, pero los casos acumulados son escasos (aproximadamente 120 casos reportados a la FDA a nivel mundial entre 1985 y 1998). En cuanto a la posibilidad de transmisión de infecciones virales, no se han notificado casos de Hepatitis B ni VIH; a partir de algunos brotes de Hepatitis C a comienzos de los '90, los fabricantes incorporaron etapas específicas de inactivación viral en el proceso de producción, con lo cual no se han presentado nuevos casos. Ello no obsta sin embargo para estar atento a las condiciones de seguridad que ofrezcan los productores al momento de seleccionar una IGIV determinada, dada la mayor gravedad de la Hepatitis C observada en los pacientes inmunodeprimidos. Por último, la principal contraindicación para su uso es la historia de anafilaxis o reacciones sistémicas severas a inmunoglobulinas administradas previamente [2][3][4][5][6].

Existen varios preparados comerciales de IGIV. Se han citado dos elementos que podrían establecer alguna diferencia clínica importante entre ellas: su concentración de IgA y el producto utilizado para estabilizarla [6]. Evaluar estas diferencias escapa al alcance de este informe, y la evidencia aportada por los ensayos clínicos tampoco permite extraer conclusiones al respecto. Por ello, en principio debiera asumirse un supuesto de equivalencia entre ellas, en lo que a su efectividad sobre la prevención de infecciones se refiere.

Algunas marcas comerciales de este medicamento y sus correspondientes fabricantes son:

- *Globulin, Immune*
Cutter Biological Inc, 800 Dwight Way Berkeley, CA 94710. (510) 705-5000
- *Gamimune N*
Bayer Corporation, 400 Morgan Lane West Haven, CT 06516-4175. (800) 288-8371
- *Gammagard S/D*
Baxter Healthcare Corporation, Hyland Immuno Division / 550 North Brand Blvd
Glendale, CA 91203. (800) 423-2090
- *Gammar-P I.V.*
Centeon, 1020 First Avenue King of Prussia, PA 19406-1310. (800) 504-5434
- *Iveegam*
Immuno Inc, 1200 Parkdale Road Rochester, MI 48307-1744. (800) 423-2090
- *Polygam S/D*
American Red Cross, National Headquarters Biomedical Services 1616 Ft. Myer Drive
17th Floor Arlington, VA 22209-3100. (800) 446-8883
- *Sandoglobulin*
Novartis Pharmaceuticals Corp, 59 Route 10 East Hanover, NJ 07936. (888) 669-6682
- *Venoglobulin-I*
Alpha Therapeutic Corporation, 5555 Valley Boulevard Los Angeles, CA 90032-3520.
(800) 421-0008
- *Venoglobulin-S*
Alpha Therapeutic Corporation, 5555 Valley Boulevard Los Angeles, CA 90032-3520.
(800) 421-0008

Tecnologías Relacionadas

Es importante distinguir las inmunoglobulinas recién descritas de otros dos productos relacionados que también han sido objeto de investigación en el manejo de pacientes portadores de VIH: la inmunoglobulina humana sérica anti-HIV, también conocida como inmunoglobulina hiperinmune, y la CD4-IgG o IgG-CD4 recombinante.

Inmunoglobulina humana sérica anti-HIV (HIVIG)

La HIVIG es obtenida del plasma de pacientes asintomáticos que presentan antígenos HIV y de sujetos infectados con VIH con cultivos negativos y con altos títulos de antígeno anti-p24. La fracción es inactivada con 1% tri-N-butil fosfato y alcohol frío y fraccionada para obtener el producto final.

Su uso en pacientes con VIH/SIDA busca incrementar la función inmune, y también está siendo objeto de investigación para prevenir la transmisión materno fetal y para el tratamiento de pacientes HIV pediátricos. Respecto a estos últimos, sin embargo, experiencias publicadas recientemente en pacientes con infección moderadamente avanzada han sido poco alentadoras en cuanto a su efecto sobre la progresión de la enfermedad [7].

