

## Artículo original

# Inmunoglobulina para la prevención de infecciones en recién nacidos prematuros

Dres. PEDRO AZAR\*, JOSE M. CERIANI CERNADAS\*, VERONICA CRAVEDI\* y ERNESTO ALDA\*\*

### RESUMEN

**Introducción.** La sepsis bacteriana en los prematuros es una causa frecuente de morbimortalidad. Entre las estrategias para su prevención, el uso de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) despertó un especial interés.

**Objetivo.** Evaluar el efecto de la profilaxis con la IgIV sobre la frecuencia de infecciones nosocomiales y la tasa de mortalidad en prematuros.

**Estudio.** Aleatorizado, no controlado con placebo.

**Lugar de realización.** Dos unidades de neonatología de nivel terciario.

**Población y métodos.** Se incluyeron 112 neonatos <33 semanas de edad gestacional que se aleatorizaron en tres grupos, dos para recibir IgIV en los días 1, 15 y 30 de vida: A (n=29; 500 mg/kg), B (n=26; 1.000 mg/kg) y otro sin IgIV (n=57; controles). Se midieron los valores séricos de IgG previamente a cada dosis.

**Resultados.** Las medias de EG y peso en los tres grupos fueron similares: 30,0 sem. ( $\pm 1,8$ ); 29,0 sem. ( $\pm 3,4$ ); 30,3 sem. ( $\pm 2,7$ ) y 1.163 g ( $\pm 301$ ); 1.121 g ( $\pm 327$ ); 1.280 g ( $\pm 290$ ) en los grupos A, B y C, respectivamente. Los valores séricos de IgG fueron significativamente mayores en el día 30 en ambos grupos de estudio ( $p < 0,02$ ). La incidencia de sepsis confirmada fue de 27% y no hubo diferencias significativas entre los grupos. La mortalidad neonatal global no mostró diferencias entre los grupos, pero la mortalidad por sepsis fue significativamente mayor en los grupos A: (60%) y C (68%) que en el grupo B (30%) ( $p=0,03$ ; RR=2,11, IC 95%: 1,10-4,03).

**Conclusiones.** La IgIV en forma profiláctica, a las dosis e intervalos elegidos para este estudio, no fue efectiva en la reducción de la sepsis nosocomial y de la mortalidad neonatal global. Hubo una disminución significativa de la mortalidad por sepsis en el grupo que recibió 1.000 mg de IgIV.

**Palabras clave:** prematuridad, sepsis, inmunoglobulina intravenosa.

### SUMMARY

**Introduction.** Despite improved perinatal care, neonatal sepsis, specially in premature infants, still remains as a frequent and severe disease. Polyvalent intravenous immunoglobulin (IVIG) has been used in premature infants at risk of nosocomial infections.

**Objective.** We evaluated the efficacy of IVIG as prophylaxis for late sepsis in preterm infants and its effect on the mortality rate.

**Study design.** Randomized not placebo controlled.

**Population & methods.** We prospectively entered 112 preterm infants <33 weeks of gestational age. The population was randomized in three groups; group A (n=29) received IVIG 500 mg/kg/day on day 1, 15 and 30; group B (n=26) 1.000 mg/kg/day on the same days, and group C (n=57) did not receive IVIG (control group). Serum IgG was measured in all groups at 1, 15 and 30 days of life.

**Results.** Mean gestational age and birth weight were similar between the groups: 30.0 ( $\pm 1.8$ ) wks, 29.0 ( $\pm 3.4$ ) wks, 30.3 ( $\pm 2.7$ ) wks, and 1,163 g ( $\pm 301$ ); 1,121 ( $\pm 327$ ); 1,280 g ( $\pm 290$ ), respectively. Serum IgG levels were significantly higher in the IVIG groups at day 30 ( $p < 0.02$ ). The incidence of proved sepsis in the whole population was 27% and there were no significant differences between the groups. Overall mortality rate was not different but mortality due to sepsis was significantly higher in groups A and C ( $p=0.03$ , RR=2.11, CI 95%: 1.10-4.03).

