



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
FACULTAD DE MEDICINA
BIOMEDICINA

INMUNOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS
AUTOINMUNES

TESIS

(POR ARTÍCULO CIENTÍFICO)

EFFICACY OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN AUTOIMMUNE NEUROLOGICAL
DISEASES. LITERATURE SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

PRESENTA:

Q.F.B. MORALES RUIZ VALERIA

TUTOR(A) PRINCIPAL DE TESIS: DRA. LAURA VIRGINIA ADALID PERALTA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA, MANUEL VELASCO SUÁREZ
COMITÉ TUTOR: DRA. GLADIS DEL CARMEN FRAGOSO GONZÁLEZ
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM
DR. FAUSTO SÁNCHEZ MUÑOZ
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA, IGNACIO CHÁVEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COORDINACIÓN DEL POSGRADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

ENTIDAD FACULTAD DE MEDICINA

OFICIO CPCB/459/2022

ASUNTO: Oficio de Jurado

M. en C Ivonne Ramírez Wence
Directora General de Administración Escolar, UNAM
Presente

Me permito informar a usted que en la reunión ordinaria Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas, celebrada el día **4 de marzo de 2022** se aprobó el siguiente jurado para el examen de grado de **MAESTRA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en el campo de conocimiento de **Biomedicina** de la alumna **MORALES RUIZ VALERIA** con número de cuenta **106003291** por la modalidad de graduación de **tesis por artículo científico** titulado: **“EFFICACY OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN AUTOIMMUNE NEUROLOGICAL DISEASES. LITERATURE SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS”**, que es producto del proyecto realizado en la maestría que lleva por título: **“INMUNOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS AUTOINMUNES”**, ambos realizados bajo la dirección de la **DRA. LAURA VIRGINIA ADALID PERALTA**, quedando integrado de la siguiente manera:

Presidente: **DRA. EDDA LYDIA SCIUTTO CONDE**
Vocal: **DRA. EDITH GONZÁLEZ GUEVARA**
Vocal: **DR. JUAN CARLOS MARTÍNEZ LAZCANO**
Vocal: **DRA. MÓNICA ADRIANA TORRES RAMOS**
Secretario: **DR. FAUSTO SÁNCHEZ MUÑOZ**

Sin otro particular, me es grato enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., a 20 de mayo de 2022

COORDINADOR DEL PROGRAMA



DR. ADOLFO GERARDO NAVARRO SIGÜENZA



AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Agradezco al Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM por haberme abierto sus puertas para seguirme formando profesionalmente, por haber guiado mi camino en el campo de la investigación y por brindarme la oportunidad de vivir otra etapa importante de mi vida. Agradezco a cada uno de mis profesores por el conocimiento y las experiencias transmitidas, asimismo, por la motivación y las palabras de aliento brindadas a lo largo de la Maestría.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca de Maestría otorgada Núm. 762503, la cual me permitió realizar y culminar mis estudios.

Agradezco a mi Tutora Principal la Dra. Laura Virginia Adalid Peralta por guiarme en la realización de este trabajo, por compartirme su vasto conocimiento, por enseñarme a ver las cosas desde distintas perspectivas, por motivarme, por hacerme creer en mí y por hacer de mí una mejor estudiante.

Agradezco a los miembros de mi Comité Tutor; la Dra. Gladis del Carmen Fragoso González y el Dr. Fausto Sánchez Muñoz por la revisión y la corrección de este manuscrito, así como por el apoyo y las valiosas aportaciones realizadas cada semestre a este proyecto.

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Agradezco infinitamente a mis papás; María Irasema Ruiz Chavando y Gilberto Morales Aguirre por seguir siendo el pilar de mi vida, por apoyar mis decisiones y creer en mí. Gracias por las herramientas que me han dado para enfrentar los retos y los obstáculos que se me presentan día con día. ¡Gracias mamá! por enseñarme a perseguir mis sueños y aferrarme a lo que me hace feliz.

Agradezco a José Manuel por haberme acompañado en esta etapa de la vida, por seguir alentándome cuando es necesario, por todo el apoyo, cuidado y paciencia que me has demostrado. Eres parte fundamental de mis logros. ¡Te quiero!

Agradezco invaluablemente a mi familia; abuelitos, tíos y primos porque también son parte fundamental de mis logros. Gracias por el apoyo brindado a lo largo de mi formación académica, por las palabras de aliento y por la admiración que me tienen, sin duda forman parte de lo que he alcanzado.

Agradezco a mis compañeros de laboratorio Adrián, Diana y Andrés por compartir conmigo sus conocimientos, por los consejos sabios que me brindaron y por todos los ratos buenos que pasamos durante mi estancia en el laboratorio.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 Enfermedades Autoinmunes (EAI)	3
1.1.2 Factores que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad.....	3
1.2 Respuesta inmune celular y humoral en las EAI.....	8
1.3 Anticuerpos	9
1.3.1 Estructura general de los anticuerpos.....	9
1.4 Producción de anticuerpos por linfocitos B	11
1.4.1 Activación del linfocito B	11
1.4.2 Interacción linfocito B-linfocito T	12
1.4.3 Reacciones de centro germinal	14
1.5 Mecanismos de tolerancia de linfocitos B	18
1.6 Enfermedades neurológicas autoinmunes	19
1.7 Tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes	20
1.7.1 Tratamientos de fase aguda	21
1.7.2 Tratamientos de fase crónica o de mantenimiento	30
2. ARTÍCULO PUBLICADO	35
3. DISCUSIÓN GENERAL DE RESULTADOS.....	50
4. CONCLUSIONES	53
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Factores que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad

Figura 2. Respuesta inmune celular y humoral en las EAI

Figura 3. Estructura general del anticuerpo

Figura 4. Activación del linfocito B en las respuestas dependientes de T

Figura 5. Proceso de hipermutación somática

Figura 6. Recombinación de cambio de clase desde un gen que codifica para la región constante de cadena pesada C μ hacia una C

Figura 7. Efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides

Figura 8. Sistema de plasmaféresis

Figura 9. Principales vías de actividad inmunomoduladora descritas para la IgIV

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AID	Citidina desaminasa inducida por activación
APC	Células presentadoras de antígeno
APRIL	Ligando inductor de proliferación
AR	Artritis reumatoide
AZA	Azatioprina
BAFF	Factor activador de linfocitos B
BCR	Receptor del linfocito B
CDR	Regiones determinantes de complementariedad
CCDA	Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo
CSR	Recombinación de cambio de clase
cPLA2	Enzima fosfolipasa-A2 citosólica
DT1	Diabetes mellitus tipo 1
EA	Encefalitis autoinmune
EAE	Encefalomielitis autoinmune experimental
EAI	Enfermedades autoinmunes
EM	Esclerosis múltiple
Fc	Región constante del anticuerpo
FcRn	Receptor Fc neonatal
FDC	Células dendríticas foliculares
GR	Receptor de glucocorticoides
GRE	Elementos de respuesta a glucocorticoides
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
ICAM	Moléculas de adhesión intercelular
Ig	Inmunoglobulina
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa

ITIM	Motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina
LES	Lupus eritematosos sistémico
mAb	Anticuerpos monoclonales
MAPK	Proteína cinasa activada por mitógeno
MG	Miastenia gravis
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MHC-II	Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II
MMF	Micofenolato de mofetilo
NMM	Neuropatía motora multifocal
NMO	Neuromielitis óptica
NO	Neuritis óptica
PDIC	Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
S	Regiones de cambio o <i>switch</i>
SAGs	Súper antígenos
SGB	Síndrome de Guillain-Barré
SNP	Sistema Nervioso Periférico
TCR	Receptor del linfocito T
Thf	Células T cooperadoras foliculares
TRAF	Factores asociados al receptor para TNF
Tregs	Células T reguladoras

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunes (EAI) ocurren cuando un daño intrínseco en el sistema inmunológico produce la pérdida de la autotolerancia. Las EAI se caracterizan por una respuesta de linfocitos T o B autorreactiva, inflamación, producción de autoanticuerpos y daño tisular. Cuando los autoanticuerpos se dirigen contra antígenos en las neuronas o las células gliales del sistema nervioso central o periférico, o en la conjunción neuromuscular, se producen enfermedades neurológicas autoinmunes. Ejemplo de estas enfermedades son la encefalitis autoinmune, el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, la neuritis óptica, la miastenia gravis y la esclerosis múltiple. Los glucocorticoides, la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y la plasmaféresis constituyen la estrategia terapéutica de primera línea para el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes. A pesar de su uso, los tratamientos han mostrado resultados discrepantes en la mejoría de los pacientes y no hay un consenso establecido para el uso de las diferentes estrategias terapéuticas. Debido a los efectos adversos a largo plazo de los glucocorticoides y a la necesidad de equipo especial para la plasmaféresis, el tratamiento con IgIV podría ser la estrategia terapéutica de elección en pacientes con enfermedades neurológicas autoinmunes. Así, el presente trabajo tuvo como objetivo realizar una revisión de la literatura, una revisión sistemática y un metaanálisis para comparar la eficacia de la IgIV contra placebo, glucocorticoides o plasmaféresis en pacientes con las enfermedades mencionadas anteriormente. El metaanálisis mostró un efecto benéfico con la administración de IgIV en la mejoría clínica de los pacientes comparada con el placebo (OR = 2.79, IC [95%] = 1.40-5.55, $P = 0.01$). La mejoría clínica con la administración de IgIV fue comparable con la obtenida después de la plasmaféresis (OR = 0.83, IC [95%] = 0.45-1.55, $P < 0.01$) y los glucocorticoides (OR = 0.98, IC [95%] = 0.58-1.68, $P = 0.13$). En conclusión, el tratamiento con IgIV tiene un efecto benéfico en la mejoría de los pacientes en comparación con el placebo, pero es igual de eficaz que los glucocorticoides o el recambio plasmático para el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes.

ABSTRACT

Autoimmune diseases (AIDs) occur when intrinsic damage to the immune system results in a loss of self-tolerance. AIDs are characterized by an autoreactive T and/or B lymphocyte response, inflammation, autoantibody production, and tissue damage. When autoantibodies target antigens in neurons or glial cells in the central or peripheral nervous system, or in the neuromuscular junction, autoimmune neurological diseases are produced. Examples of these diseases are autoimmune encephalitis, Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, optic neuritis, myasthenia gravis, and multiple sclerosis. Glucocorticoids, intravenous immunoglobulin (IVIG), and plasmapheresis constitute the first-line therapeutic strategy for autoimmune neurological diseases. However, treatments have shown conflicting results on patient improvement and there is no established consensus for the use of the different therapeutic strategies. Due to the long-term adverse effects of glucocorticoids and the need for special equipment for plasmapheresis, IVIG could be the therapeutic strategy of choice in patients with autoimmune neurological diseases. Thus, this work is aimed to conduct a literature review, a systematic review, and a meta-analysis to compare the efficacy of IVIG against placebo, glucocorticoids, or plasmapheresis in patients with the diseases mentioned above. The meta-analysis showed a beneficial effect of IVIG administration on the clinical improvement of patients compared to placebo (OR = 2.79, CI [95%] = 1.40–5.55, $P = 0.01$). The clinical improvement with IVIG administration was comparable to that observed after plasmapheresis (OR = 0.83, CI [95%] = 0.45–1.55, $P < 0.01$) and glucocorticoids (OR = 0.98, CI [95%] = 0.58–1.68, $P = 0.13$). In conclusion, IVIG treatment has a beneficial effect on patient improvement compared to placebo, whilst it is equally effective as glucocorticoids or plasma exchange to treat autoimmune neurological diseases.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Enfermedades Autoinmunes (EAI)

Las EAI son causadas cuando un daño intrínseco del sistema inmunológico, que trae como consecuencia la pérdida de autotolerancia, condiciona respuestas anormales frente a estructuras propias, lo que genera daño tisular que perdura en el tiempo (Abbas et al., 2008).

Se estima que las enfermedades autoinmunes afectan del 3 al 5% de la población mundial occidental. Tienen incidencia de 90 por cada 100,000 habitantes y prevalencia de 3,225 por cada 100,000 habitantes. En el 80% de los casos afectan a mujeres en edad reproductiva, producen incapacidad severa y constituyen una de las causas más importantes de enfermedad crónica (Palmezano-Díaz et al., 2018).

Las EAI pueden clasificarse como órgano específicas cuando el sistema inmunológico se dirige a un antígeno de un órgano en particular (como la diabetes mellitus tipo 1, DT1) o sistémicas cuando los antígenos diana están localizados en varios órganos y tejidos (como el lupus eritematoso sistémico, LES) (Theofilopoulos et al., 2017).

Las EAI se caracterizan por la presencia de una respuesta de linfocitos T y/o B autorreactiva en ausencia de alguna causa discernible (Davidson y Diamond, 2001), están acompañadas de pérdida de autotolerancia, inflamación, producción de autoanticuerpos y daño tisular (Gómez et al., 2005).

1.1.2 Factores que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad

Es aceptado que las EAI son patologías complejas y multifactoriales. Dentro de los factores que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad se encuentran la pérdida de autotolerancia, predisposición genética, factores ambientales y cambios en la microbiota del hospedador (Jaude y González, 2012; Lee et al., 2020).

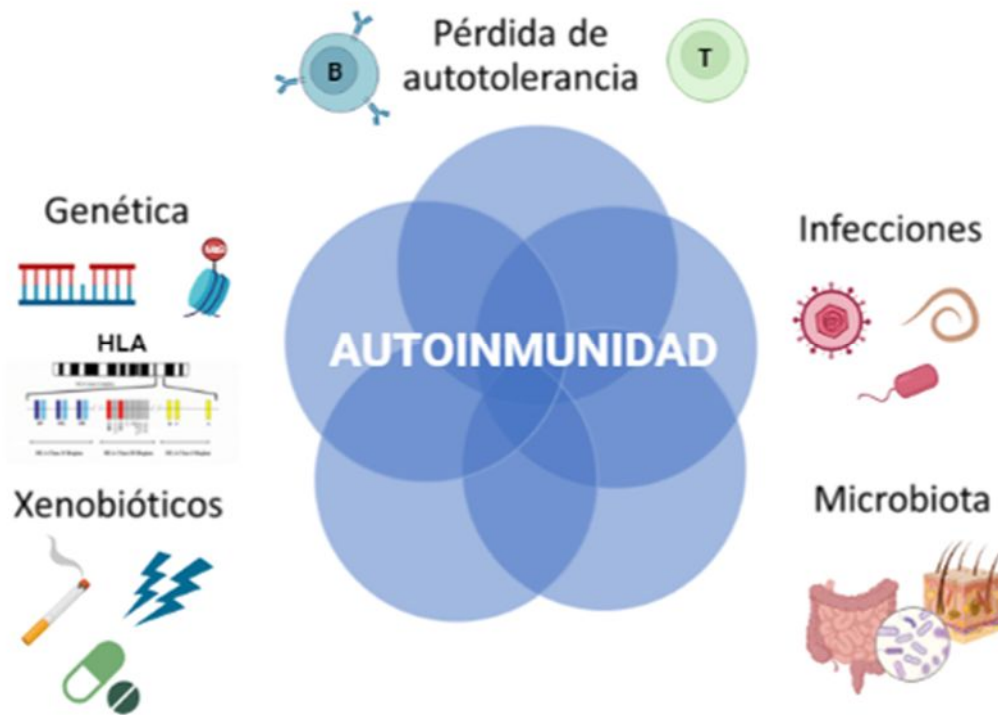


Figura 1. Factores que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad. Las EAI son complejas y multifactoriales, dentro de los factores que se han asociado con el desarrollo de autoinmunidad se encuentran la pérdida de tolerancia de los linfocitos B y T, mutaciones en los genes HLA y no HLA, así como cambios epigenéticos. También se han asociado las infecciones por microorganismos, la exposición a ciertos agentes físicos y químicos, así como cambios en la microbiota. Imagen creada en Biorender.com.

Los modelos experimentales en animales y los estudios limitados realizados en seres humanos han demostrado que existen mecanismos que pueden contribuir al fallo de la autotolerancia como:

- Defectos en la eliminación (selección negativa) de los linfocitos T o B, o en la edición del receptor, en el caso de los linfocitos B, durante la maduración de estas células en los órganos linfoides primarios
- Número reducido o funciones defectuosas de los linfocitos reguladores
- Apoptosis defectuosa de los linfocitos autorreactivos maduros y
- Función inadecuada de los receptores inhibidores de los linfocitos

Adicionalmente otras anomalías en el sistema inmunológico pueden contribuir al desarrollo de autoinmunidad como la presentación anómala de antígenos propios, la cual puede consistir en una mayor expresión y persistencia de antígenos propios que normalmente se eliminan o en cambios estructurales de estos antígenos debido a modificaciones enzimáticas, estrés o debido a una lesión tisular. Estos cambios llevan a que se muestren epítomos antigénicos que no se muestran normalmente, el sistema inmunológico puede no tolerar estos “neoantígenos” e iniciar una respuesta contra lo propio (Abbas et al., 2018).