CD4-IgG

CD4-IgG2 es una nueva proteína de fusión que contiene IgG2 humana, en la cual parte de sus cadenas han sido reemplazadas por moléculas de CD4, convirtiéndola en antagonista del virus para la unión a receptores. Fue desarrollada como un agente inmunoproláctico para reducir la probabilidad de infección después de la exposición a HIV-1, en casos de accidentes ocupacionales o exposición perinatal.

Los estudios iniciales sugieren que la proteína bloquea la transmisión célula a célula del HIV-1, y que por lo tanto podría ser efectiva para limitar el desarrollo de la enfermedad. Las primeras experiencias en pacientes pediátricos han producido disminución en la concentración de RNA viral en parte de ellos [8]. Hoy se estudia su uso en combinación con agentes antiretrovirales y con otras modalidades de terapia.

4. Recomendaciones Vigentes

Las recomendaciones citadas con mayor frecuencia en la literatura son las elaboradas por el U.S. Public Health Service (USPHS) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) [9]. En la forma de una guía de práctica clínica, la USPHS/IDSA clasifica sus recomendaciones conforme al nivel de evidencia científica que las apoya. Respecto a la IGIV, su uso es citado en los siguientes casos:

- Para la prevención de infecciones respiratorias bacterianas serias -o infecciones bacterianas invasivas en general-, en niños con infección por VIH e hipogamaglobulinemia (IgG < de 400 mg/dL): Recomendación tipo AI, utilizarla siempre, a partir de la evidencia aportada por a lo menos un ensayo clínico randomizado apropiadamente; en dosis de 400 mg/kg cada 2-4 semanas.
- Para prevenir infecciones respiratorias bacterianas serias -o infecciones bacterianas invasivas en general-, en niños que presentan recurrencia de este tipo de infecciones (más de 2 infecciones por año): La guía reconoce que no hay evidencia sobre su efectividad en niños que están recibiendo profilaxis con cotrimoxazol, pero recomienda considerar su uso en forma opcional en tales pacientes. Sugiere además que, en caso de plantearse como alternativas, la opción entre profilaxis antibiótica e IGIV debe considerar la adherencia del paciente, la facilidad de acceso vascular, y los costos (no obstante, la profilaxis antibiótica en base a cotrimoxazol constituye el manejo de primera línea en los grupos de pacientes de riesgo).

Por su parte, la British HIV Association no ha planteado recomendaciones específicas en relación a las IGIV -sus guías están restringidas a los tratamientos antiretrovirales-, pero adopta las conclusiones de los ensayos clínicos que citamos en la sección siguiente, en términos de que las IGIV serían efectivas en pacientes pediátricos siempre que no estén recibiendo además profilaxis con co-trimoxazol, en cuyo caso no hay beneficio.

5. Efectividad de las IGIV

Los indicadores de resultado en los estudios sobre efectividad de la IGIV incluyen:

- Disminución en la frecuencia de infecciones bacterianas severas demostradas por laboratorio o a diagnosticadas clínicamente (esto último es aplicable por ejemplo a las neumonías diagnosticadas radiológicamente y a los cuadros de sinusitis aguda). Como infección bacteriana seria se entiende cuadros tales como la meningitis, la neumonía, la artritis séptica, la osteomielitis y los abscesos profundos.

- Disminución en la frecuencia de otras infecciones bacterianas
- Frecuencia de hospitalización
- Indicadores de estado inmunológico, ej. Cambios en el recuento de linfocitos CD4+
- Tolerancia al tratamiento y efectos adversos
- Mortalidad

Estudios publicados

En la segunda mitad de los años '80 se publicaron los primeros trabajos in vitro y en pequeñas series de pacientes, precursores de la hipótesis sobre el efecto beneficioso de las IGIV en pacientes pediátricos con VIH [10][11][12][13][14].