**Conclusions.** Prophylactic IVIG at the doses and dosing intervals used in the study was not effective to diminish the incidence of nosocomial sepsis during the first month of life and did not affect the overall survival rate in premature infants under 33 weeks. Mortality due to sepsis was significantly lower in those infants who received IVIG at the doses of 1,000 mg/kg/day.

**Key words:** prematurity, sepsis, IVIG

Los recién nacidos, y en especial los prematuros, son altamente susceptibles a las infecciones severas. La sepsis bacteriana de origen nosoco-

mial es una causa de morbilidad y mortalidad en recién nacidos de término y prematuros. A pesar de los adelantos con que actualmente se cuenta, o tal vez como consecuencia de ellos, la incidencia de infección nosocomial puede alcanzar valores tan elevados como 25-40% en neonatos menores de 1.500 g.<sup>1</sup> La mayor sobrevivencia de prematuros extremos y otros factores de riesgo, como el uso

\* División de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital Italiano de Buenos Aires.

\*\* Servicio de Neonatología, Maternidad del Sur, Bahía Blanca. Correspondencia: Dr. Pedro Azar. República de la India 3025 7° A. (1425) Capital Federal.

creciente de técnicas de control y de tratamiento invasivos (catéteres intravasculares, intubación endotraqueal prolongada, nutrición parenteral total, etc.), y los tratamientos antibióticos prolongados inducen una mayor resistencia bacteriana y un aumento de la colonización por gérmenes resistentes en el personal y los neonatos internados en las unidades de cuidados intensivos. A estos aspectos se suma que los recién nacidos prematuros presentan alteraciones en su inmunidad que contribuyen a aumentar el riesgo de infección.<sup>2</sup> Esta inmunodeficiencia fisiológica comprende diferentes sectores del sistema inmunológico, entre ellos los niveles de inmunoglobulinas G en el suero fetal que aumentan progresivamente a partir de la semana 28 y recién alcanzan los valores maternos luego de las 35 semanas de gestación. Esto ocasiona niveles muy bajos de IgG al nacer en los prematuros pequeños, que disminuyen aún más en el primer mes posterior al nacimiento, alcanzando el valor mínimo alrededor del tercer mes de vida posnatal.<sup>1</sup> Se ha especulado que los valores bajos de Ig podrían jugar un rol en la mayor susceptibilidad a las infecciones en los prematuros con edades gestacionales inferiores a 32 semanas.<sup>3</sup> Las concentraciones de IgG en sangre de cordón en recién nacidos a término oscila entre 750-1.200 mg/dl y las observadas en niños de <32 semanas presentan un rango de 400 a 700 mg/dl. En algunos trabajos publicados<sup>1,3,4</sup> se observó que el riesgo de infección se incrementa con valores inferiores a 400 mg/dl.

El desarrollo en los últimos años de una forma para aplicación endovenosa de Ig despertó el interés en su empleo, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la sepsis bacteriana.

El objetivo principal de este trabajo fue determinar si la administración profiláctica de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en recién nacidos prematuros disminuía la incidencia de sepsis bacteriana de origen nosocomial. El segundo objetivo fue evaluar el impacto de la IgIV sobre la mortalidad neonatal en el grupo estudiado.

### **Población y métodos**

El estudio fue realizado en el período comprendido entre el 1º de diciembre de 1990 y el 30 de noviembre de 1992 y participaron en el mismo los Servicios de Neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires y el de la Maternidad del Sur en Bahía Blanca.

Los criterios de inclusión al estudio fueron los siguientes:

- recién nacidos pretérmino con una edad

gestacional entre 25 y 32 semanas, con fecha de última menstruación cierta y ecografía en el primer trimestre coincidente con el dato menstrual ( $\pm 1$  semana)

- <1.750 g de peso al nacer
- consentimiento verbal de los padres.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- ruptura prolongada de membranas (RPM) mayor de 24 horas antes del parto
- infección intrauterina
- malformaciones congénitas
- signos clínicos compatibles con infección bacteriana en las primeras 24 horas de vida.