En cuanto a los factores genéticos, los genes involucrados frecuentemente en las EAI son los genes del MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) o HLA (antígenos leucocitarios humanos) en humanos, en los cuales se ha reportado que la presencia de ciertos alelos está fuertemente asociada al desarrollo de autoinmunidad (Jaude y González, 2012). Por ejemplo, se ha asociado la presencia del alelo HLA-27B al desarrollo de espondilitis anquilosante y el alelo DRB1*1501 con el desarrollo de esclerosis múltiple (EM) (Abbas et al., 2018). Asimismo, existen asociaciones y estudios de susceptibilidad de polimorfismos en genes no HLA que pueden contribuir al desarrollo de autoinmunidad. Dentro de éstos se encuentran genes como PTPN22, que codifica una tirosina fosfatasa, de la cual se ha descrito que la variante que sustituye una arginina en la posición 620 por un triptófano, se asocia con enfermedades como la artritis reumatoide (AR), la DT1 y la tiroiditis autoinmunitaria, entre otras. Esto debido a que la variante asociada a la enfermedad produce una serie de alteraciones en la señalización de linfocitos T y linfocitos B (L. Wang et al., 2015a)

Actualmente también se ha reportado la contribución de la epigenética en la pérdida de tolerancia, incluida la metilación del ADN y la modificación de histonas. Por ejemplo, se ha asociado la hipermetilación del ADN de la insulina en el desarrollo de DT1 y la acetilación de la histona 4 del gen promotor de la acuaporina 5 con el síndrome de Sjögren (Jaude y González, 2012).

Con respecto a los factores ambientales, estos comprenden infecciones por microorganismos, agentes inorgánicos e influencias hormonales. Los virus y las

bacterias son los microorganismos que con mayor frecuencia han sido involucrados en el desarrollo de autoinmunidad, sin embargo, en la mayoría de los casos, el microorganismo infeccioso no está presente en las lesiones y no es siquiera detectable en el sujeto cuando surge la autoinmunidad lo que pone de manifiesto que la autoinmunidad se debe a las respuestas inmunológicas del huésped que el microorganismo puede inducir (Abbas et al., 2018). Dentro de los mecanismos por los cuales las infecciones pueden promover el desarrollo de autoinmunidad se han descrito los siguientes:

- a) Mimetismo molecular, en el cual el microorganismo infeccioso puede contener antígenos que muestran reactividad cruzada con los antígenos propios y de esta manera la respuesta inmunológica contra el patógeno puede dar lugar a reacciones contra antígenos propios (Baio et al., 2008; Jaude y González, 2012). Como ejemplo de este mecanismo se tiene el síndrome de Guillain-Barré cuya infección mayormente relacionada es con la bacteria *Campylobacter jejuni*, la cual posee en su membrana celular lipooligosacáridos con estructura semejante a los gangliósidos ubicados en la mielina de las neuronas del sistema nervioso periférico (SNP). Así se monta una respuesta inmunológica contra estas estructuras que trae como consecuencia la desmielinización y la pérdida consiguiente de la conducción nerviosa (van den Berg et al., 2014).
- b) Activación por espectador. Este mecanismo consiste en la activación de linfocitos T autorreactivos que no son específicos del agente infeccioso en cuestión, pero que responden a segundas señales (citocinas) generadas como consecuencia del daño tisular desencadenado por el microorganismo (Christen y Herrath, 2004).
- c) Activadores policlonales o súper antígenos (SAGs). Un SAGs es un producto proteico altamente conservado, habitualmente de origen bacteriano, que posee una gran capacidad mitógena, es decir, puede estimular un gran número de linfocitos (que potencialmente pueden ser autorreactivos) en ausencia de su antígeno específico al formar un complejo trimolecular de forma directa con el MHC y el receptor del linfocito T (TCR) sin previo procesamiento antigénico (Jaude y González, 2012). De este modo pueden generar una respuesta de

linfocitos T generalizada e inespecífica (activación del 20 a 30% de linfocitos T circulantes) con liberación de citocinas que llevan a cuadros sistémicos de fiebre, shock y muerte. Este mecanismo se ha relacionado con la inmunopatología de la enfermedad de Kawasaki (C.-L. Wang et al., 2005) .

También se han relacionado diferentes agentes inorgánicos en el desarrollo de las EAI entre los que se incluyen hidrocarburos, pesticidas, fármacos, radiación ultravioleta, humo de tabaco y metales pesados (Yang et al., 2018). Particularmente el tabaquismo se ha reconocido como un factor de riesgo importante en enfermedades como AR y LES.

En cuanto a la contribución de las influencias hormonales, éstas se ven reflejadas en el hecho de que las EAI tienden a comprometer con más frecuencia a las mujeres que a los hombres. De manera particular, se ha descrito que por cada 10 pacientes con LES sólo uno es del sexo masculino y que por cada 4 pacientes con AR sólo uno es hombre (Jaude y González, 2012). Asimismo, existe evidencia en modelos murinos de la influencia de los estrógenos sobre las células del sistema inmunológico, por ejemplo, los linfocitos de pacientes con LES presentan mayor producción de autoanticuerpos tipo Anti-ADN al ser tratados con estrógenos exógenos, mientras que el uso de testosterona redujo su producción (Cutolo et al., 2004; Grimaldi, 2006). Así, la respuesta a estrógenos puede exacerbar la enfermedad, mientras que la respuesta a andrógenos podría ser protectora.

Se ha reportado también que la microbiota puede contribuir al desarrollo de enfermedades autoinmunes ya que es sabido que interviene en el desarrollo inmunológico y la homeostasis (Theofilopoulos et al., 2017; L. Wang et al., 2015b). Se ha reportado la asociación de las bacterias filamentosas segmentadas en la contribución del desarrollo de patologías como AR y encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) a través de la inducción de células Th17 (Vieira et al., 2014). Asimismo, se ha reportado que cambios en el microbioma intestinal preceden a la aparición de DT1 y estos cambios se asocian con la progresión de la enfermedad (Dunne et al., 2014).

Ningunos de los mecanismos mencionados anteriormente por sí solos pueden dar lugar al desarrollo de EAI, es la conjunción de los diferentes factores lo que propicia la autoinmunidad.

1.2 Respuesta inmune celular y humoral en las EAI

La autoinmunidad es el resultado de una respuesta inmunológica multiorquestada. Los antígenos microbianos, los xenobióticos o los autoantígenos son reconocidos por las células presentadoras de antígenos (APC), éstos son procesados y presentados a linfocitos T cooperadores naïve (Th0), que luego pueden diferenciarse en linfocitos Th2, T cooperadores foliculares (Thf), Th17, Th1 o células T reguladoras (Tregs). Se ha reportado que la disminución de Tregs facilita la pérdida de tolerancia en varias enfermedades autoinmunes, como el LES, la EM y la DT1. También se ha informado que el aumento de linfocitos Th17 se correlaciona con la progresión de la autoinmunidad. Por su parte, las células Th1 estimulan el desarrollo de linfocitos T citotóxicos que, a través de la secreción de gránulos citotóxicos, la interacción de Fas-Fas ligando o la liberación de citocinas, estos linfocitos T citotóxicos autorreactivos (CTL) causan daño tisular. Por su parte, las células Th2 y Thf contribuyen a la activación, maduración y diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos y través de diferentes mecanismos, como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (CCDA), bloqueo de receptores o depósito de inmunocomplejos, los autoanticuerpos pueden causar daño tisular (L. Wang et al., 2015b) (Figura 2).

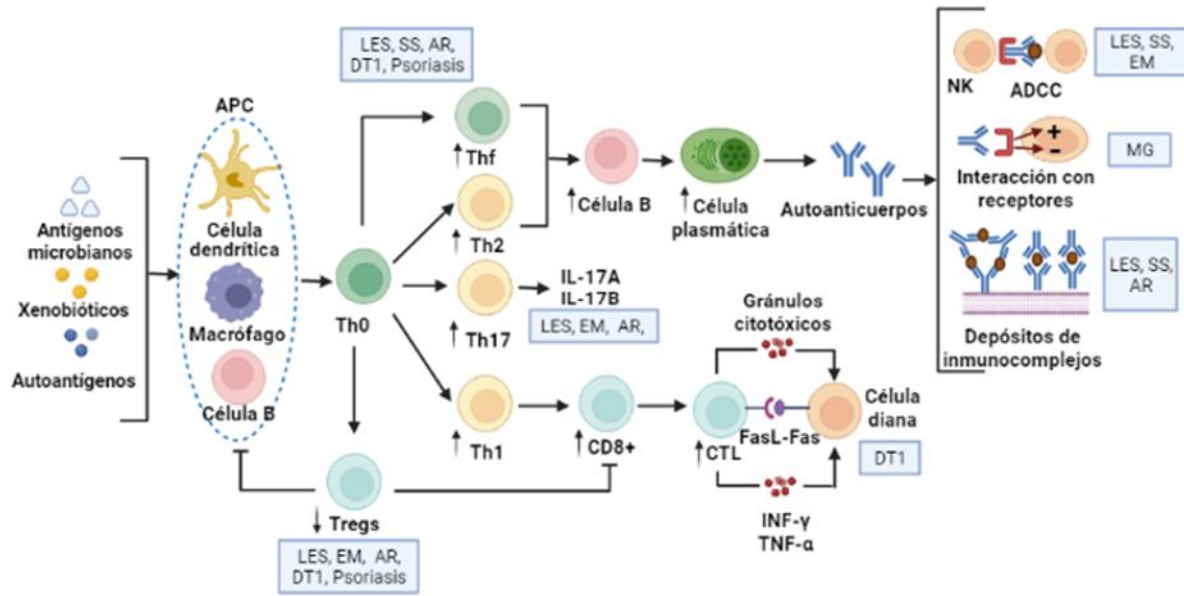


Figura 2. Respuesta inmune celular y humoral en las EAI. Tomada y modificada de (Wang et al, 2015), creada en Biorender.com.

1.3 Anticuerpos

Los anticuerpos son glucoproteínas que pertenecen a la familia de las inmunoglobulinas y que en vertebrados desempeñan un papel integral en la de defensa inmunológica contra diversos patógenos. Los anticuerpos pueden encontrarse unidos a la membrana en la superficie de los linfocitos B o bien, después de un desafío antigénico, pueden ser secretados por células B diferenciadas llamadas células plasmáticas (Abbas et al., 2008).

1.3.1 Estructura general de los anticuerpos

De manera general, las moléculas de anticuerpo tienen una estructura de cuatro cadenas peptídicas. Esta estructura se integra con dos cadenas ligeras (L) idénticas y dos cadenas pesadas (H). Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada por un enlace disulfuro y por interacciones no covalentes, como puentes salinos, enlaces de hidrógeno e interacciones hidrófobas para formar un heterodímero (H-L). Las dos combinaciones idénticas de cadena pesada y ligera (H-L) están unidas entre sí por

interacciones no covalentes similares y por puentes disulfuro para formar la estructura de anticuerpo básica de cuatro cadenas (H-L)₂ (Kindt et al., 2007).

Aproximadamente los primeros 110 aminoácidos de la región amino terminal de una cadena ligera o pesada varían mucho entre anticuerpos de distinta especificidad. Estos segmentos de secuencia muy variable se conocen como regiones V: VL en las cadenas ligeras y VH en las pesadas. Todas las diferencias de especificidad que poseen los distintos anticuerpos pueden seguirse hasta variaciones en las secuencias de aminoácidos de las regiones V. La mayor parte de las diferencias entre los anticuerpos se encuentran dentro de las áreas de las regiones V llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), estas CDR, tanto en la cadena ligera como en la pesada, son las que constituyen los sitios de unión de antígeno en la molécula de anticuerpo. En contraste, dentro de cada clase específica de anticuerpo se observan mucho menos diferencias cuando se comparan secuencias a lo largo del resto de las moléculas. Las regiones de secuencia relativamente constante más allá de las regiones variables se han designado regiones C: CL en la cadena ligera y CH en la pesada (Abbas et al., 2018; Kindt et al., 2007) (Figura 3A). Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos son glucoproteínas y los sitios de fijación de carbohidratos están restringidos a la región constante (CHO).

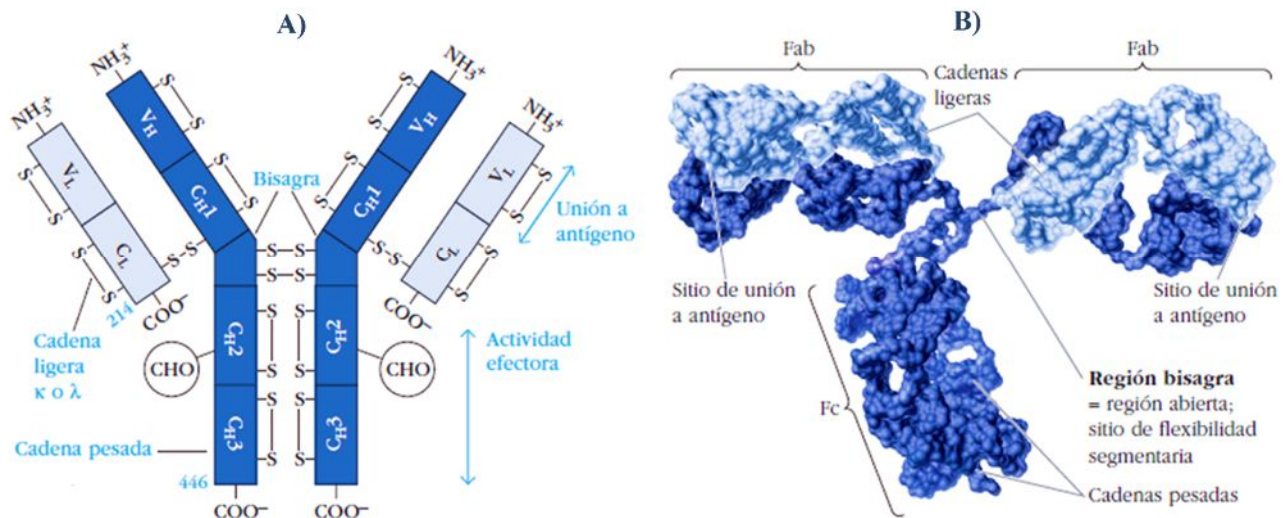


Figura 3. Estructura general del anticuerpo. A) Estructura de la inmunoglobulina derivado del análisis de la secuencia de aminoácidos. B) Estructura tridimensional. Tomado de Owen et al, 2014.

1.4 Producción de anticuerpos por linfocitos B

Para que se lleve a cabo la producción de anticuerpos por parte de las células B existen dos tipos de respuesta dependiendo de la naturaleza del antígeno y la participación de los linfocitos T cooperadores. Las respuestas a los antígenos proteicos requieren la ayuda de los linfocitos T por lo que este tipo de respuesta es denominada dependiente de T, en cambio, los antígenos multivalentes, con determinantes repetitivos, como los polisacáridos, pueden activar a los linfocitos B sin la ayuda del linfocito T, este tipo de respuesta se denomina independiente de T. Existen diferencias notables entre ambos tipos de respuesta, por ejemplo, en las respuestas dependientes de T ocurren procesos como la conmutación isotípica, la cual le permita al linfocito B la producción de anticuerpos diferentes a la IgM y ocurre el proceso de maduración de la afinidad de los anticuerpos, además de que se estimula la generación de células plasmáticas de larga vida y la generación de linfocitos B de memoria. Por el contrario, las respuestas independientes de T son rápidas y consisten en su mayor parte en la producción de anticuerpos IgM de baja afinidad y la generación de células plasmáticas de corta vida.

Para iniciar las respuestas de anticuerpos, los antígenos deben ser capturados y transportados a la zona de linfocitos B de los órganos linfoides secundarios. La mayoría de los antígenos procedentes de los tejidos llegan a los ganglios linfáticos a través de los vasos linfáticos aferentes que drenan en el seno subcapsular de los ganglios o pueden ser transportados por macrófagos del seno subcapsular o presentados por las células dendríticas foliculares. En todos los casos, el antígeno que se presentó a los linfocitos B está en su estructura tridimensional original intacta y no ha sido procesada por las células presentadoras de antígeno.

1.4.1 Activación del linfocito B

La unión del antígeno al receptor del linfocito B (BCR) produce señales bioquímicas en los linfocitos B que inician su proceso de activación. Las señales bioquímicas inician con la fosforilación mediada por la cinasa de la familia Src de las tirosinas

ITAM de Ig y la Ig y continúan con el reclutamiento y activación de Syk. En segundo lugar, el receptor interioriza el antígeno unido a vesículas endosómicas (Figura 4a) y, si el antígeno es una proteína, se procesa en péptidos que pueden presentarse en la superficie del linfocito B para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores. Para inducir respuestas completas, otros estímulos cooperan con la unión del BCR al antígeno, como las proteínas del complemento, los receptores de reconocimiento de patrón y en el caso de los antígenos proteicos, los linfocitos T cooperadores.