En 1991 Wagner [15] da a conocer un ensayo controlado (aparentemente no hubo randomización, aunque esto no pudo ser confirmado por falta de acceso al texto completo de la publicación) sobre 36 pacientes hemofílicos de 5 a 20 años de edad (media 15 años) con VIH y sin SIDA, de los cuales 18 recibieron IGIV (300 mg/kg cada 14 días) y 18 placebo. Tras 24 meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en términos de la frecuencia de infecciones, del estado de avance la enfermedad, ni de la mortalidad.

El NICHD IVIG Clinical Trial, patrocinado por el National Institute of Child Health and Human Development fue el primer ensayo clínico randomizado multicéntrico en reclutar una alta cantidad de pacientes pediátricos para evaluar la efectividad de las IGIV sobre la frecuencia de infecciones, cuyos resultados han sido publicados por Mofenson en varias etapas y bajo diferentes ópticas de análisis desde 1991 [16][17][18][19].

El NICHD reunió 376 pacientes con una edad media de 40 meses, la mayoría con infección perinatal y con un recuento basal de CD4+ mayor o igual de 200/mm³. Menos de un 20% tenía historia de infecciones oportunistas o de infecciones bacterianas serias definitorias de Sida. En cuanto a terapia antiretroviral, después del ingreso un 39% de los pacientes llegó a

recibir AZT. De un 15% inicial de profilaxis contra *neumocistis carinii*, el porcentaje llegó a casi un 50% en el curso del estudio.

El principal indicador de resultado fue la frecuencia de infecciones virales, oportunistas y bacterianas demostradas por laboratorio o diagnosticadas clínicamente. La dosis administrada fue de 400 mg/kg cada 28 días y se comparó con placebo. Sus resultados fueron los siguientes:

- En el grupo de pacientes con recuentos de CD4+ de al menos 200/mm³, el uso de la IGIV se asoció a una disminución estadísticamente significativa de los episodios de infección viral (36 vs 54 episodios por 100 años-paciente, p=0.01), bacteriana menor (115 vs 160 episodios por 100 años-paciente, p=0.02), y de infección bacteriana severa (26 vs 48 episodios por 100 años-paciente, p=0.002). Este hallazgo motivó la interrupción temprana del ensayo. La frecuencia de infecciones oportunistas, no obstante, fue similar en ambas ramas del estudio.
- No se observaron beneficios en el grupo de pacientes con recuentos de CD4+ menores de 200/mm³, y tampoco se pudo demostrar en general un efecto sobre la mortalidad.

Más tarde en 1994 Specton [20] publica un ensayo randomizado doble ciego sobre la efectividad de la IGIV, controlado con placebo, en 255 pacientes pediátricos de 3 meses a 12 años de edad (media 2,5 años; 43% menores de 2 años) con infección por VIH avanzada (con Sida o complejo relacionado con Sida presente) y en tratamiento con Zidovudine.

Los pacientes fueron estratificados según tuvieran historia de infecciones bacterianas serias, el antecedente de terapia con Zidovudine, y el uso contemporáneo de profilaxis contra *Pneumocistis Carinii* con co-trimoxazol. La dosis de IGIV utilizada fue de 400 mg/kg cada 28 días. Los resultados tras un promedio de seguimiento de 25,5 meses demostraron que:

- Son factores de riesgo independientes de infección bacteriana seria en este grupo de pacientes la edad menor de 2 años (RR 1.99; IC 95% 1.13-3.50) y un recuento basal de linfocitos CD4+ menor de 200/mm³ (RR 2.26; IC 95% 1.26-4.05).