Aquellos recién nacidos que cumplían con los criterios de inclusión/exclusión fueron divididos en tres grupos mediante una tabla de números aleatorios. La aleatorización, que contempló una relación 1/1 entre los grupos de tratamiento y el grupo control, fue realizada centralmente en el Hospital Italiano de Buenos Aires, efectuándose seis tablas, tres para cada centro participativo. Dos tercios de los pacientes fueron asignados al Hospital Italiano y un tercio a la Maternidad del Sur. Esta asignación fue determinada teniendo en cuenta el número de admisiones anuales en cada una de las dos unidades. Los neonatos se incorporaron, en forma consecutiva, a alguno de los siguientes grupos: grupo A (n=29) que debían recibir 500 mg/kg de IgIV en los días 1, 15 y 30 de vida, grupo B (n=26) que recibirían 1.000 mg/kg de IgIV en los mismos días y grupo C (n=57) que no recibirían IgIV (controles).

El consentimiento fue verbal, luego de una detallada información sobre las características del estudio, a través de una entrevista de al menos uno de los autores con los padres.

Se efectuaron dosajes de Ig G, A y M en plasma, mediante inmunodifusión en placas, antes de cada dosis de IgIV y también en los controles en los días 1, 15 y 30 de vida.

La IgIV utilizada se administró a través de una bomba de infusión continua en 6 horas. Durante la infusión se monitorizó: frecuencia cardíaca, saturación del oxígeno y tensión arterial y posteriormente se realizó hematócrito, ionograma y glucemia.

Se definió como sepsis confirmada la presencia de cultivos positivos en sangre, LCR o ambos y como sepsis muy probable al cuadro clínico compatible, con cultivos negativos y la presencia de dos o más de los siguientes datos de laboratorio: recuento de leucocitos <de 5.000/mm<sup>3</sup>, recuento de neutrófilos < 1.500/mm<sup>3</sup>, relación neutrófilos totales/neutrófilos inmaduros  $\bullet 0,2$ , microeritro-

sedimentación > 20 mm y al requerimiento de tratamiento antibiótico por un mínimo de 7 a 10 días.

**Análisis estadístico:** para las variables dicotómicas se empleó la prueba de Chi Cuadrado y la de Fisher de dos y tres colas. La comparación de las medias se efectuó mediante la prueba de Student. Se estimó el riesgo relativo, con su intervalo de confianza, para las dos variables principales: sepsis nosocomial y mortalidad. Para un efecto estimado de una reducción de la sepsis nosocomial en un 50%, se calculó un tamaño muestral de 200 pacientes. Un análisis con el 60% del número estimado mostró que, de acuerdo a los resultados obtenidos, las diferencias no se presentarían aun con una muestra sensiblemente mayor, por lo que se decidió interrumpir el estudio.

## RESULTADOS

Un total de 112 recién nacidos cumplieron los criterios de inclusión-exclusión. Las características de la población estudiada fueron similares en los 3 grupos, aunque los grupos que recibieron IgIV presentaron una frecuencia significativamente mayor de prematuros con peso de nacimiento menor de 1.000 g (*Tabla 1*).

La incidencia de sepsis bacteriana confirmada

en toda la población fue del 27%. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia entre los tres grupos: 34% en el grupo A, 38% en el grupo B y 20% en los controles (*Tabla 2*). La prevalencia de los gérmenes en los neonatos infectados fue: *Staphylococcus aureus* 27%, *Staphylococcus coagulasa negativo* 25%, Grupo KES 20%, *Candida albicans* 17%, *Pseudomonas AG* 6% y *Acinetobacter CA* 5%. No se observaron diferencias entre los grupos en la frecuencia de los gérmenes.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la mortalidad global entre los grupos, pero la mortalidad en el grupo IgIV 500 mg fue un 40% más alta (38% vs. 23% en el grupo de 1.000 mg y también 23% en el grupo control; *Tabla 3*). La mortalidad en los recién nacidos infectados fue significativamente mayor en el grupo control (68%) y en el grupo A (60%) que en el grupo B (30%;  $p=0,03$ , RR=2,11; IC 95%: 1,10-4,03).