A la par, se lleva a cabo la activación del linfocito T virgen a través de la presentación de antígeno por parte de las APC, las señales coestimuladoras y la liberación de citocinas.

1.4.2 Interacción linfocito B-linfocito T

Una vez que ambos linfocitos están activados migran hacia encontrarse en los bordes de los folículos. Para ello, los linfocitos T cooperadores reducen la expresión para quimiocinas CCR7 y aumentan la expresión del CXCR5, como resultado abandonan la zona de linfocitos T y migran al folículo en respuesta a CXCL13 secretados por las células dendríticas foliculares (FDC). Los linfocitos B responden a la activación del BCR mediada por el antígeno reduciendo la expresión en la superficie celular del receptor para quimiocina CXCR5 y aumentando la expresión del CCR7. Como resultado, los linfocitos B activados van a la zona de linfocitos T arrastrados por el gradiente de CCL19 y CCL21, ligandos de CCR7. El resultado final de estos cambios es que los linfocitos B y T activados por el antígeno se ven arrastrados los unos hacia los otros. En este punto se lleva a cabo la presentación de antígeno por parte del linfocito B a través del MHC-II al linfocito T quien lo reconoce mediante el TCR (Figura 4b). Como segunda señal, moléculas coestimuladoras como CD40 por parte del linfocito B se une a su ligando, CD40L, expresado en los linfocitos T y el correceptor CD28 sobre la célula T se une con CD80 y CD86 sobre la superficie de la célula B (Figura 4c). Adicionalmente, se requiere una tercera señal que está dada por citocinas liberadas por la célula T como la IL-2 e IL-4 que son reconocidas por receptores sobre la superficie de las células B (Figura 4d). Estas interacciones dan

lugar a una alteración en la estructura tridimensional de CD40 que induce la asociación de proteínas citosólicas denominadas TRAF (factores asociados al receptor para TNF) con el dominio de CD40. Los TRAF reclutados por el CD40 inician cascadas enzimáticas que lleva a la activación y traslocación nuclear de factores de transcripción, como el NF- κ B y AP-1, que estimulan la proliferación del linfocito B (Figura 4e) y posteriormente aumentan la síntesis y secreción de inmunoglobulinas.

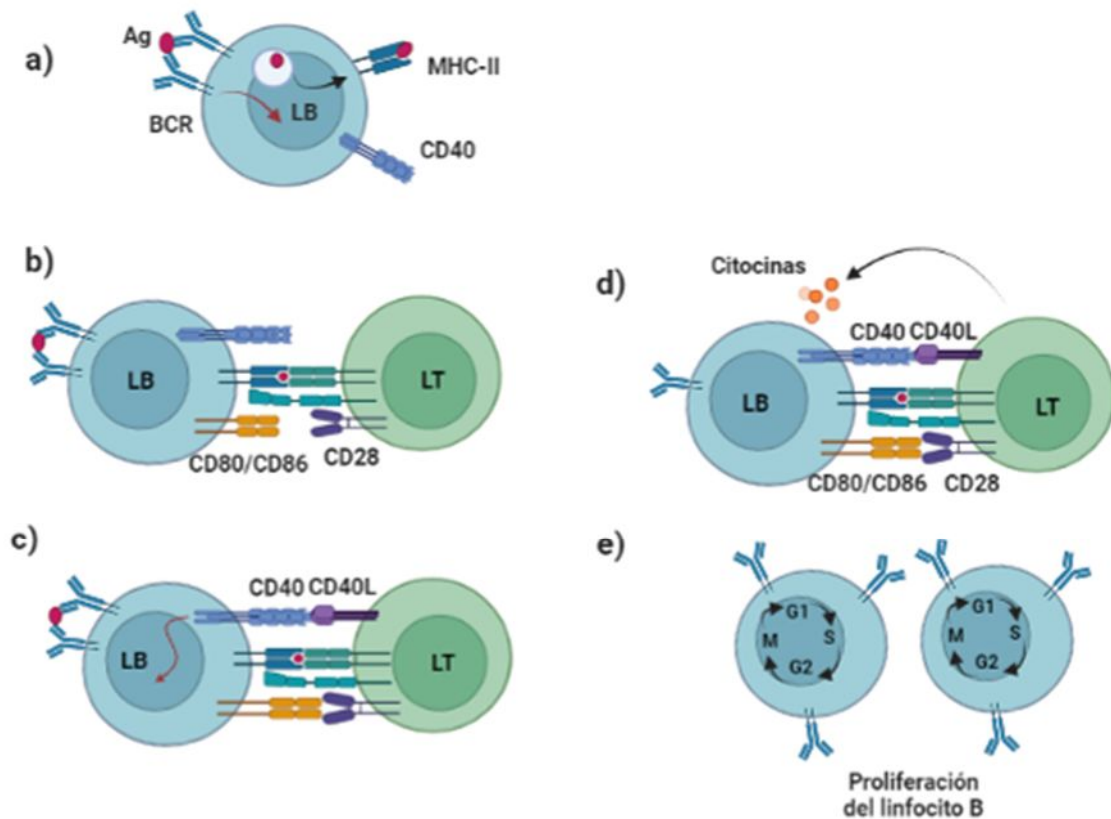


Figura 4. Activación del linfocito B en las respuestas dependientes de T. a) El antígeno se enlaza de forma cruzada al BCR y genera la señal 1 que conduce a un incremento de la expresión de MHC de clase II. El complejo de antígeno y anticuerpo se internaliza por endocitosis mediada por receptor y se degrada en péptidos, algunos de los cuales son unidos por MHC clase II y presentados en la membrana del linfocito B (LB) como complejos de péptido-MHC. b) El linfocito T cooperador (LT) reconoce el antígeno unido a MHC-II en la membrana del linfocito B. Esta señal coestimuladora adicional activa al LT. c) El LT comienza a expresar CD40L, la interacción CD40-CD40L proporciona la señal 2 para el LB, mientras que la interacción CD80/CD86-CD28 proporciona coestimulación al LT. d) El LB comienza a expresar receptores para diversas citocinas que son liberadas por el LT. e) Finalmente, las citocinas promueven la proliferación del LB. Imagen creada en Bioreder.com

Una vez que los linfocitos B proliferaron, algunas de las células hijas estimuladas en los espacios extrafolículos migran hacia las fronteras de la zona de células T, forman un foco primario y se diferencian a plasmablastos. Los plasmablastos son células B que aún pueden dividirse y presentar antígeno a células T, pero que ya han empezado a secretar anticuerpos. Los plasmablastos y las células plasmáticas en el foco primario secretan cifras medibles de IgM y de ellos dependen las manifestaciones más tempranas de la respuesta de anticuerpos (Owen et al., 2014).

1.4.3 Reacciones de centro germinal

Otras células hijas entran a los folículos de células B, ahí se dividen rápidamente y se diferencian aún más. Conforme las células B se diferencian bajo la influencia de células Thf, el folículo se agranda y se hace más denso constituyendo un centro germinal (Abbas et al., 2018). Dentro del centro germinal se forma una zona oscura, compuesta de linfocitos B que están proliferando, en estos linfocitos B los genes V de la inmunoglobulina sufren mutaciones puntuales con alta frecuencia (hipermutación somática), los genes mutados a continuación son expresados y los receptores de Ig codificados son probados para ver si sus afinidades por antígeno han mejorado. Así, las células B que portan receptores con afinidad más alta captan antígeno y lo procesan con mayor eficacia que las células B que tienen receptores de baja afinidad, por lo tanto, reciben más señales proliferativas y de supervivencia provenientes de las células Thf.

El proceso de hipermutación somática comienza con la desaminación de la citidina en los puntos de actividad mutacional intensa mediante la enzima citidina desaminasa inducida por activación (AID) (Chi et al., 2020). Esto crea un error de emparejamiento U-G. Varios mecanismos pueden participar en la resolución del error de emparejamiento. El mecanismo más simple es la interpretación de la desoxiuridina como una desoxitimidina por el aparato de replicación del ADN, en este caso se tendría un par A-T en lugar de C-G. De manera alternativa, la uridina con error de emparejamiento podría ser escindida por una enzima ADN uridina glucosidasa. A continuación, polimerasas propensas a error llenarían la brecha como parte del

proceso de reparación por escisión de bases de parche corto, de la célula. En tercer lugar, podría recurrirse a mecanismos de reparación de errores de emparejamiento (*mismatch*) (MMR) que dan lugar a la escisión de un tramo más largo de ADN alrededor del error de emparejamiento (Abbas et al., 2018). La cadena escindida podría ser reparada entonces por ADN polimerasas propensas a error, como la ADN polimerasa δ , que da pie a una serie más larga de mutaciones en la región del error del emparejamiento original (Rodríguez-Preciado y Barros-Núñez, 2016) (Figura 5).

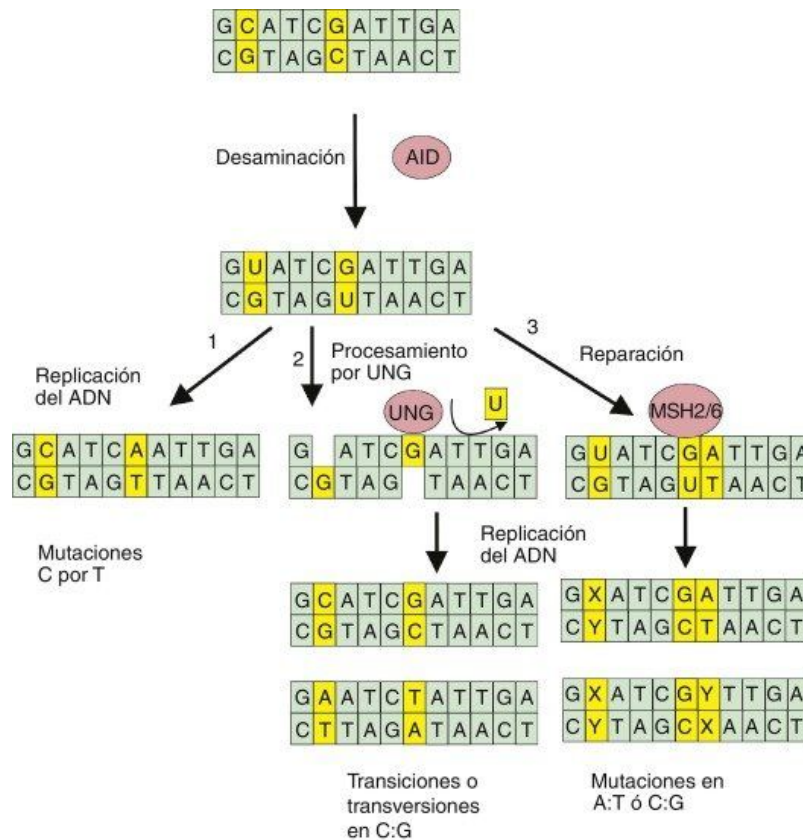


Figura 5. Proceso de hipermutación somática. Después de que la enzima AID convierte la citosina en uracilo en una de las hebras del ADN, el proceso puede continuar en varias formas: 1) la replicación del ADN conteniendo el uracilo no procesado que genera mutaciones C por T; 2) la escisión de los uracilo por la enzima UNG genera sitios abásicos, mismos que tras la replicación del ADN permiten una gama más amplia de mutaciones de transición o transversión; 3) las proteínas MSH2/6 llevan a cabo un proceso de reparación mutagénico generando cambios en los pares de base A:T o C:G. Tomada de (Rodríguez-Preciado y Barros-Núñez, 2016).

Otro proceso importante que ocurre en el centro germinal es la recombinación de cambio de clase (CSR), el cual permite a la célula B sintetizar diferentes isotipos de anticuerpos como IgG, IgA o IgE (Chi et al., 2020; Senger et al., 2015). La CSR ocurre mediante la inducción de recombinación entre regiones de cambio o *switch* (S) donadoras y aceptoras, y ocurre mediante un mecanismo de unión de extremo iniciado, al igual que la hipermutación somática, por la AID (Yu y Lieber, 2019). La AID desamina varias citocinas dentro de los sitios S tanto donante como aceptor que previamente han sido activados como resultado de señalización de citocina. La enzima ADN uridina glucosilasa elimina la U, creada por la desaminación de citidina, y a continuación endonucleasas apurínicas/apirimídicas hacen una muesca en el esqueleto de DNA en los sitios abásicos, lo cual crea rupturas monocatenarias en múltiples puntos en los sitios S donante y receptor (Chaudhuri et al., 2007). Posteriormente las enzimas de reparación de errores de emparejamiento de ADN convierten las rupturas monocatenarias en rupturas bicatenarias (Senger et al., 2015). Al final, la maquinaria de reparación de rupturas de doble cadena de la célula une las dos regiones de cambio, lo que da lugar a la escisión de la secuencia interpuesta (Figura 6).

Genes que codifican para cadena pesada en células que expresan IgM

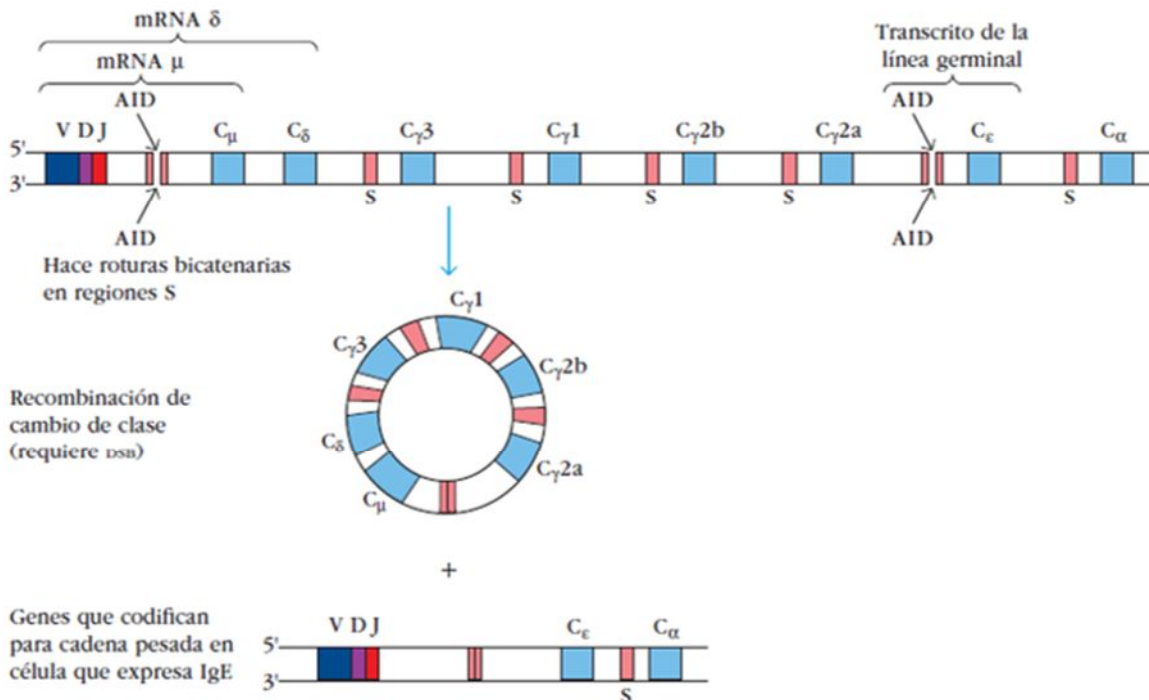


Figura 6. Recombinación de cambio de clase desde un gen que codifica para la región constante de cadena pesada C μ hacia una C γ . La enzima citidina desaminasa inducida por activación (AID) inicia la recombinación de cambio de clase (CSR) al desaminar residuos de citidina dentro de las regiones de cambio (S) río arriba de C μ y C γ en ambas cadenas. Esto origina rupturas bicatenarias dentro de ambas regiones S. A continuación, son resueltas por mecanismos de reparación del DNA, con la pérdida de la secuencia de DNA escindida. Tomada de (Abbas et al., 2018).

Las células B deben recibir señales coestimuladoras provenientes de CD40 para emprender la CSR. La señal de citocina recibida por la célula B determina qué clase de inmunoglobulina sintetizará. Por ejemplo, la IL-4 promueve el cambio de clase a IgG o IgE, TGF- β o IL-5 a IgA e IFN- γ promueve el cambio a IgG3 (Owen et al., 2014).