- La IGIV fue efectiva para reducir la frecuencia de infecciones bacterianas serias pero sólo en el grupo de pacientes –174 (68%) niños- que no se encontraban bajo tratamiento profiláctico con co-trimoxazol (RR 0.59; IC 95% 0.39-0.91). En estos últimos –81 (32%) pacientes- no se demostró efecto (RR 0.80; IC 95% 0.40-1.59). Este efecto protector es mayor si se consideran solamente la infecciones con confirmación bacteriológica (excluyendo neumonías diagnosticadas clínicamente y sinusitis): RR 0.45 (IC 95% 0.22-0.91) y 1.26 (IC 95% 0.44-3.66) respectivamente.
- La IGIV también redujo el riesgo de infecciones bacterianas no serias y la frecuencia de hospitalización, aunque nuevamente este efecto se limitó a los pacientes sin profilaxis antibiótica. No hubo diferencias en la disminución de los recuentos de CD4+ en ambos grupos, ni tampoco en la mortalidad, aún después de ajustar por el recuento basal de CD4+ y por el uso de profilaxis.
- Reacciones adversas menores asociadas a la infusión (fiebre, cefalea, náusea, glucosuria, rash, hipertensión, neutropenia, leucopenia) se dieron solamente en un 13% de los pacientes, con igual frecuencia con la IGIV y el placebo.

Aludiendo una posible falta de homogeneidad entre los casos y los controles en el subgrupo que recibió co-trimoxazol como argumento para cuestionar la validez de los resultados, y a una posible interacción negativa entre las IGIV y los antibióticos para reafirmarlos, este ensayo generó en su oportunidad discusiones en torno a la propiedad de extraer conclusiones categóricas a partir del análisis de subgrupos de pacientes, cuestión que no formaba parte del objetivo original del estudio. Más allá de eso –la discusión no fue zanjada-, lo objetivo es que el análisis multivariado demostró interacciones que indicaron que el efecto beneficioso de la IGIV se daba en el grupo de pacientes sin antibioticoprofilaxis y no en el otro, situación similar a la observada en el NICHHD Trial respecto a los subgrupos de pacientes con recuentos de CD4+ mayores o menores de 200.

Estudios publicados con posterioridad [21][22] al de Specton adolecen de limitaciones metodológicas serias (ensayos sin asignación aleatoria; controles en distinta etapa de evolución de la enfermedad que los casos) por lo que no han contribuido a aclarar el rol de las IGIV en el nuevo contexto de las terapias antiretrovirales y del manejo profiláctico de los pacientes pediátricos con VIH/Sida.

6. Conclusiones

Existe evidencia aportada por ensayos clínicos randomizados de que las IGIV pueden reducir la frecuencia de infecciones bacterianas severas en pacientes pediátricos portadores de VIH/Sida.

Este efecto ha sido demostrado en particular en pacientes con recuentos basales de linfocitos CD4+ iguales o mayores de 200/mm³, que no se encuentran bajo régimen de tratamiento antibiótico profiláctico con co-trimoxazol, y que se encuentran vírgenes a tratamiento antiretroviral o bajo tratamiento con monoterapia.

La posibilidad de extrapolar estos hallazgos a otros grupos de pacientes y bajo las actuales condiciones de tratamiento de a infección por VIH/Sida son inciertas. No hay a la fecha ensayos clínicos registrados que pretendan dilucidar si la efectividad de las IGIV se mantiene en los pacientes bajo terapia de combinación. La opción más razonable bajo esas circunstancias, dados los costos y eventuales efectos adversos de la terapia, parece ser el uso restringido de las IGIV en grupos de pacientes similares a aquellos que han exhibido beneficios demostrados.

Conforme a la información analizada, no existe a nivel mundial un proveedor único de inmunoglobulina IgG para uso endovenoso, cuyo producto ofrezca ventajas clínicas sobre los restantes productores disponibles.