Los valores basales de IgG en suero en el día 1 de vida fueron similares en todos los grupos. No hubo diferencias significativas en el día 15 de vida, aun cuando el grupo control presentó valores un 20% inferiores. A los 30 días, los recién nacidos del grupo control tuvieron valores séricos de IgG significativamente menores que ambos grupos de estudio ( $p < 0,02$ ) (*Tabla 3*).

No se encontraron diferencias en otras variables estudiadas como: enfermedad de membrana hialina, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, ductus permeable, displasia broncopulmonar, días de internación y la presencia de catéteres arteriales/venosos (*Tabla 1*).

La infusión de IgIV fue bien tolerada por los pacientes, no observándose complicaciones ni efectos secundarios durante la administración o después de ella.

**TABLA 1**  
**Características de la población y evolución neonatal**

	Grupo A (Ig 500 mg/kg) n= 29	Grupo B (Ig 1.000 mg/kg) n= 26	Grupo C (control) n= 57
EG (semanas), media (± DE)	30,0 (1,8)	29,0 (3,4)	30,3 (2,7)
Peso (gramos) media (± DE)	1.163 (301)	1.121 (327)	1.280 (290)
RN <1.000 g, n (%)	10 (34)	10 (38)	8 (14)*
Mortalidad, n (%)	11 (38)	6 (23)	13 (23)
EMH, n (%)	10 (34)	10 (38)	19 (33)
HIV, n (%)	3 (10)	3 (11)	2 (11)
ECN, n (%)	3 (10)	2 (7)	4 (7)
DAP, n (%)	4 (13)	5 (19)	3 (5)
DBP, n (%)	6 (20)	4 (15)	6 (10)
Días de internación media (rango)	40 (2-115)	45 (2-127)	40 (2-150)
Días con catéteres arterial o venoso media (rango)	7,8 (1-45)	11 (2-19)	8,3 (2-20)

\*  $p=0,002$  (análisis estratificado, grupo C vs. grupos A y B, Maentel-Haenszel).  
EMH: enfermedad de membrana hialina; HIV: hemorragia intraventricular; ECN: enterocolitis necrotizante; DAP: ductus arteriosus persistente; DBP: displasia broncopulmonar.

**TABLA 2**  
**Incidencia de sepsis bacteriana y mortalidad en recién nacidos infectados**

	Grupo A (Ig 500) n= 29	Grupo B (Ig 1.000) n= 26	Grupo C (Control) n= 57
Sepsis confirmada, n (%)	10 (34%)	10 (38%)	11 (20%)*
Sepsis probable, n (%)	-	3 (11%)	8 (14%)*
Mortalidad en neonatos con infección, n (%)	6/10 (60%)	4/13 (30%)	13/19 (68%)**

\* Diferencias no significativas en ninguno de los grupos.

\*\*  $p=0,03$ ; RR ponderado=2,11; IC 95%: 1,10-4,03. Entre los grupos A y C versus el grupo B (Maentel-Haenszel).