Alrededor de 5 a 15 días después del encuentro con antígeno, una fracción de células B del centro germinal empezará a regular a la alza la expresión del factor de transcripción IRF-4, lo que anuncia el inicio de su diferenciación hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La expresión de IRF-4 a continuación induce la generación del represor transcripcional, BLIMP-1, que regula a la baja los genes

que participan en la proliferación de células B, hipermutación somática y CSR. Por el contrario, regula a la alta la tasa de síntesis y secreción de genes que codifica para Ig. A medida que la célula B del centro germinal se diferencia hacia una célula plasmática reduce la expresión del receptor de quimiocina CXCR5, el cual se había encargado de retenerla en el centro germinal, y empieza a expresar CXCR4, lo que le permite salir del ganglio linfático y circular dentro de los tejidos periféricos.

Las formas secretadas de los anticuerpos están en el plasma, en las secreciones mucosas y en el líquido intersticial de los tejidos. En la fase efectora de la inmunidad humoral, estos anticuerpos secretados neutralizan toxinas microbianas, impiden la entrada y propagación de los microorganismos patógenos y desencadenan varios mecanismos efectores que eliminan los agentes patógenos (Abbas et al., 2018). Sin embargo, en condiciones patológicas, como lo son las EAI, pueden generarse anticuerpos dirigidos contra antígenos propios, es decir, autoanticuerpos.

1.5 Mecanismos de tolerancia de linfocitos B

Para evitar que se generen autoanticuerpos existen diferentes mecanismos de tolerancia que se encuentran regulando a los linfocitos B. Existen mecanismos de tolerancia central y mecanismos de tolerancia periférica.

La tolerancia central se refiere a los mecanismos reguladores que ocurren en las primeras etapas del desarrollo de las células B en la médula ósea, cuando las células B portan un receptor de antígeno de superficie de la clase IgM, pero no están completamente maduras (Mackay, 2005; Nemazee, 2017). Dentro de los mecanismos de tolerancia central se encuentra la delección clonal, la edición del receptor y la anergia. La delección clonal implica la eliminación, por apoptosis, de los linfocitos B que poseen un BCR que reconoce antígenos propios con alta afinidad (Yang et al., 2018). Por su parte, en la edición del receptor el linfocito B reactiva la expresión de sus genes RAG1 y RAG2 e inicia una nueva ronda de recombinación VJ en el locus de la cadena ligera de su receptor. Como resultado se expresará una nueva cadena ligera de Ig que crea un receptor de linfocito B con una nueva

especificidad que puede hacer que la célula B ya no sea autorreactiva (Meffre y O'Connor, 2019). Por otra parte, si los linfocitos B en desarrollo reconocen antígenos propios débilmente, las células pierden su capacidad de respuesta funcional lo que se denomina anergia. Esta condición se debe a una reducción de la expresión del receptor para el antígeno y un bloqueo de las señales coestimuladoras (Abbas et al., 2018).

Dado que la tolerancia central puede fallar y algunos linfocitos B pueden salir de la médula ósea y llegar a la periferia, existen mecanismos de tolerancia periférica, los cuales se llevan a cabo en los órganos linfoides secundarios y comprenden mecanismos como anergia, señales de los receptores inhibidores y supresión por células T reguladoras (Cashman et al., 2019; Meffre y O'Connor, 2019).

Los linfocitos B que reconocen antígenos propios pueden no recibir señales coestimuladoras y volverse anérgicos, asimismo, pueden no responder debido a la unión de varios receptores inhibidores a sus ligandos. La función de estos receptores inhibidores es determinar un umbral para la activación del linfocito B. Finalmente, las células T reguladoras, a través de diferentes mecanismos como contacto célula-célula, disrupción metabólica o liberación de citocinas inhibidoras, pueden suprimir la activación de los linfocitos B autorreactivos (Mackay, 2005).

En las EAI estos mecanismos de tolerancia inmunológica fracasan y en conjunto con los factores ambientales y genéticos mencionados anteriormente, se desencadena la producción de autoanticuerpos.

1.6 Enfermedades neurológicas autoinmunes

Cuando el blanco de los autoanticuerpos lo constituyen el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso periférico (SNP) o la conjunción neuromuscular se pueden generar las enfermedades neurológicas autoinmunes, las cuales comprenden una amplia variedad de patologías que incluyen lesiones en cerebro, medula espinal, nervios periféricos y músculos (Humbel y Olsson, 2014; Liewluck y Miravalle, 2015).

Los antígenos diana de los autoanticuerpos se encuentran en las neuronas o en las células gliales e incluyen moléculas implicadas directamente en la neurotransmisión y la excitabilidad por lo que la unión del anticuerpo al antígeno altera la función de la proteína diana y ocasiona los trastornos neurológicos (van Coevorden-Hameete et al., 2014). Dentro de los mecanismos patogénicos de los autoanticuerpos se han observado la activación o el bloqueo de receptores en la superficie celular, el bloqueo de interacciones esenciales proteína-proteína y citotoxicidad celular mediada por complemento (Tobin y Pittock, 2017; L. Wang et al., 2015a).

Dentro de las enfermedades neurológicas autoinmunes que se han asociado a la presencia de autoanticuerpos se encuentran la encefalitis autoinmune (EA), el síndrome de Guillain-Barré (SGB), la miastenia gravis (MG), la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), la neuritis óptica (NO) y la esclerosis múltiple (EM). Cabe mencionar que estas enfermedades se abordan con profundidad en la sección 2 correspondiente al artículo científico publicado.

1.7 Tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes

De manera general, el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes comprende terapia oncológica (cuando corresponde) e inmunoterapia (Hu et al., 2016). La inmunoterapia tiene como objetivo regular el sistema inmunológico para reducir la inflamación del sistema nervioso, prevenir las recaídas y minimizar los efectos secundarios del tratamiento (López-Chiriboga y Flanagan, 2018). Cabe mencionar que además de la inmunoterapia otros aspectos importantes lo constituyen la terapia sintomática y la rehabilitación.

La inmunoterapia se puede dividir en fase aguda y fase crónica o de mantenimiento. Para la terapia aguda, generalmente el primer tratamiento que se utiliza son los pulsos de glucocorticoides en dosis altas. Sin embargo, también puede recurrirse a la inmunoglobulina intravenosa o al recambio plasmático (López-Chiriboga y Flanagan, 2018; McDanel et al., 2010).

1.7.1 Tratamientos de fase aguda

1.7.1.1 Glucocorticoides

Los glucocorticoides se consideran como terapia de primera línea en una amplia gama de enfermedades autoinmunes debido a su acción antiinflamatoria e inmunosupresora (Schweingruber et al., 2012; Tischner y Reichardt, 2007). Dentro de los glucocorticoides más utilizados en el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes se encuentran la prednisona, prednisolona y metilprednisolona (Hu et al., 2016), las cuales para ejercer su efecto se unen al receptor de glucocorticoides (GR). El GR es un receptor intracitoplasmático que puede actuar a través de mecanismos genómicos y no genómicos (Dejean y Richard, 2013; Ramamoorthy y Cidlowski, 2016).

El GR se encuentra en el citoplasma de forma inactiva formando un complejo multiproteico que incluyen proteínas chaperonas (HSP70, HSP90 y p23) e inmunofilinas (FKBP51 Y FKBP52) (Cain y Cidlowski, 2017; Coutinho y Chapman, 2011). Una vez que el glucocorticoide se une al receptor, las proteínas chaperonas se disocian del receptor y, en el caso de los mecanismos genómicos, el complejo glucocorticoide-GR se transloca al núcleo en donde en forma de dímero se une directamente a elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE) (Dejean y Richard, 2013). La unión de GR a GRE induce cambios conformacionales en GR que conducen al reclutamiento coordinado de complejos de remodelación de cromatina y correguladores que activan o reprimen la transcripción de genes (Goulding, 2004; Tischner y Reichardt, 2007).

En el caso de la unión del GR con GRE positivos, se pueden activar genes antiinflamatorios como los que codifican para la anexina 1 (o lipocortina-1), la cual inhibe la actividad de la enzima fosfolipasa-A2 citosólica (cPLA2) lo que impide la formación de ácido araquidónico. También se induce la expresión de la proteína MAPK fosfatasa-1, una proteína antiinflamatoria que desfosforila e inactiva la cinasa N-terminal de Jun lo que inhibe la transcripción mediada por c-Jun. Además, la proteína MAPK fosfatasa-1 también puede desfosforilar a la proteína cinasa

activada por mitógeno (MAPK), lo que impide la fosforilación y activación de la fosfolipasa-A2 (Rhen y Cidlowski, 2005) (Figura 7).

La mayoría de los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides parecen resultar de un mecanismo de regulación negativa denominado transrepresión, en el cual el complejo glucocorticoide-GR lleva a cabo interacciones proteína-proteína con factores de transcripción unidos al ADN, particularmente NF- κ B y AP-1 (que juegan un papel central en la inducción de genes proinflamatorios), y después de las cuales se bloquea la actividad transcripcional de los factores (Coutinho y Chapman, 2011; Ramamoorthy y Cidlowski, 2016). En consecuencia, se inhibe la transcripción de citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión celular y otros componentes de la respuesta inmunológica que puede conducir a la reducción de la proliferación de linfocitos T y linfocitos B, así como a la disminución de la síntesis de anticuerpos (Hu et al., 2016). Adicionalmente, los glucocorticoides inducen la expresión de I κ B, una proteína que mantiene inactivo a NF- κ B. Un efecto del bloqueo de NF- κ B que contribuye a la función antiinflamatoria descrita en el caso de la unión a los GRE positivos es la inhibición de la transcripción de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima esencial para la producción de prostaglandinas (Rhen y Cidlowski, 2005) (Figura 7).

A diferencia de los mecanismos genómicos, los mecanismos no genómicos de los glucocorticoides no requieren la síntesis de proteínas y ocurren en segundos a minutos después de la activación del GR citoplasmático (Cain y Cidlowski, 2017). Dentro de los ejemplos de los efectos rápidos de los glucocorticoides se ha reportado que en timocitos el complejo glucocorticoide-GR se dirige a la mitocondria e induce apoptosis (Boldizsar et al., 2010; Sionov et al., 2006).

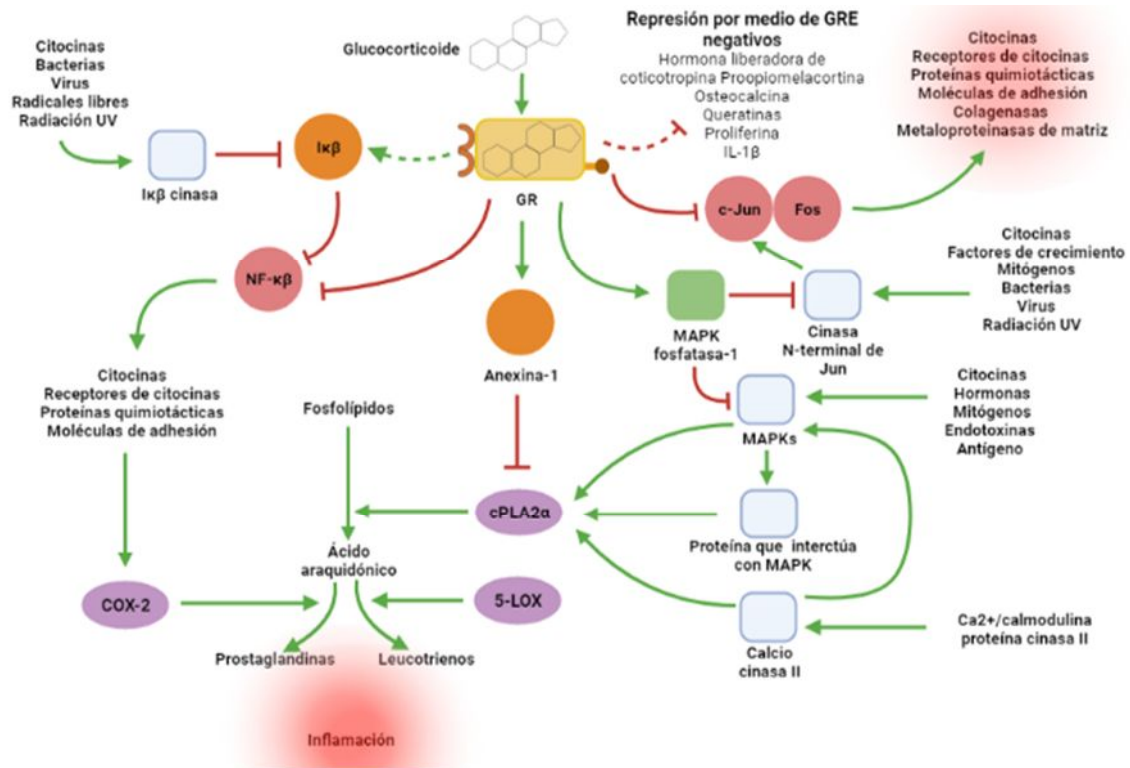


Figura 7. Efecto antiinflamatorio de los glucocorticoides. Las vías inflamatorias se caracterizan por bucles de retroalimentación positiva (es decir, las citocinas activan NF- B, que a su vez estimula la síntesis de más citocinas) y bucles redundantes (es decir, las citocinas también activan c-Jun-Fos). El receptor de glucocorticoides inhibe estas vías en múltiples puntos bloqueando directamente la transcripción de proteínas inflamatorias por NF- B y la proteína activadora 1, e induciendo la expresión de proteínas antiinflamatorias como I B, anexina-1 y MAPK fosfatasa-1. 5-LOX: 5-lipoxigenasa y COX-2: Ciclooxygenasa-2. Las líneas punteadas representan vías de menor contribución al efecto antiinflamatorio. Imagen tomada y modificada de (Rhen y Cidlowski, 2005), creada en Biorender.com.

Cabe señalar que los beneficios terapéuticos de los glucocorticoides están limitados por los efectos adversos asociados con dosis altas, tales efectos incluyen osteoporosis, diabetes, obesidad abdominal, atrofia muscular, glaucoma, cataratas, retraso del crecimiento e hipertensión arterial (Ramamoorthy y Cidlowski, 2016).

1.7.1.2 Recambio plasmático

El recambio plasmático, también conocido como plasmaféresis, es un proceso de depuración sanguínea extracorpórea que consiste en la extracción de un volumen determinado de plasma (3 a 4 litros por día durante 3 a 5 días) que es filtrado o centrifugado con la finalidad de eliminar autoanticuerpos circulantes, complejos inmunes, componentes del complemento, citocinas y otros mediadores inmunológicos (Barba, 2014; Lehmann y Hartung, 2011). El volumen extraído es reemplazado por una infusión de plasma fresco o albúmina (Figura 8). Este procedimiento permite eliminar los componentes proinflamatorios que contribuyen a la inmunopatología de las diferentes enfermedades y es eficaz para el tratamiento rápido de episodios autoinmunes agudos, con una mejoría clínica que dura semanas (Hu et al., 2016; Zanatta et al., 2019).

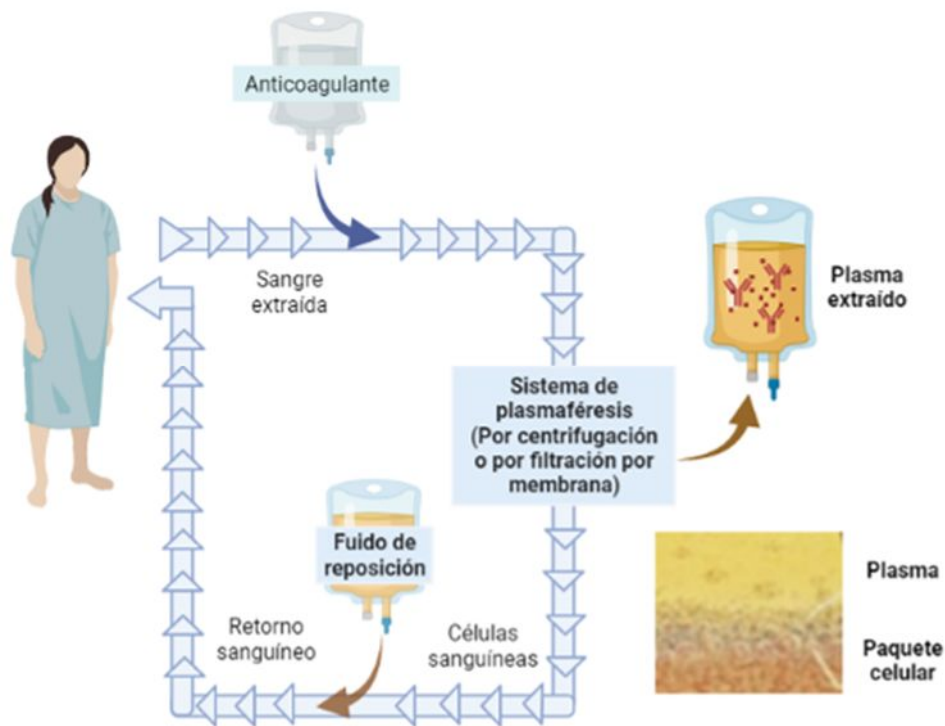


Figura 8. Sistema de plasmaféresis. En la plasmaféresis se le extrae sangre al paciente, la cual se mezcla con una cantidad adecuada de anticoagulante y, ya sea mediante centrifugación o por filtración en membrana, se separa el plasma (el cual contiene componentes proinflamatorios causantes de la patología) del paquete celular. Finalmente, el volumen extraído es reemplazado con plasma fresco o albúmina. Imagen tomada y modificada de (Láinez-Andrés et al., 2015), creada en Biorender.com.