7. Referencias

1. Globulin, Immune. AIDS DRUGS Database, disponible en <http://igm.nlm.nih.gov/>
2. Renal insufficiency and failure associated with immune globulin intravenous therapy-- United States, 1985-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1999 Jun 25;48(24):518-21
3. Stahl M, Schifferli JA: The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. Nephrol Dial Transplant 1998, 13:2182–2185.
4. Ahsan N: Intravenous immunoglobulin induced nephropathy: a complication of IVIG therapy. J Nephrol 1998, 11:157–161.
5. Burks AW, Sampson HA, Buckley RH: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. N Engl J Med 1986, 314:560–564
6. Nowak-Wegrzyn, Anna MD. Lederman, Howard M MD. Supply, use, and abuse of intravenous immunoglobulin. Current Opinion in Pediatrics Volume 11(6) December 1999 p 533
7. Anti-HIV Immune Serum Globulin (Human). AIDS DRUGS Database, disponible en <http://igm.nlm.nih.gov/>
8. CD4-IgG. AIDS DRUGS Database, disponible en <http://igm.nlm.nih.gov/>
9. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus: U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48(RR-10):1-66.
10. Gupta A, Novick BE, Rubinstein A. Restoration of suppressor T-cell functions in children with AIDS following intravenous gamma globulin treatment. Am J Dis Child 1986;140:143-6.

11. Calvelli TA, Rubinstein A. Intravenous gamma-globulin in infant acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:Suppl:S207-S210.
12. Wood CC, McNamara JG, Schwarz DF, Merrill WW, Shapiro ED. Prevention of pneumococcal bacteremia in a child with acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:564-6.
13. Hague RA, Yap PL, Mok JYQ, et al. Intravenous immunoglobulin in HIV infection: evidence for the efficacy of treatment. *Arch Dis Child* 1989;64:1146-50.
14. Siegal FP, Oleske JM. Management of the acquired immune deficiency syndrome: is there a role for immune globulins? In: Morell A, Nydegger UE, eds. *Clinical use of intravenous immunoglobulins: proceedings of a conference held at Interlaken, Sept. 15-18, 1985*. London: Academic Press, 1986:373-84.
15. Wagner N; Bialek R; Radinger H; Becker M; Brackmann H. Intravenous immunoglobulines (IVIG) in HIV infected hemophilic children and adolescents: a randomized controlled trial over 24 months. *Int Conf AIDS*. 1991 Jun 16-21;7(2):198 (abstract no. W.B.2067).
16. Mofenson LM. Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIG) for the prophylaxis of serious bacterial infections (SBI) in symptomatic HIV-infected children. *Int Conf AIDS*. 1991 Jun 16-21;7(1):81 (abstract no.TU.B.96).
17. Mofenson LM, Moye J Jr, Bethel J, Hirschhorn R, Jordan C, Nugent R. Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of $0.20 \times 10^9/L$ or more. Effect on viral, opportunistic, and bacterial infections. The National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *JAMA* 1992 Jul 22-29;268(4):483-8
18. Mofenson L; Yogev R; Moye J; Korelitz J; Bethel J; Owen W; Nugent. Characterization of reported pneumonia (PN) episodes in HIV- infected children enrolled in a clinical trial of intravenous immunoglobulin (IVIG) infection prophylaxis. *Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect (2nd)*. 1995 Jan 29-Feb 2;:78.

19. Mofenson LM, Korelitz J, Pelton S, Moya J Jr, Nugent R, Bethel J. Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *Clin Infect Dis* 1995 Nov;21(5):1175-81
20. Spector SA, Gelber RD, McGrath N, Wara D, Barzilai A, Abrams E, Bryson YJ, Dankner WM, Livingston RA, Connor EM. A controlled trial of intravenous immune globulin for the prevention of serious bacterial infections in children receiving zidovudine for advanced human immunodeficiency virus infection. Pediatric AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1994 Nov 3;331(18):1181-7
21. Della Negra M; Marques HH; Queiroz W; Yu CL; Sato HK; Aquino MZ; Martins SJ; Veiga AP. Antiretroviral therapy vs. antiretroviral therapy + intra-venous immunoglobulin in pediatric AIDS: a clinical and survival analysis. *Int Conf AIDS*. 1996 Jul 7-12;11(2):112 (abstract no. We.B.3323).
22. Olopoenia L; Young M; White D; Barnes S; Rahbar F; Fomufod A. Intravenous immunoglobulin in symptomatic and asymptomatic children with perinatal HIV infection. *J Natl Med Assoc*. 1997 Aug;89(8):543-7.