## DISCUSION

A pesar de los avances en la terapia antibiótica y de los cuidados de apoyo, las infecciones bacterianas continúan siendo una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal, en especial en los recién nacidos de bajo peso al nacer. Múltiples medidas se adoptan en las UCIN para prevenir las infecciones nosocomiales pero, desgraciadamente, su cumplimiento, siendo algunas tan simples y efectivas como el lavado de manos, no es respetado habitualmente con la rigurosidad necesaria. Este aspecto, los procedimientos invasivos, la mayor sobrevida de prematuros muy pequeños y las deficiencias inmunológicas contribuyen a que la tasa de infecciones nosocomiales persista elevada y que en cierto grupo, como los menores de 1.500 g llegue a valores que superan el 25-30%.<sup>1</sup> En los últimos 10 años, la aparición en el mercado de varias preparaciones de inmunoglobulina G para uso intravenoso (IgIV) incrementó el interés de su empleo en neonatos humanos basado en el hecho de que los prematuros con edades menores a 34 semanas tienen bajos valores séricos de Ig que resultan muy inferiores a los de su madre. A menor edad gestacional menores son los niveles de anticuerpos. En la década del 80, estudios experimentales en animales<sup>5</sup> comprobaron que el empleo de IgIV protegía a las ratas de la infección fatal por estreptococo Grupo B (EGB). Esos estudios iniciales fueron luego confirmados por otros y también se observó protección contra las infecciones por *E. coli* K1.<sup>2</sup> En neonatos humanos, las primeras investigaciones sobre el empleo de IgIV como profilaxis se publicaron en 1986 y 1987.<sup>6,7</sup> Ambos estudios (no controlados con placebo) hallaron una reducción de las infecciones en el grupo de prematuros menores de 1.500 g tratado con IgIV en dosis que variaron entre 120 y 500 mg/kg/día. Las infecciones nosocomiales en estos estudios eran pro-

ducidas por *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella* y *Serratia*.

En los últimos años de la década del 80, otros estudios en Italia e Inglaterra<sup>8,9</sup> no hallaron diferencias significativas en los índices de infección nosocomial entre el grupo tratado profilácticamente con IgIV y el no tratado. En el estudio de Conway, en Inglaterra,<sup>9</sup> los gérmenes más comunes, a diferencia de los estudios anteriores, fueron estafilococo coagulasa negativo, *Candida* y estafilococo dorado. En años recientes se han efectuado varios estudios controlados con placebo y doble ciego para evaluar el rol de la IgIV como profilaxis.<sup>9-14</sup> En general, los estudios no demuestran beneficios y las tasas de infección en prematuros pequeños fue similar en ambos grupos con IgIV y con placebo. De los estudios efectuados se destaca el de Fanaroff y col.<sup>14</sup> que es el realizado con un mayor número de pacientes. Un total de 2.416 recién nacidos menores de 1.500 g fueron aleatorizados para recibir IgIV como profilaxis (n= 1.204) o placebo (n= 1.212). La IgIV se administró en dosis de 500 mg/kg semanalmente hasta el alta o cuando llegaban a un peso de 1.800 g. No se halló ninguna diferencia en la prevalencia de infección nosocomial, ni en la mortalidad ni en la frecuencia de otras patologías.

De los estudios bien controlados, sólo el de Baker y col.<sup>13</sup> encuentra algún beneficio con la administración profiláctica en prematuros con peso menor de 1.500 g, con una ligera reducción, pero significativa, de las infecciones nosocomiales y una menor estadía en el hospital entre los recién nacidos infectados que habían recibido IgIV. Sin embargo, no se observó diferencia en la mortalidad neonatal.

Asimismo, otros estudios han determinado la eficacia de la IgIV en el tratamiento de la sepsis neonatal y en general los resultados no han sido alentadores.<sup>15,16</sup> Diversas publicaciones han evaluado mediante un meta-análisis el efecto de la IgIV en la profilaxis y el tratamiento de la sepsis neonatal<sup>17,18</sup> y confirmaron lo hallado en los estudios bien diseñados.