1.7.1.3 Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)

La IgIV es una infusión intravenosa de anticuerpos purificados provenientes de la mezcla del plasma de no menos de 1,000 donadores sanos (Larroche et al., 2002). La infusión contiene más del 95% de anticuerpos de isotipo IgG de tipo monomérica cuyas subclases se encuentran en proporciones similares a las del plasma humano normal (Lünemann et al., 2016; Sibérial et al., 2007). Además, puede contener anticuerpos de clase IgM e IgA en una pequeña proporción (Dalakas, 2021; Schwab y Nimmerjahn, 2013).

La IgIV es utilizada en dosis altas (0.4 a 1 g/kg de peso corporal al día durante 2 a 5 días) para el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes ya que actúa como un agente antiinflamatorio e inmunomodulador (Hu et al., 2016; Mouthon et al., 1996; Negi et al., 2007), sin embargo, aún no se han establecido los mecanismos de acción específicos. Se han propuesto diferentes alternativas a través de las cuales la administración de IgIV puede ejercer su acción terapéutica en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, dentro de éstos se encuentran los siguientes:

Neutralización de los autoanticuerpos patológicos a través de anticuerpos anti-idiotipo. Diferentes estudios respaldan la presencia de anticuerpos anti-idiotipo en las preparaciones de IgIV, estos anticuerpos se unen a la región variable de los autoanticuerpos patológicos permitiendo que no se unan a su antígeno diana (Jacob y Rajabally, 2009; Lünemann et al., 2016; Sibérial et al., 2007). Se ha demostrado la inhibición de la actividad de autoanticuerpos por anticuerpos anti-idiotipo en la IgIV para los anticuerpos anti-factor VIII (Rossi et al., 1988), anti-tiroglobulina (Dietrich y Kazatchkine, 1990), anti-receptor de acetilcolina (anti-AChR) (Zweiman, 1989), anti-ADN (Rossi y Kazatchkine, 1989) entre otros.

Neutralización de componentes del complemento y citocinas. En algunos estudios se ha demostrado que los fragmentos F(ab')₂ de las preparaciones de IgIV pueden unirse a los componentes del complemento C3a y C5a, las cuales son anafilotoxinas con actividad proinflamatoria, dicha unión podría bloquear la

activación de los receptores para estas anafilotoxinas y, en consecuencia, prevenir la activación celular (Lünemann et al., 2016; Schwab y Nimmerjahn, 2013) contribuyendo al bloqueo de la inflamación en los tejidos.

Asimismo, se ha reportado que la IgIV puede unirse a los componentes activos del complemento C3b y C4b evitando el depósito de estos fragmentos en las superficies objetivo y la formación del complejo de ataque a la membrana previniendo el subsecuente daño tisular (Kazatchkine y Kaveri, 2001; Mouthon et al., 1996). Este efecto se ha reportado en la enfermedad dermatomiositis, que es una enfermedad autoinmune en la cual la lesión más temprana es una microvasculopatía mediada por el depósito del complejo de ataque a la membrana y en la cual el efecto benéfico de la IgIV se ha asociado a la unión y reducción de C3b que se deposita en los capilares del endomisio (Basta y Dalakas, 1994).

En cuanto a la neutralización de citocinas, se ha reportado que las infusiones de IgIV pueden contener anticuerpos que se unen con alta afinidad a diferentes citocinas proinflamatorias tal es el caso de anticuerpos contra IL-6, IL-8, TNF- y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) lo que puede contribuir al efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de la IgIV (Bendtzen et al., 1995; Simon y Spath, 2003).

Saturación del receptor Fc neonatal (FcRn). El FcRn regula la vida media de los anticuerpos IgG en la sangre. Tras ser endocitada la IgG puede unirse al FcRn en el endosoma tardío a pH 6.5. El receptor y la IgG son transportados hacia la membrana plasmática mediante la vía de reciclado de endosomas, donde el incremento de pH, cercano a 7, provoca la liberación del anticuerpo hacia el medio extracelular, rescatándolo de la degradación lisosomal (Lünemann et al., 2016). En este escenario, se ha propuesto que los anticuerpos no patológicos contenidos en la IgIV compitan con los anticuerpos patógenos por la unión al FcRn lográndose el reciclaje de los anticuerpos no patógenos y la degradación de los autoanticuerpo patológicos (Dalakas, 2021; Jacob y Rajabally, 2009).

Regulación a la alza del receptor Fc RIIb. El Fc RIIb es un receptor que regula negativamente la activación de las células inmunológicas al contener un motivo de

inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM, por sus siglas en inglés). El motivo ITIM inducen el reclutamiento de fosfatasa de la familia SHIP, que promueven la hidrólisis de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato para formar fosfatidilinositol 4,5-bifosfato, inhibiendo así el reclutamiento y la activación de las cinasa Src y PLC (Bournazos et al., 2017). Estos eventos anulan eficientemente cualquier señal iniciada tras el entrecruzamiento y la activación de los Fc R tipo I o el BCR. Se ha reportado que en enfermedades como PDIC y SGB este es uno de los mecanismos que podría contribuir a los efectos benéficos de la IgIV (Lehmann y Hartung, 2011). Por ejemplo, se ha demostrado que los pacientes con PDIC no tratados, presentan menor expresión de Fc RIIb en las células B en comparación con sujetos control, y en modelos murinos, la expresión de Fc RIIb aumenta en monocitos y en células B después de una terapia clínicamente eficaz con IgIV. Lo anterior sugiere que la expresión disminuida de Fc RIIb en PDIC podría restaurarse mediante el tratamiento con IgIV (Tackenberg et al., 2010).

Modulación de la producción de citocinas. La citocinas están implicadas en el proceso de señalización en la respuesta inmunológica y su desregulación se ha propuesto como uno de los mecanismos causantes de autoinmunidad (Sibérial et al., 2007). Se ha descrito que la IgIV puede modular la producción y liberación de citocinas, por ejemplo, disminuir las citocinas proinflamatorias y promover las antiinflamatorias. En la enfermedad de Kawasaki se ha reportado que las infusiones de IgIV reducen la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- α (Gupta et al., 2001). De la misma manera, se ha reportado que en el suero de pacientes con SGB se reducen los niveles circulantes de IL-1 después del tratamiento con IgIV (Sharief et al., 1999). Cabe señalar que estos efectos también dependerían en gran medida de la capacidad de la IgIV para modular diferentes poblaciones celulares.

Modulación de la migración celular. La migración de leucocitos a través de barreras biológicas constituye un mecanismo importante de la respuesta inmunológica y, por ende, constituye un mecanismo importante en la causalidad de las enfermedades autoinmunes (Ballow, 2011; Jacob y Rajabally, 2009). Se cree

que la IgIV modula la función de las células endoteliales al interactuar con moléculas de adhesión intercelular (ICAM) y consistentemente con esto, se ha reportado que en los pacientes con PDIC y neuropatía motora multifocal (NMM) hay una reducción significativa de linfocitos que expresan ICAM-1 en 8 de cada 10 pacientes tratados con IgIV (Créange et al., 2003).

Otro posible mecanismo por el cual la IgIV podría modular la migración celular incluye la presencia anticuerpos contra integrinas o motivos de adhesión celular (Jacob y Rajabally, 2009). Se ha demostrado que la IgIV contiene anticuerpos contra una secuencia de 10 péptidos que forma el motivo de adhesión celular RGD (arginina-glicina-asparagina) al cual se unen la mayoría de las integrinas (Vassilev et al., 1999).

Expansión de células Tregs. Existe evidencia de que la infusión de IgIV puede expandir la población de células Tregs CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ disminuyendo la inflamación cerebral en el modelo murino de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de EM (Ephrem et al., 2008; Schwab y Nimmerjahn, 2013). Esto puede ser consistente con la presencia de epítomos peptídicos dentro de la región Fc de IgG capaces de activar a las células T reguladoras (de Groot et al., 2008). También se ha reportado que la adición *in vitro* de IgIV a células T reguladoras humanas CD4⁺CD25^{hi} incrementa la expresión intracelular de TGF- β , IL-10 y FOXP3 además de mejorar su actividad supresora (Kessel et al., 2007).

Efectos en los linfocitos B. Los anticuerpos anti-idiotipo dentro de la IgIV también pueden afectar la producción de anticuerpos al ejercer señales negativas en las células B si se unen a determinantes antigénicos de los receptores de dichas células (Dalakas, 2021). Además, en un modelo de MG experimental se ha reportado que las infusiones de IgIV suprimen la producción de anticuerpos por parte de las células B posiblemente al reducir los niveles de BAFF y APRIL (dos moléculas importantes en la supervivencia, maduración, proliferación y síntesis de anticuerpos en las células B) mediante anticuerpos anti-BAFF y anti-APRIL presentes en las infusiones de IgIV (Zhu et al., 2006).

Activación y maduración de las células dendríticas. También se han evaluado los efectos de la administración de IgIV en las células dendríticas y al respecto se ha reportado que la IgIV inhibe su diferenciación y maduración *in vitro*, además anula la capacidad de las células dendríticas maduras para secretar IL-12 después de su activación mientras que mejora su producción de IL-10 (Bayry et al., 2003). En pacientes con LES se reportó que la IgIV interfiere con la diferenciación de las células dendríticas acompañado de la inhibición de la expresión de moléculas como HLA y CD80/CD86 (Bayry et al., 2003). Dada la función crítica de las células dendríticas, de las moléculas HLA y las señales coestimuladoras emitidas por CD80/CD86 para la presentación óptima de antígeno y la activación de las células T, este mecanismo podría contribuir a explicar la eficacia de IgIV en las enfermedades autoinmunes.

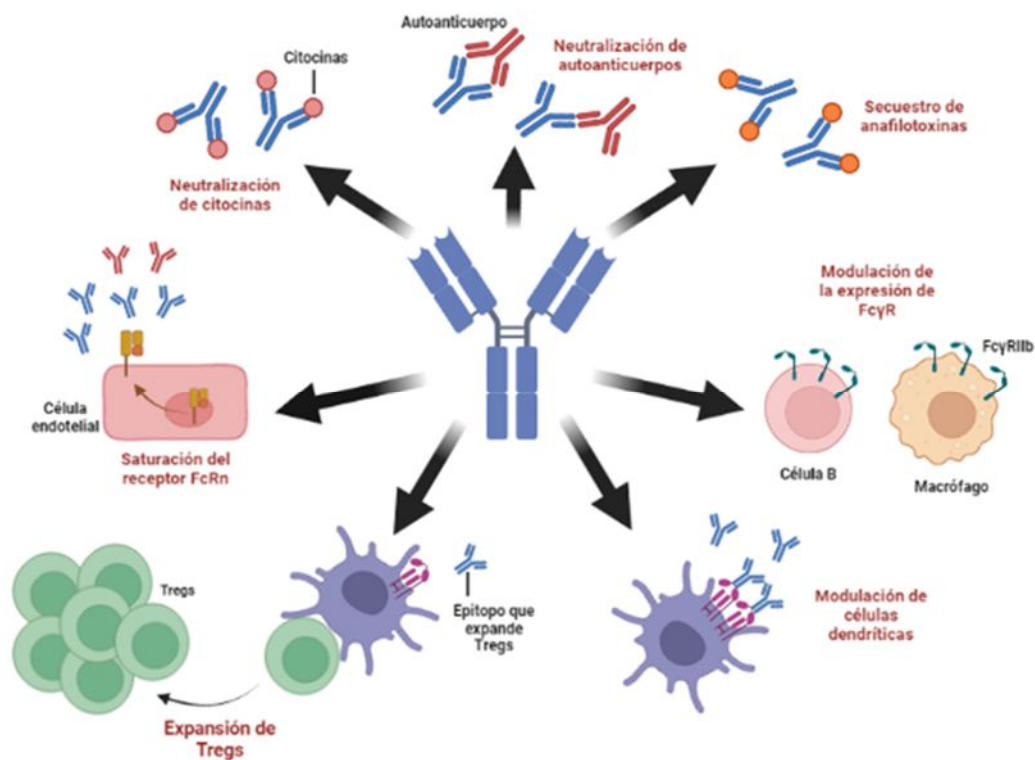


Figura 9. Principales vías de actividad inmunomoduladora descritas para la IgIV. Las vías de inmunomodulación pueden llevarse a cabo mediante la región variable del anticuerpo (neutralización de autoanticuerpos, citocinas o anafilotoxinas) o a través de la región constante (saturación del receptor FcRn, expansión de Tregs o modulación de la activación y diferenciación de las células dendríticas). Imagen tomada y modificada de (Schwab y Nimmerjahn, 2013), creada en Biorender.com.

Cabe mencionar que, aunque el uso de glucocorticoides, IgIV y plasmaféresis ha demostrado tener un efecto benéfico sobre la respuesta inmune patológica, en las enfermedades neurológicas autoinmunes no existe un consenso en cuanto al uso de estas estrategias terapéuticas y pocos son los estudios controlados aleatorios que permiten conocer la eficacia de estos tratamientos.

1.7.2 Tratamientos de fase crónica o de mantenimiento

Para maximizar la respuesta de la terapia de fase aguda y prevenir las recaídas se recurre a la inmunoterapia de mantenimiento, especialmente si ocurren recaídas tempranas durante la reducción gradual de esteroides (Hu et al., 2016). Los fármacos de uso común en esta fase incluyen corticosteroides orales, inmunoglobulina intravenosa y agentes ahorradores de esteroides como azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, interferón- γ o rituximab, entre otros (López-Chiriboga y Flanagan, 2018).

Cabe destacar que, a los pacientes que no muestran mejoría con glucocorticoides, plasmaféresis o IgIV en la fase aguda, se les puede iniciar tratamiento con algunos de los fármacos de la fase crónica como segunda línea de tratamiento.

Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un fármaco inmunosupresor prescrito en las enfermedades neurológicas autoinmunes como terapia de mantenimiento o como fármaco coadyuvante que puede reducir la dosificación y/o la frecuencia de inmunoterapias como los glucocorticoides y la IgIV, que son más eficaces, pero a menudo, en el caso de los glucocorticoides, presentan diversos efectos adversos (Hu et al., 2016).

La AZA es un profármaco de la 6-mercaptopurina, que se metaboliza en análogos de base de purina y provocan la inhibición de la síntesis de ADN. Su actividad afecta la proliferación de células T y células B, las cuales carecen de una vía alterna para la síntesis *de novo* de purinas (Hu et al., 2016; Mohammadi y Kassim, 2022).

Micofenolato de mofetilo

El micofenolato de mofetilo (MMF) es un profármaco del ácido micofenólico, un agente inmunosupresor que inhibe la síntesis de purinas en los linfocitos T y B al inhibir la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, la cual es de vital importancia en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato, un intermediario importante en la síntesis de ADN, RNA, proteínas y glicoproteínas (Allison, 2005; Ransom, 1995). Este mecanismo impide la proliferación de linfocitos, la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno y reduce la producción de anticuerpos por parte de las células B (Shenin et al., 2008).

En los trastornos autoinmunes el MMF se puede prescribir como alternativa de segunda línea en caso de intolerancia a la AZA. Debido a que es un fármaco relativamente caro, es una opción menos rentable que la AZA (Hu et al., 2016).

Metotrexato

El metotrexato es un análogo quimioterapéutico del ácido fólico que inhibe competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa, que es responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cual es un cofactor necesario para la transferencia de un carbono en diferentes reacciones metabólicas. Dentro de las reacciones que se ven afectadas se encuentra la síntesis de purinas y pirimidinas con lo que se interrumpe la replicación del ADN y, en consecuencia, la proliferación y supervivencia celular (Wessels et al., 2008). También se ha demostrado que ejerce efectos inmunosupresores en enfermedades autoinmunes a través de mecanismos adicionales, como promover la apoptosis de las células T, aumentar la liberación endógena de adenosina antiinflamatoria o alterar los niveles de citoquinas (Chan y Cronstein, 2002; Hu et al., 2016; Puig, 2014).

Está bien establecido como tratamiento para la artritis reumatoide y puede considerarse como una terapia de segunda línea rentable y eficaz para los trastornos neurológicos autoinmunes como MG y neuromielitis óptica (NMO) (Hu et al., 2016).