En nuestro medio, Sarubi y col. estudiaron el resultado de la administración profiláctica de IgIV en neonatos con pesos entre 1.000 y 1.800 g y tampoco encontraron diferencias significativas en la frecuencia de sepsis nosocomial ni en la mortalidad neonatal.<sup>19</sup>

Nuestro estudio, a diferencia de otros, tuvo como criterio principal de inclusión a la edad gestacional, incorporando sólo a prematuros menores de 33 semanas de edad gestacional (cuya determinación no ofreciera dudas). Este es un

**TABLA 3**  
**Concentraciones plasmáticas de IgG**

	Grupo A (500 mg/kg) n= 29 media (± DE)	Grupo B (1.000 mg/kg) n= 26 media (± DE)	Grupo C (Control) n= 57 media (± DE)
IgG (mg/dl) día 1	628 (284)	525 (263)	587 (268)
IgG (mg/dl) día 15	702 (231)	668 (223)	537 (212)
IgG (mg/kg) día 30	579 (222)	570 (212)	370 (201)*

\* p<0,02 entre grupo control y cada uno de los grupos de estudio (Student).

aspecto importante, ya que la deficiencia de IgG se relaciona con la edad gestacional y no con el peso. Igualmente y a los fines de disminuir la posibilidad de error sólo incluimos neonatos que, además de ser menores de 33 semanas, tuvieran un peso al nacer inferior a 1.750 g. Los grupos se aleatorizaron para recibir dos diferentes dosis de IgIV y un tercer grupo actuó como control. Dificultades de orden técnico hicieron imposible la utilización de placebo en el grupo control, tal como se planificó inicialmente, lo cual significa un déficit de nuestro estudio ya que el empleo de placebo es metodológicamente más correcto para la evaluación de los datos. Sin embargo, como los dos objetivos o "puntos finales" fueron sepsis confirmada y mortalidad (que son variables categóricas) es poco probable que la falta de empleo de placebo haya constituido un sesgo significativo.

La elección de las dosis de 500 mg/kg o 1.000 mg/kg se hizo teniendo en cuenta la experiencia en estudios anteriores y la especulación de que las dosis podrían ser un factor importante a evaluar, ya que algunas investigaciones sugerían que las concentraciones plasmáticas de IG no deberían ser menores a 400 mg/d<sup>4</sup> para tener una mayor probabilidad de prevenir las infecciones. Dosis más altas de 1.000 mg/kg no se recomiendan, ya que estudios en ratas hallaron un antagonismo entre los antibióticos y la IgIV en dosis elevadas, aparentemente por un bloqueo del sistema reticuloendotelial producido por la inmunoglobulina.<sup>5</sup>

Nuestros resultados no muestran diferencias significativas entre los tres grupos en la incidencia de infección ni en la mortalidad global, aun cuando el grupo que recibió 500 mg/kg presentó una mortalidad 40% más alta que los otros dos. Uno de los problemas para evaluar el impacto sobre la mortalidad en el análisis de los resultados es que los grupos que recibieron IgIV tuvieron un número significativamente mayor de neonatos con peso menor de 1.000 g: 34% el grupo A, 38% el B y 14%

el grupo control. Esto nos muestra que, si bien la mortalidad en el grupo que recibió la dosis de 1.000 mg/kg y en el control fue idéntica (23%), la tasa de menores de 1.000 g fue casi tres veces mayor en los neonatos tratados con IgIV.

El único efecto beneficioso que se halló fue una significativa menor mortalidad por sepsis en el grupo que recibió 1.000 mg de IgIV en relación con los controles y los que recibieron 500 mg, aun cuando las concentraciones sanguíneas de las inmunoglobulinas fueran similares en los grupos A y B. Consideramos que este efecto beneficioso, que fue estadísticamente modesto (el RR ponderado fue de 2,11, con un IC 95% entre 1,10 y 4,03) tiene una importancia relativa, ya que la mortalidad global no fue diferente. Se requieren otros estudios, con un mayor número de pacientes, para evaluar si dosis elevadas de IgIV pueden contribuir a una disminución de la mortalidad por sepsis.

De cualquier forma, nuestros resultados concuerdan con los más recientes estudios publicados en cuanto a que no encontramos una disminución de la sepsis tardía ni de la mortalidad global con la administración profiláctica de IgIV, aun en dosis tan altas como de 1.000 mg/kg. El hecho de que las concentraciones séricas de IgG a los 30 días fueran significativamente mayores en el grupo tratado apoya el concepto de la multicausalidad en la sepsis bacteriana y que seguramente otros factores juegan un rol más relevante que los valores sanguíneos de IgG. Por otra parte, se debe considerar que la IgIV es un preparado de "pool" que no necesariamente debe contener los anticuerpos contra los gérmenes infectantes más frecuentes en el período neonatal.