Interferón-

El interferón- es un inmunomodulador complejo que ejerce una amplia gama de efectos, incluida la inhibición de la proliferación de leucocitos, el tráfico de células T y la presentación de antígeno; además, puede reducir los niveles de citocinas proinflamatorias y aumentar los de citocinas antiinflamatorias (Kieseier, 2011). Si bien ha sido eficaz en el tratamiento de la EM remitente recurrente, su uso en otras enfermedades autoinmunes no está bien establecido (Hu et al., 2016). Algunos estudios han sugerido su eficacia en la CIDP refractaria (Choudhary et al., 1995; Vallat et al., 2003), sin embargo, también se ha informado que el tratamiento con interferón exacerba los síntomas en otras enfermedades, incluidas la NMO y la MG (Harada et al., 1999; Palace et al., 2010).

Anticuerpos monoclonales

En los últimos años se han logrado avances significativos en el desarrollo de inmunoterapia dirigida que parece prometedora como una opción de tratamiento para las enfermedades neurológicas autoinmunes (Hu et al., 2016). Dentro de esta terapia se encuentran los anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés). Los mAb son anticuerpos idénticos, que tienen la misma especificidad y son producidos por un hibridoma de linfocitos B (una línea celular derivada de la fusión de un solo linfocito B normal y una línea tumoral de linfocitos B inmortal) (Rommer et al., 2012). Los mAb tienen como blancos específicos poblaciones celulares o mediadores que están directamente implicados en la fisiopatología de la enfermedad (Manrique y Cravedi, 2014). Dentro de los mAb que se han evaluado en el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes se encuentran anticuerpos contra el factor C5 del complemento, BAFF, APRIL, CD20 y CD22 (Akaishi y Nakashima, 2017; Hu et al., 2016).

Uno de los anticuerpos monoclonales más utilizados es Rituximab, el cual es un anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 en la superficie de los linfocitos B (Akaishi y Nakashima, 2017). La unión del mAb con el antígeno provoca la eliminación de los linfocitos B a través de mecanismos como citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo

(Chan y Carter, 2010). Rituximab ha mostrado eficacia en enfermedades como EM y resulta prometedor en otras enfermedades mediadas por anticuerpos como NMO, MG y EA anti-NMDAR (Hu et al., 2016; Rommer et al., 2012).

En el tratamiento de las enfermedades neurológicas autoinmunes el uso de glucocorticoides, IgIV y plasmaféresis ha demostrado tener un efecto sobre la respuesta inmune patológica, lo que conlleva a la mejoría clínica del paciente. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto al uso de estas estrategias terapéuticas y pocos son los estudios controlados aleatorios disponibles que permiten conocer la eficacia de la IgIV, la plasmaféresis y los corticosteroides. Debido a los efectos adversos a largo plazo de los corticosteroides y al requerimiento de equipo especial para la plasmaféresis, el tratamiento con IgIV podría ser la estrategia terapéutica de elección en pacientes con enfermedades neurológicas autoinmunes.

A continuación, se presenta una revisión sistemática y un metaanálisis para responder a la siguiente pregunta ¿Cuál es la eficacia del tratamiento con IgIV con respecto a la administración de glucocorticoides y la plasmaféresis en la mejoría clínica de pacientes con enfermedades neurológicas autoinmunes?

2. ARTÍCULO PUBLICADO



Review

Efficacy of intravenous immunoglobulin in autoimmune neurological diseases. Literature systematic review and meta-analysis

Valeria Morales-Ruiz^{a,b}, Víctor Hugo Juárez-Vaquera^a, Marcos Rosetti-Sciutto^{c,d}, Fausto Sánchez-Muñoz^e, Laura Adalid-Peralta^{a,f,*}

^a Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Ciudad de México 14269, Mexico

^b Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Ciudad Universitaria 3000, Coyoacán, Ciudad de México 04510, Mexico

^c Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, Mexico

^d Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México-Xochimilco 101, Col. Huipulco, Ciudad de México 14370, Mexico

^e Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Juan Badiano 1, Col. Belisario Domínguez Secc. 16, Ciudad de México 14080, Mexico

^f Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Ciudad de México 14269, Mexico



ARTICLE INFO

Keywords:

Intravenous immunoglobulin
Autoimmune neurological diseases
meta-analysis

ABSTRACT

Background: Corticosteroids are the first-line treatment for several common autoimmune neurological diseases. Other therapeutic approaches, including intravenous immunoglobulin (IVIg) and plasmapheresis, have shown mixed results in patient improvement.

Objective: To compare the efficacy of IVIg administration with that of corticosteroids, plasmapheresis, and placebo in autoimmune neurological diseases like Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, optic neuritis, and multiple sclerosis.

Methods: A systematic review was performed on the databases PubMed, MEDLINE, Embase, and Cochrane. Controlled, randomized studies comparing the efficacy of IVIg with placebo, plasmapheresis, and/or glucocorticoid administration were selected. Only studies reporting the number of patients who improved after treatment were included, irrespective of language or publication year. In total, 23 reports were included in the meta-analysis study.

Results: Our meta-analysis showed a beneficial effect of IVIg administration on patient improvement over placebo (OR = 2.79, CI [95%] = 1.40–5.55, $P = 0.01$). Meanwhile, IVIg administration showed virtually identical effects to plasmapheresis (OR = 0.83, CI [95%] = 0.45–1.55, $P < 0.01$). Finally, no significant differences were found in the efficacy of IVIg and glucocorticoid administration (OR = 0.98, CI [95%] = 0.58–1.68, $P = 0.13$).

Conclusion: IVIg can be regarded as a viable therapeutic approach, either as a first- or second-line therapy, and as an adjuvant therapy for autoimmune neurological diseases.

Abbreviations: AChR, Acetylcholine receptor; AD, Autoimmune diseases; AE, Autoimmune encephalitis; AIDP, Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; AMAN, Acute motor axonal neuropathy; AMPAR, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; AMS, Average muscle score; AMSAN, Acute motor-sensory axonal neuropathy; AND, Autoimmune neurological diseases; BAFF, B-cell activating factor; BBB, Blood brain barrier; CI, Confidence interval; CIDP, Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CNS, Central nervous system; CNTN1, Contactin-1; CSF, Cerebrospinal fluid; CT, Computed tomography; EAE, Experimental autoimmune encephalomyelitis; EDSS, Expanded disability status scale; GBS, Guillain-Barré syndrome; HMAS, Hammersmith motor ability score; INNN, National Institute of Neurology and Neurosurgery; IVIg, Intravenous immunoglobulin; LGI1, Leucine-rich glioma-inactivated protein 1; logMAR, logarithm of the minimum angle of resolution (visual acuity); LRP4, low-density lipoprotein receptor-related protein 4; MAC, Membrane attack complex; MFS, Miller-Fisher syndrome; MG, Myasthenia gravis; MHC, Major histocompatibility complex; MMN, Multifocal motor neuropathy; MOG, Myelin oligodendrocyte glycoprotein; MRC, Medical Research Council muscle strength assessment; MRI, Magnetic resonance imaging; MS, Multiple sclerosis; MuSK, Muscle-specific tyrosine kinase; NDS, Neuropathy disability score; NF140, Neurofascin 140; NF155, Neurofascin 155; NF186, Neurofascin 186; NMDAR, *N*-methyl-D-aspartate receptor; NMOSD, Neuromyelitis optica spectrum disorders; ON, Optic neuritis; OR, Odds Ratio; PNS, Peripheral nervous system; PPMS, Primary progressive multiple sclerosis; QMGs, Quantitative myasthenia gravis score for disease severity; RRMS, Relapsing remitting multiple sclerosis; SPMS, Secondary progressive multiple sclerosis.

* Corresponding author at: Unidad Periférica para el Estudio de la Neuroinflamación en Patologías Neurológicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Ciudad de México 14269, Mexico.

E-mail address: adalid.laura@yahoo.com (L. Adalid-Peralta).

<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103019>

Received 24 November 2021; Accepted 12 December 2021

Available online 15 December 2021

1568-9972/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Background

Autoimmune diseases (AD) are caused by a loss of self-tolerance due to abnormal immune responses to self-structures, resulting in tissue damage that persists over time [1]. ADs, characterized by the presence of self-reactive T and/or B lymphocytes in the absence of any discernible cause [2], are usually accompanied by inflammation, loss of tolerance, autoantibody production, and tissue damage [3]. When autoantibodies target the central nervous system, the peripheral nervous system, or the neuromuscular junction, autoimmune neurological diseases (ANDs) can occur. A wide variety of conditions have been classified as ANDs, including lesions in the brain, spinal cord, peripheral nerves, and muscles [4]. Due to their anti-inflammatory and immunomodulatory effects, corticosteroids are the first-line treatment for most ANDs. Other therapeutic approaches include intravenous immunoglobulin (IVIg) administration and plasmapheresis.

In IVIg, the patients are administered with immunoglobulins derived from plasma pools from healthy donors, with a distribution of subclasses corresponding to those found in human serum IgM, IgG, and IgA [5,6]. While IVIg is known to modulate the immune response, the specific mechanisms involved have not yet been established. Various mechanisms by which IVIg administration could exert these functions have been proposed, including a restriction of auto-antibody production, a neutralization of auto-antibodies via anti-idiotypic antibodies, an inhibition of complement activation and membrane attack complex (MAC) formation, a modulation of the expression and function of Fc receptors on macrophages and other effector cells, a suppression of the production of cytokines, chemokines, and adhesion molecules, as well as a modulation of T cell functions [5,7,8].

Plasmapheresis, on the other hand, consists of the non-specific removal of circulating autoantibodies, immune complexes, complement components, cytokines, and other immune mediators by centrifugation or membrane filtration techniques [9,10]. The lost volume is replaced by infusion of fresh frozen plasma or albumin [11]. The mechanism of action of plasmapheresis is not clearly known; however, this process can remove proinflammatory components that underly the immunopathogenesis of different diseases.

The autoimmune neurological diseases in which IVIg, plasmapheresis, or corticosteroid administration are used include Guillain-Barré syndrome, myasthenia gravis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, autoimmune encephalitis, optic neuritis, and multiple sclerosis [5,6,12].

1.1. Guillain-Barré syndrome (GBS)

GBS is an acute autoimmune polyradiculoneuritis involving the peripheral nervous system; it is often regarded as the prototype of a post-infectious autoimmune disease, in which the immune system damages myelin and/or axons [13]. The incidence of GBS have been estimated in 0.5–2 cases per 100,000 population per year worldwide [14,15]. GBS can occur at any age, but two main peaks of incidence have been reported; one in the adolescence, and one in older age [16,17]. In addition, GBS is 1.5 times more frequent in men than in women [15,18]. In Mexico, GBS was reported as one of the main causes of medical care subject to epidemiological surveillance at the National Institute of Neurology and Neurosurgery (INNN), with 167 cases in the period 2004–2011 [19].

Clinically, GBS presents with symmetric weakness or sensory disorders in more than one limb, a rapid progression, usually distal in onset, with upward progression, which can result in decreased or loss of osteotendinous reflexes and potentially affect cranial and motor nerves, as well as respiratory musculature [20]. There are different variants of GBS that are distinguished by their underlying pathology, clinical presentation, and neurophysiological features. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP), the most common variant, manifests with primarily demyelinating features and has a favorable

prognosis. Acute motor axonal neuropathy (AMAN), a less common variant, manifests mainly with axonal injury, pure motor involvement and has a worse prognosis for recovery. Acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN) shares a similar pathogenesis with AMAN but with additional sensory involvement, and Miller-Fisher syndrome (MFS) has a different clinical presentation to the other variants with a classic triad of ophthalmoplegia, areflexia and ataxia.

Anti-ganglioside autoantibodies are involved in the immunopathology of GBS. Gangliosides are glycolipids including oligosaccharide units and one or more sialic acid units; they are major components of the cell membrane and have been proved to have regulatory and recognition functions [21]. Some antibody specificities have been associated with specific GBS forms and the related neurological deficits, and this could reflect how different gangliosides are distributed in peripheral nerves [17,18] (Table 1).

Autoantibodies are produced in response to a molecular mimicry by the cell membrane components of various microorganisms. As mentioned above, GBS is the prototypic post-infectious autoimmune disease; the main causative agent of the triggering infection is the gastrointestinal bacterium *Campylobacter jejuni*. In this scenario, lipooligosaccharides in the outer membrane of *C. jejuni* trigger the production of antibodies that cross-react with gangliosides like GM1 and GD1a in peripheral nerves. In the case of AMAN, the target antigens are located near the nodes of Ranvier. Anti-GM1 and anti-GD1a antibodies bind the axolemma, leading to complement activation, followed by the formation of the MAC and a disappearance of voltage-gated sodium channels. This damage can lead to paranodal myelin detachment and nerve conduction failure (Fig. 1). In the case of AIDP, target antigens located on the myelin sheath can also activate complement, leading to the formation of MAC on the outer surface of Schwann cells and a subsequent attack to myelin by macrophages and other immune cells [17,20] (Fig. 1).

GBS is primarily diagnosed by clinical signs. Relevant studies to confirm such diagnosis include nerve conduction tests, the presence of albumin-cytologic dissociation in cerebrospinal fluid (CSF), and electromyography [16]. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke criteria, as modified by Asbury and Cornblath, in 1990 (Supplementary Table 1) provide a reference to diagnose this syndrome [17,20,22].

Randomized controlled studies have shown that IVIg administration or plasmapheresis are effective treatments for GBS. In the former case, a total dose of 2 g of immunoglobulin per kg body weight (bw), divided over 5 days, is administered; in the latter, five sessions of plasma exchange on alternate days are recommended [23,24]. The early use of IVIg or plasmapheresis, prior to irreversible axonal damage, has been reported to be equally effective in improving neurological outcomes. However, subgroups of patients are known to respond slowly, to respond partially, or worsen with either therapy [25].

Immunotherapies like corticosteroid administration [oral prednisone and intravenous methylprednisolone (IVMP)] did not to show benefit compared to placebo, nor in combination with IVIg and plasma exchange compared to single treatments [24,25].

Table 1

GBS variants and associated antibodies. Modified from Van den Berg et al., 2014.

Variant	Associated Antibodies
Acute motor axonal neuropathy (AMAN)	Anti -GM1a, -GM1b, -GD1a, and -GalNac-GD1a
Acute motor-sensory axonal neuropathy (AMSAN)	Anti -GM1 and -GD1a
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP)	Unknown
Miller-Fisher syndrome (MFS)	Anti -GQ1b y -GT1a

1.2. Myasthenia gravis (MG)

MG is a neuromuscular disorder characterized a defective transmission of nerve impulses to muscles due to autoimmune attack on neuromuscular junction components in the postsynaptic membrane of striated skeletal muscles [26].

The incidence of MG varies from 5 to 30 cases per million population per year, and its prevalence is estimated as 10–20 cases per 100,000 population [27,28]. The incidence is affected by gender and age. Before an age of 40 years it predominantly affects women, and after the age of 50 years the incidence is higher in men. While childhood MG is rare in Europe and North America, it is more common in Asian countries like China, where up to 50% of MG patients are children [26,29].

Information on the incidence, mortality, and other demographic traits of MG is scarce in Mexico. In a study by Tolosa-Tort et al. (2015) [29], evaluating hospital discharges in the Mexican public health sector in 2010, 587 out of 4,254,312 adult discharges (0.01%) were associated with an MG diagnosis. The gender differences observed in this study group were consistent with previous reports, with a higher proportion of women in the under-40 age group and a higher proportion of men in the over-50 age group. In total, 20 (3.4%) in-hospital deaths among MG patients during 2010 were also reported in that study.

Clinical features of MG include a fluctuating muscle weakness (worsening with repetitive activities, heat and stress, while improving with rest) and involvement of ocular, bulbar, limb, and neck muscle groups. Ocular signs include fluctuating diplopia and ptosis [30]. Bulbar involvement can manifest itself by difficulty chewing, dysphagia, and

dysarthria, and some patients develop generalized muscle weakness that can become severe with respiratory muscle weakness [31].

With respect to the immunopathological mechanisms involved, the autoimmune response is mediated by antibodies against the acetylcholine receptor (AChR) in most MG patients. In approximately 5% of patients, autoreactive antibodies are directed to the muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), which plays a central role in the clustering of AChR and other postsynaptic components at the neuromuscular junction [26,31]. Recently, the agrin receptor LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4), a molecule that forms a complex with MuSK, has been identified as a novel autoantigenic target in a small fraction of MG patients lacking anti-AChR or anti-MuSK antibodies [26].

Anti-AChR antibodies, usually of the IgG1 or IgG3 type, alter receptor function by three mechanisms (Fig. 2): 1) Local activation of the complement cascade, which eventually leads to a destruction of post-synaptic membrane folds; 2) Antibody binding and receptor cross-linking which accelerates receptor internalization and degradation; and 3) Blockade of the binding site for acetylcholine [32].

Unlike anti-AChR antibodies, anti-MuSK antibodies are mainly of the IgG4 type, so they lack the ability to activate complement. The precise pathophysiology of the prominent muscle weakness and atrophy in MG with anti-MuSK antibodies remains to be elucidated. However, recent evidence indicates that anti-MuSK antibodies negatively affect the maintenance of AChR clustering at the motor end plate, resulting in a reduced number of functional AChRs [30] (Fig. 2).