Por lo tanto, de acuerdo a nuestros datos y a los de otros estudios, no hay evidencias de que la administración profiláctica de IgIV para prevenir las infecciones bacterianas en los prematuros tenga alguna indicación en el momento actual. ■

## BIBLIOGRAFIA

1. Clapp W, Kliegman R, Baley J et al. Use of intravenously administered immunoglobulin to prevent nosocomial sepsis, in low birth weight infants, report of a pilot study. *J Pediatr* 1989; 111: 973-8.
2. Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in neonatal susceptibility. En: Remington JS y Klein JO (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 3ra. edición. Philadelphia W.B. Saunders, 1990: 17-67.

3. Noya F, Rench M, Courtney J et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin in very low birth weight neonates. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 759-63.
4. Noya F, Rench M, Garcia Prax M. Disposition of an immunoglobulin intravenous preparation in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1988; 112: 278-83.
5. Kim Ks. Efficacy of human immunoglobulin and penicillin G in treatment of experimental group B streptococcal infections. *Pediatr Res* 1987; 21: 289-92.
6. Haque K, Zaidi M, Bahakim H et al. Intravenous immunoglobulin for prevention of sepsis in preterm infants. *Pediatr Infect Dis* 1986; 5: 622-5.
7. Chirico G, Rondini G, Chiara A. Intravenous gammaglobulin therapy for prophylaxis of infection in high risk neonates. *J Pediatr* 1987; 110: 437-42.
8. Stabile A, Sopo M, Romanelli V et al. Intravenous immunoglobulin for prophylaxis of neonatal sepsis in premature infants. *Arch Dis Child* 1988; 63: 441-3.
9. Conway SP, Ng PC, Howell D et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin in preterm infants: a controlled trial. *Vox Sang* 1990; 59: 6-11.
10. Bussel J. Intravenous gammaglobulin in the prophylaxis of late sepsis in very low birth weight infants: preliminary results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Rev Infec Dis* 1990; 12: S457-62.
11. Magny JF, Bremard Oury C, Brault D et al. Intravenous immunoglobulin therapy for prevention of infection in high risk premature infants: report of a multicenter, double-blind study. *Pediatrics* 1991; 88: 437-43.
12. Kinney J, Mundorf L, Gleason et al. Efficacy and pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin administration to high risk neonates. *AJDC* 1991; 145: 1233-8.
13. Baker C, Melish ME, Hall RT et al. Intravenous immune globulin for the prevention of nosocomial infection in low birth weight infants. *N Engl J Med* 1992; 327: 213-9.
14. Fanaroff AA, Korones SB, Wright II et al. A controlled trial of intravenous immune globulin to reduce nosocomial infections in very low birth weight infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 1107-13.
15. Haque KN, Zaidi NH, Bahakim H. IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *AJDC* 1988; 142: 1293-96.
16. Weisman L, Stoll B, Kueser T et al. Intravenous immunoglobulin therapy for early-onset sepsis in premature neonates. *J Pediatr* 1992; 121: 434-43.
17. Baley J, Fanaroff AA. Neonatal infections, Part 1: Infection related to nursery care practices. En: Sinclair JC y Bracken MB (eds) *Effective care of the newborn infants*. Londres: Oxford University Press, 1992; 455-474.
18. Lacy JB, Ohlsson A. Administration of intravenous immunoglobulin for prophylaxis or treatment of infection in preterm infants: meta-analyses. *Arch Dis Child* 1995; 72: F151-F155.
19. Sarubi MA, Otheguy LE, Larguía AM et al. Inmunoglobulina endovenosa en la prevención de infecciones bacterianas en recién nacidos prematuros. *Arch Arg Pediatr* 1994; 92: 67-73.