Antibodies against LRP4 are predominantly of the IgG1 type, and they seem to induce weakness by disrupting the interaction between

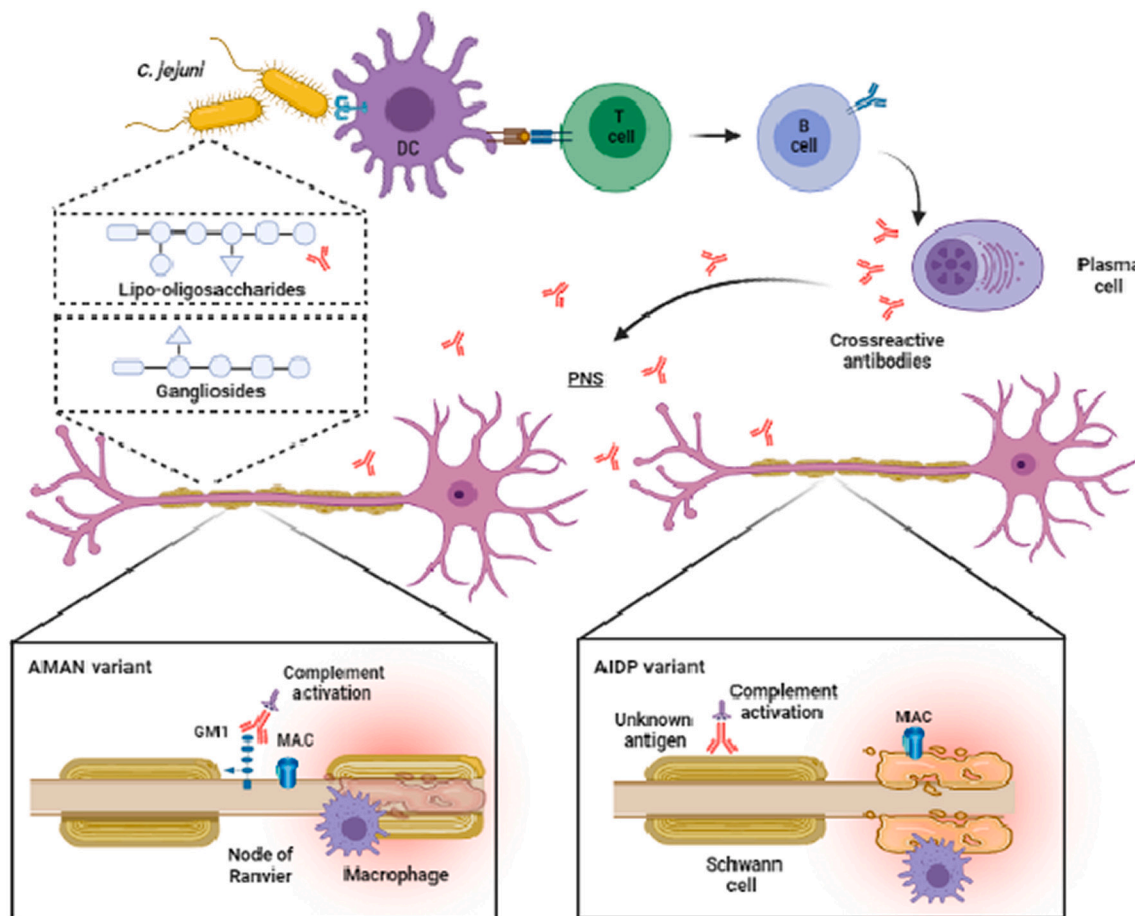


Fig. 1. Pathophysiology of GBS. GBS has been linked to infection by the bacterium *C. jejuni*, during which, through molecular mimicry, autoantibodies are generated, and they cross-react with gangliosides in the peripheral nerves. In the AMAN variant, the target ganglioside is GM1, while the target ganglioside in the AIDP variant is unknown, although it is found in the Schwann cell. In both cases, the autoantibodies are capable of activating complement, with the consequent destruction of the myelin sheath and loss of nerve conduction.

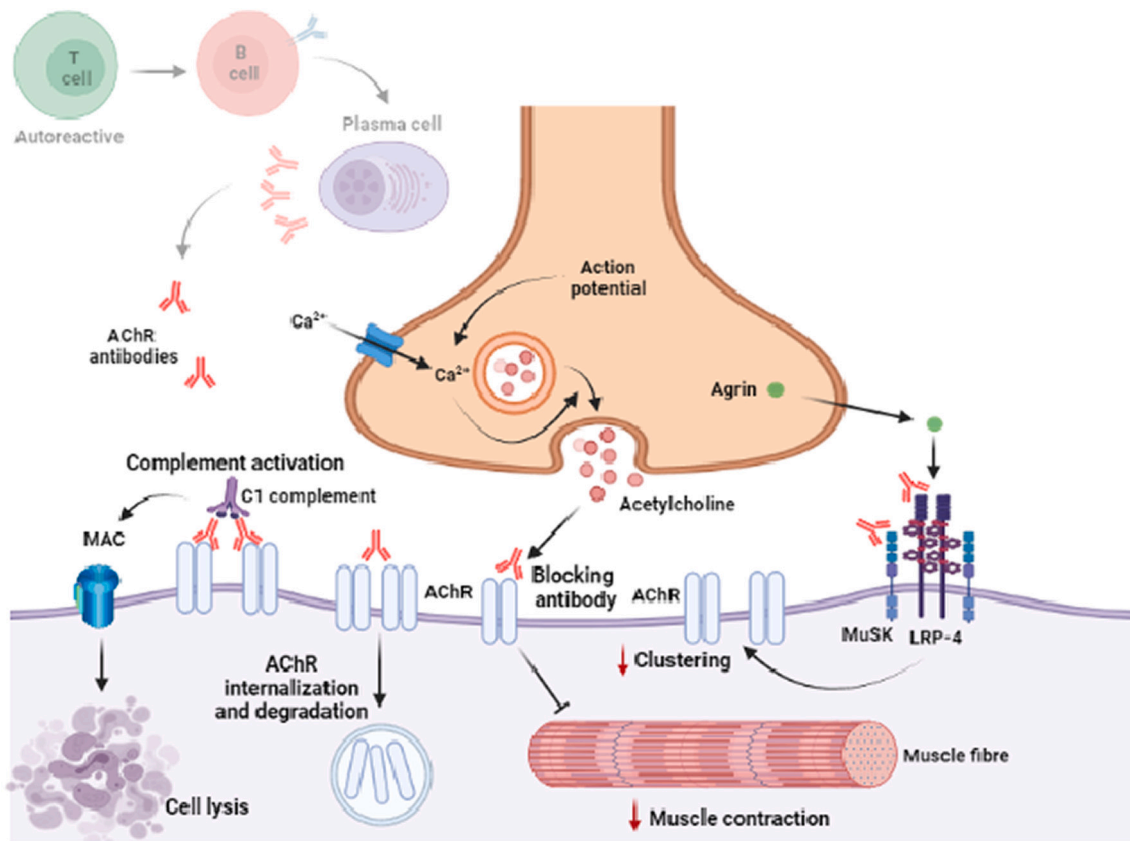


Fig. 2. Pathophysiology of MG. Autoantibodies against AChRs in MG can block the receptor and prevent its signaling, causing its internalization and subsequent degradation, and activating complement and causing cell lysis. Other related autoantibodies are directed against LRP4 and MuSK; the latter decrease AChR clustering. In either case, the result is a decrease in cell contraction.

LRP4-aggrin signaling and complement activation. The presence of these antibodies is linked with milder MG symptoms and may be observed as a purely ocular MG [33,34]. The thymus plays a key role in the immunopathogenesis of MG, even though its involvement in the different subtypes of myasthenia can be variable. Thymic hyperplasia can be found in 65% of MG patients, and a thymic tumor called thymoma is found in 10% of cases [35]. In this scenario, it is likely the occurrence of a thymic dysregulation in the negative selection of lymphocytes and the presentation of autoantigens (such as AChR) expressed in neoplastic cells. Thus, T lymphocytes will become autoreactive T cells that can participate in the activation of autoantibody-producing B lymphocytes [30].

MG diagnosis is mainly based on clinical findings. Additionally, the presence of autoantibodies (against AChR, MuSK or LRP4) is detected in the serum of patients. Electromyography with repetitive stimulation and single fiber electromyography (in case that repetitive stimulation is negative) are also performed [34]. MG diagnosis can be further supported by the edrophonium test, which contributes to the diagnosis of muscle weakness in patients [35]. A thymic pathology should be ruled out in every patient with MG, so a chest computed axial tomography (CT) scan is mandatory to rule out a thymoma.

Several treatment lines are available for MG: symptomatic, immunosuppressive, and surgical in some cases [33,36]. Surgical treatment is indicated in patients with or without thymoma, with generalized MG, and presenting anti-AChR antibodies [33]. Symptomatic treatment, which facilitates neuromuscular transmission, is based on acetylcholinesterase inhibitor drugs, such as pyridostigmine bromide [37]. Immunosuppressive therapy, on the other hand, targets the pathological immune response in MG; this group includes glucocorticoids like prednisone, prednisolone, and methylprednisolone, which have been shown

to improve clinical symptoms after 4 to 8 days in 70–80% of patients [36]. Due to the long-term side effects of glucocorticoids, they are usually combined with immunosuppressive drugs like azathioprine, cyclosporine A, methotrexate, and mycophenolate mofetil [38].

In MG patients with acute clinical deterioration or relapses, the treatment of choice is IVIg administration or plasmapheresis. Both IVIg and plasmapheresis can be used to achieve the clinical stabilization of the patient before surgery (including thymectomy) or prior to the initiation with glucocorticoid pulse therapy in cases of severe myasthenia [34,36]. Randomized controlled trials of IVIg administration have shown that doses of 1 or 2 g/kg bw for 2–5 consecutive days are effective on day 15. Similarly, plasmapheresis has been found to be superior to placebo to treat MG exacerbations. The application of 6–8 plasmapheresis treatment cycles have been successfully used for the remission of myasthenic crises [36].

1.3. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)

CIDP is a group of acquired disorders of the peripheral nerves and nerve roots that have an immune-mediated demyelination of peripheral nerves as a common trait [39]. An overall prevalence has been reported for CIDP of 0.67–10.3 cases per 100,000 population, and an incidence of 0.15–10.6 cases per 100,000 population per year. Epidemiological studies have shown a male predominance, with incidence and prevalence increasing with age. No epidemiological data are available in Mexico. However, in a study conducted at the INNN in 2008, out of 138 patient files with a neuropathy diagnosis (in the period 1995–2005), 26 patients (18.84%) met the criteria for CIDP; of these, 12 were men (46.15%) and 14 women (53.84%), aged between 15 and 71 years [40].

Clinically, this pathology is defined by sensory dysfunction, proximal

and distal weakness of the limbs, accompanied by paresthesia of simultaneous, progressive, and symmetrical installation, with gait instability, which evolve for a period longer than 8 weeks. It can also present with areflexia, cranial nerve involvement, autonomic symptoms, and neuropathic pain, although these complaints are less common [41,42].

Regarding immunopathology, anti-neurofascin (anti-NF155 and anti-NF186) and anti-contactin 1 (anti-CNTN1) antibodies have recently been linked to subgroups of CIDP patients [41,43]. The target antigens of these antibodies are cell adhesion molecules located at the septate junctions in the paranodal region of myelinated axons, which contribute to the efficient conduction of a nerve impulse (Fig. 3). When antibodies bind their target antigen, a selective loss of the septate junctions and, consequently, demyelination and impairment of nerve conduction, has been observed [42,43].

It has been reported that anti-CNTN1, anti-NF155, and anti-NF140/NF186 antibodies are of IgG4 type, i.e., they do not activate complement [43]. In addition, it has been reported that the onset of the pathology is preceded by an infection by hepatitis C virus or HIV, among other viruses [44,45].

In clinical practice, CIDP diagnosis is based on the criteria revised by the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society in 2010, which include clinical and electrodiagnostic findings. Electrodiagnostic criteria are based on the presence of features suggestive of acquired demyelination (partial conduction block, prolonged distal and F-wave latencies, slow conduction velocities, and abnormal temporal dispersion) in one or more motor nerves [41,46]. As for the differential diagnosis, this includes chronic acquired polyneuropathies (monoclonal gammopathies, diabetes or toxic neuropathies).

CIDP is chiefly treated with glucocorticoids, IVIg, subcutaneous immunoglobulin, plasmapheresis, and immunosuppressive drugs. A randomized, controlled trial demonstrated that patients who received prednisone at a dose equivalent of 60 mg per day that was tapered for three months improved their neuropathy disability score (NDS) compared to a placebo [47]. The PREDICT trial [48] showed that pulsed

steroid regimens are also effective and cause fewer side effects than daily oral steroids. In that study, the oral administration of dexamethasone in 40-mg pulses daily for four days, every four weeks, showed similar efficacy (and fewer adverse effects) in CIDP patients.

Regarding IVIg, randomized controlled studies have shown that CIDP patients who received an initial IVIg treatment of 2 g/kg bw can improve their strength and disability score within 2–4 weeks post infusion [49]. Likewise, a loading dose of 2 g per kg, followed by a maintenance regimen of 1 g/kg bw every three weeks, can sustain the improvement in disability score after 24 and 48 weeks. However, patients may still report relapses within 3 weeks after infusion [50].

Plasmapheresis has also been reported to be effective. Its efficacy as an initial treatment is comparable to that of IVIg [51]. Typically, 1–1.5 times the body volume is exchanged at each session, and 5 to 10 exchanges are performed (2–3 exchanges per week) [45]. Plasmapheresis can be used as initial first-line therapy, especially in patients with severe symptoms, considering that improvement is often seen within the first week or after a couple of exchanges. The use of plasmapheresis as maintenance therapy may be considered less than ideal compared to corticosteroids and IVIg. This is due to the adverse effects of plasmapheresis, such as hemodynamic alterations, decreased clotting factors, and complications related to venous access [8,45].

1.4. Autoimmune encephalitis (AE)

AE comprises a group of inflammatory diseases affecting the brain, characterized by prominent neuropsychiatric symptoms and associated with antibodies against neuronal cell surface proteins, ion channels, or receptors [52]. The annual incidence of all types of encephalitis is 5–8 per 100,000 population; ADs have been proven to be the third most common cause of encephalitis [52,53]. In Mexico, specific data on this condition are not available. Some studies have suggested that there is a predominance of its presentation in women (approximately 67%), and a mean age of 10.1 years [54].

AE clinical manifestations are multiple, including cognitive and behavioral alterations, decreased level of consciousness, focal deficits,

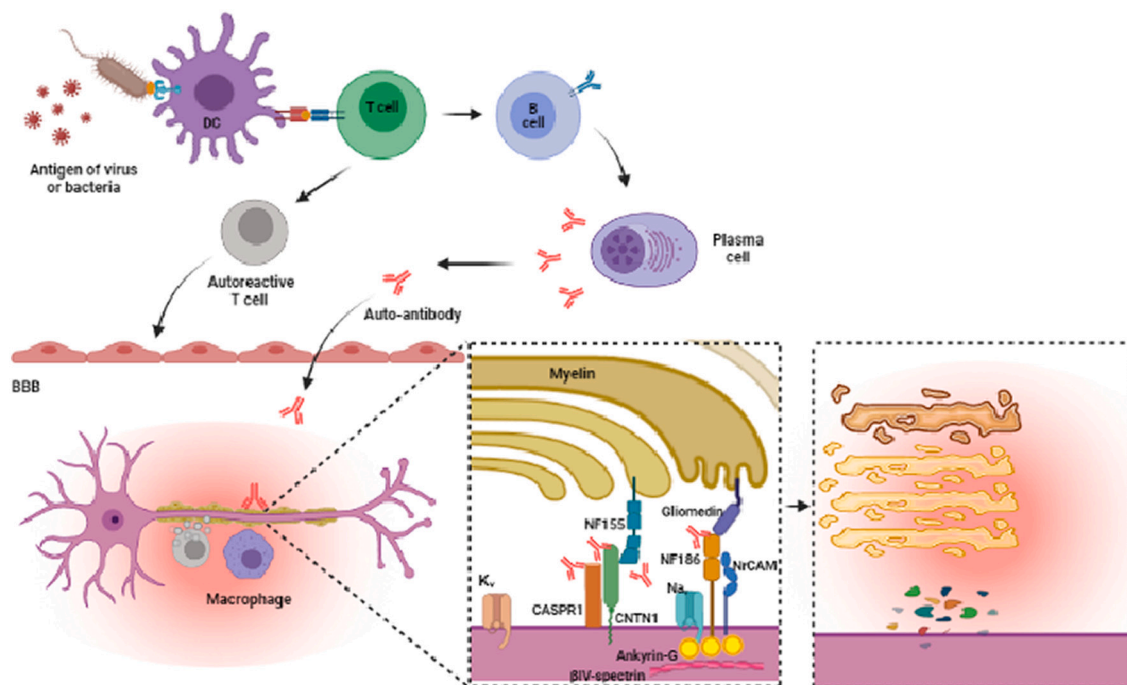


Fig. 3. Pathophysiology of CIDP. CIDP has been related to previous viral and bacterial infections. Through molecular mimicry, autoantibodies are generated against various proteins of the septate junctions of peripheral nerves, such as neurofascin 155 (NF155), neurofascin 186 (NF186), contactin 1 (CNTN1), and the contactin-associated protein 1 (CASPR1), causing loss of paranodal structure, demyelination, and impaired nerve conduction.

seizures, and dementia [55]. It should be noted that different autoantibodies have been linked to AE pathology, and in many cases, antibody type is linked to the clinical features.

AE immunopathology is linked with autoantibodies against cell surface and synaptic proteins. Target antigens include receptors and proteins with critical roles in synaptic transmission and plasticity, including the NMDA receptor (NMDAR), the AMPA receptor (AMPA), the GABA_B receptor (GABA_BR), and the glycine receptor. Other autoantigens, like the leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LGII) and the contactin-associated protein 2, are part of transsynaptic complexes and neuronal cell adhesion molecules involved in the fine-tuning of synaptic transmission and nerve excitability.

Encephalitis by anti-NMDAR antibodies is the most frequent type, especially in children [53]. In the proposed mechanism for this type of encephalitis, autoantibodies against the NMDAR produced by molecular mimicry (associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, influenza A and B virus, and Epstein-Barr virus) leak into the CSF after the blood-brain barrier is breached and induce receptor internalization (Fig. 4). This decrease in the level of NMDAR expression on the neuronal surface results in neuronal hypoactivity [56].

AE diagnosis is complex. In 2016, Grauss et al. defined the diagnostic categories of AE as three levels: possible, probable, and definite encephalitis, based on the existence of 1, 2, or 3 diagnostic pillars: a compatible clinical history, compatible tests (MRI, CSF studies, electroencephalogram), and positive antibodies [53]. These criteria are shown in Supplementary Table 2.

Treatment is aimed to remove the antibodies linked to the pathogenesis of the disease. The first line of treatment includes tumor removal if present, intravenous corticosteroids, IVIg, and plasmapheresis. Corticosteroids are often administered in combination with IVIg or plasmapheresis [57,58].

In the absence of a favorable response, it has been recommended to proceed with second-line immunosuppressive therapies, including rituximab, cyclophosphamide, or the combination of both [58,59].

1.5. Optic neuritis (ON)

An inflammatory disorder affecting the optic nerve, ON presents with acute or subacute vision loss (usually unilateral) and pain associated with eye movements, altered color perception, and sensitivity to light contrast. A higher incidence has been reported in high latitudes (e. g., northern United States, northern and western Europe, and New Zealand) than in regions near the Equator [60]. It is more common in Caucasians and less frequent in black populations. In the USA, an annual incidence of 5 persons per 100,000 population and a prevalence of 115 per 100,000 population have been estimated [61,62].

ON associated to antibodies against the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) has recently emerged as a form distinct from ON and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) Fig. 5 [63]. Recently, bilateral ON was reported to be more common in children and adults seropositive for anti-MOG antibodies [64].

The main immunopathologic feature of ON is optic nerve injury, which is pathologically similar to the lesions in multiple sclerosis (MS). Inflammatory demyelination occurs in the acute phase of ON, leading to varying degrees of nerve conduction block and visual loss. During this phase there is significant T-cell activation, with the subsequent release of proinflammatory cytokines; however, there is evidence of B-cell involvement and microglial activation [65].

ON diagnosis is clinical. Radiological and laboratory studies are not required if clinical and exploratory data are distinctive [60,66,67]. Among the exploratory studies useful for ON diagnosis are evoked potentials, optical coherence tomography, and MRI of the optic nerve and brain; the latter is used for prognostic purposes regarding the development of MS [60,66].

High-dose corticosteroid administration is regarded as the standard treatment for acute ON. This treatment has shown to accelerate visual recovery and improve short-term functional outcomes. Further studies with high doses of IVMP or glucocorticoids have shown no effect on long-term function or the subsequent development of optic nerve

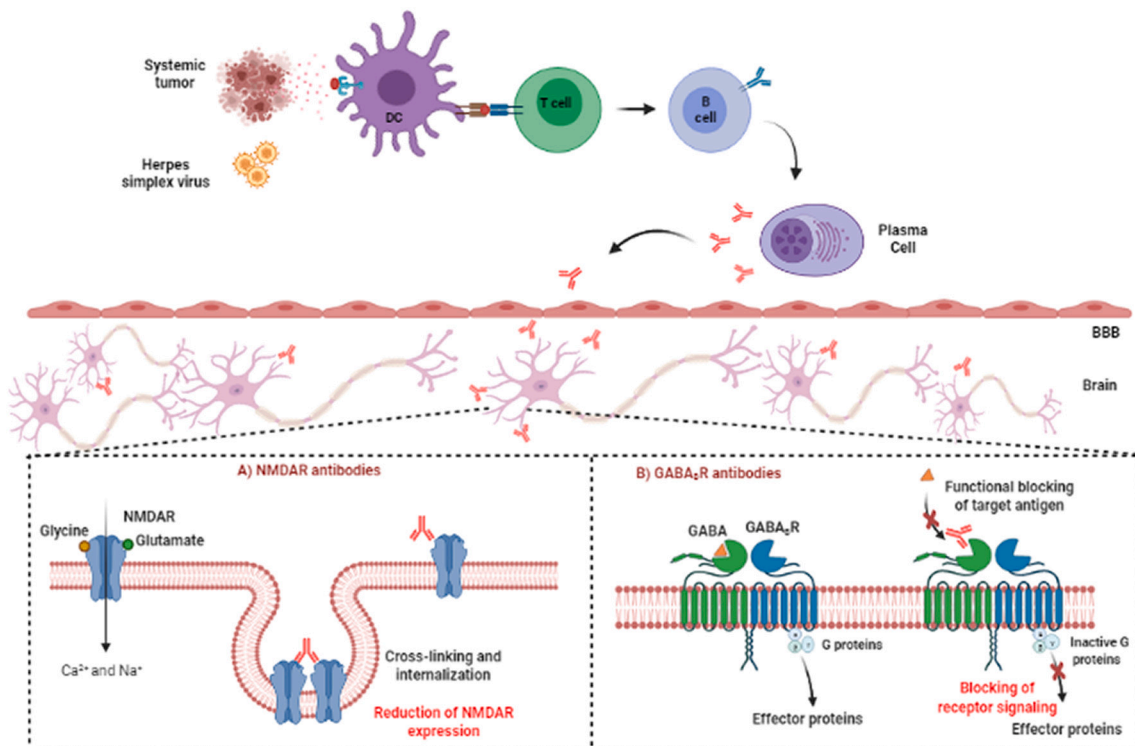


Fig. 4. Pathophysiology of AE. AE has been linked to several autoantibodies produced by molecular mimicry during a viral infection or by a systemic tumor. In the case of autoantibodies against NMDAR, they cause its internalization and consequently a lower expression of the receptor on the cell surface, resulting in neuronal hypoactivity. Autoantibodies against GABA_BR block the activity of the receptor, preventing its binding to GABA and blocking its signaling.

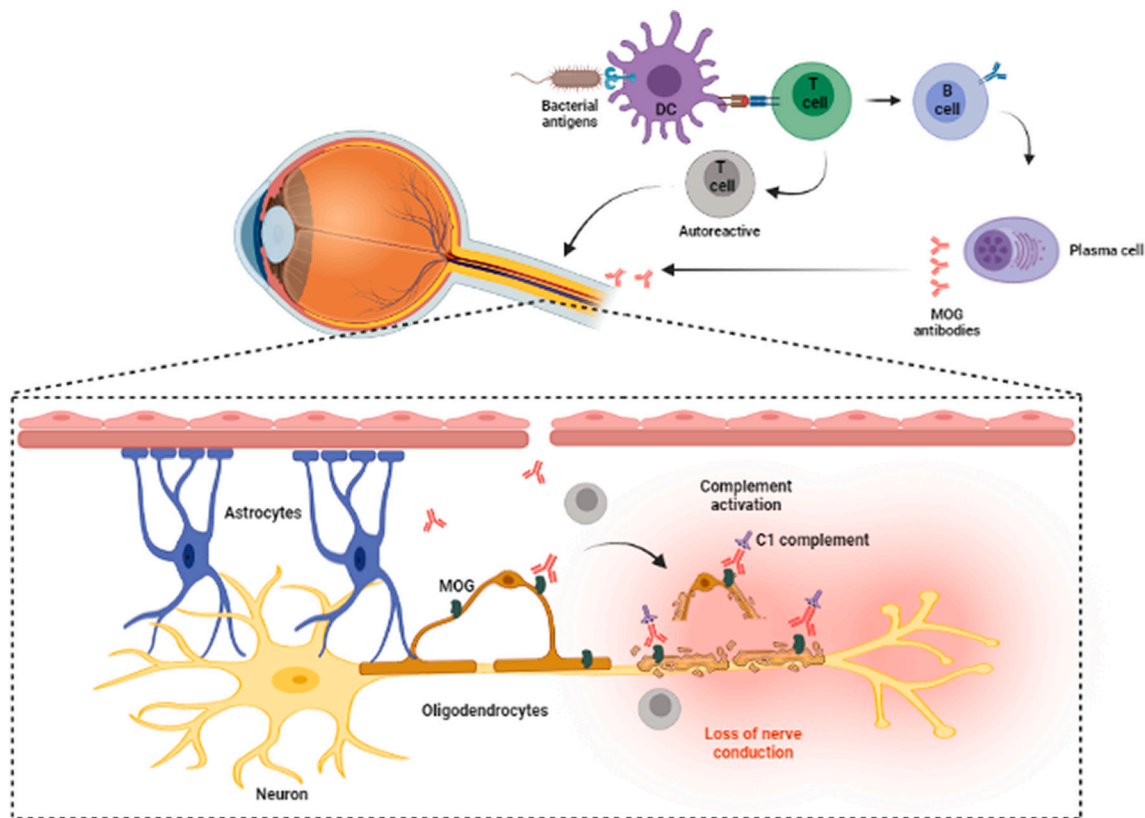


Fig. 5. Pathophysiology of ON. ON-related autoantibodies are produced by molecular mimicry upon an antigenic challenge, such as a viral or bacterial infection. The autoantibodies cross-react with myelin oligodendrocyte protein (MOG) present in optic nerve oligodendrocytes, activate the complement cascade, and generate nerve conduction loss.

atrophy [68]. Long-term treatment is considered in patients with a high risk of relapse, or if relapses have occurred before. In such cases, immunotherapy with rituximab, azathioprine, mycophenolate mofetil, IVIg, and plasmapheresis have led to lower relapse rates [63,69]. In particular, IVIg and plasmapheresis have been evaluated in patients with ON refractory to high-dose corticosteroid therapy [64,69]. Studies with IVIg have shown mixed results, but overall, evidence of improvement is sparse [65,68]. Plasmapheresis has been reported to improve visual outcomes in patients with refractory ON; however, the frequency of patients who responded to treatment varied; still, most had an improved visual function. Better response to plasmapheresis has been associated with male sex, a low initial degree of disability, rapid treatment initiation, and shorter relapse duration [64,65].

1.6. Multiple sclerosis (MS)

MS is a chronic inflammatory disease of the central nervous system, characterized by demyelination and varying degrees of axonal loss [70,71]. Worldwide, the disease affects approximately 2.5 million people [72]. The prevalence of MS varies with geographic location and the genetic background associated with ethnicity, being higher in Caucasian populations in temperate regions. In Europe and North America, the prevalence is 1 per 800 people, with an annual incidence of 2–10 per 100,000. It is the most common cause of neurological disability in young adults [73]. The variation in the age of onset is wide, with a peak between 20 and 40 years of age; women are affected two to three times more often than men.

It is accepted that MS is a multifactorial condition, with genetic and environmental factors determining an individual's risk in a complex interaction. Among the environmental factors that have been evaluated, there is strong evidence supporting an association between Epstein-Barr

virus infection, smoking, and low vitamin D levels [71]. Clinical features of MS include symptoms that frequently appear simultaneously and may be mild, moderate, or severe, such as fatigue, tingling, sensory disturbances, balance disturbances, involuntary tremor, rigidity, spasticity, weakness in the limbs, disturbances in vision or bladder or bowel function; occasionally changes in mental functions such as forgetfulness or confusion may occur.

Three main MS forms have been reported: relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), which is characterized by episodes of neurological dysfunction interspersed with periods of stability; primary progressive multiple sclerosis (PPMS), in which progressive neurological disability occurs early on; and secondary progressive multiple sclerosis (SPMS), in which progressive neurological disability occurs in later stages of the disease [70,73].

The immunopathogenesis of MS involves a disruption of self-tolerance to myelin and other CNS antigens, resulting in persistent peripheral activation of autoreactive T cells [74,75]. In a genetically susceptible individual, this loss of self-tolerance may be triggered by an environmental antigen, presumably an infectious agent like a virus. Infection could cause bystander activation of T cells or result in the release of self-antigens due to cell damage, which can then lead to T cell activation by cross-reactivity between an endogenous protein and the exogenous protein of the pathogen (molecular mimicry).

Once activated in the periphery, myelin-reactive T cells can cross the BBB. In the CNS, peripherally activated autoreactive T cells can be reactivated by auto-antigenic peptides in the brain parenchyma, in the context of MHC class II molecules expressed by local antigen-presenting cells (dendritic cells and macrophages). This triggers an inflammatory cascade leading to cytokine and chemokine release, the recruitment of additional inflammatory cells, including T cells, monocytes, and B cells, along with a persistent activation of microglia and macrophages,

ultimately resulting in myelin damage (Fig. 6).

While demyelination is the hallmark of MS pathology, early axonal injury and axonal loss also occur, which may drive the progression of disability [76]. TCD8+ cells are believed to be able to induce axonal pathology by direct injury of cells expressing antigens on MHC I molecules, such as neurons and oligodendrocytes.

The contribution of B cells to MS pathogenesis, possibly via auto-antibody secretion and antigen presentation to T cells, has recently been recognized, and it is supported by the pathological heterogeneity of MS lesions, as well as the presence of meningeal inflammation and follicular B-cell structures adjacent to subpial cortical lesions [75].

MS diagnosis requires objective evidence of inflammatory CNS injury and, often, additional details of the spread of the disease process “in space and time”, i.e., affecting more than one CNS location with evolution over time. Symptoms must last for more than 24 h and occur as distinct episodes separated by at least one month. The main tests used to support the diagnosis are MRI and CSF analysis [77].

Treatment for MS can be divided into three categories: relapse management, disease-modifying treatments, and symptomatic treatment [78]. Therapies for relapse management include corticosteroids, plasmapheresis, and IVIg. Corticosteroids can be administered either orally or intravenously. Short-term, high-dose IV corticosteroids have been found to provide symptomatic relief, improve motor function, and accelerate recovery from acute attacks. IVIg is indicated for pregnant women who experience a relapse. As for plasmapheresis, this is often used in patients who do not respond to corticosteroid therapy or experience severe relapses [79]. Disease-modifying therapies alter the course of MS by suppressing or modulating the immune response; in the first group are fingolimod, natalizumab, and ocrelizumab; in the second, interferon- β and glatiramer acetate stand out [77,80]. Symptomatic

drugs target symptoms resulting from CNS damage and are not specific to MS.

Finally, the use of glucocorticoids, IVIg, and plasmapheresis has shown a positive effect on the pathological immune response in different autoimmune neurological diseases, improving the patient's condition. However, although IVIg and plasmapheresis are used in acute therapy of newly diagnosed autoimmune disorders, there is still no consensus on the appropriate use of these therapeutic strategies in exacerbations, relapses, and as long-term maintenance treatment in chronic disorders. Few randomized controlled studies are available to know the efficacy of IVIg compared with plasmapheresis and corticosteroids. Therefore, this study aims to perform a meta-analysis comparing the efficacy of IVIg versus plasmapheresis or corticosteroids in autoimmune neurological diseases.

2. Material and methods

2.1. Search strategy

An electronic search of the articles was performed on PubMed, MEDLINE, Embase and Cochrane databases. A search was performed for each disease mentioned, using the following words: treatment Guillain-Barré syndrome, treatment myasthenia gravis, treatment CIDP, treatment optic neuritis, treatment autoimmune encephalitis, and treatment multiple sclerosis. The search included articles published up to November 2021.

2.2. Selection criteria

Type of study: Randomized controlled studies were selected, in

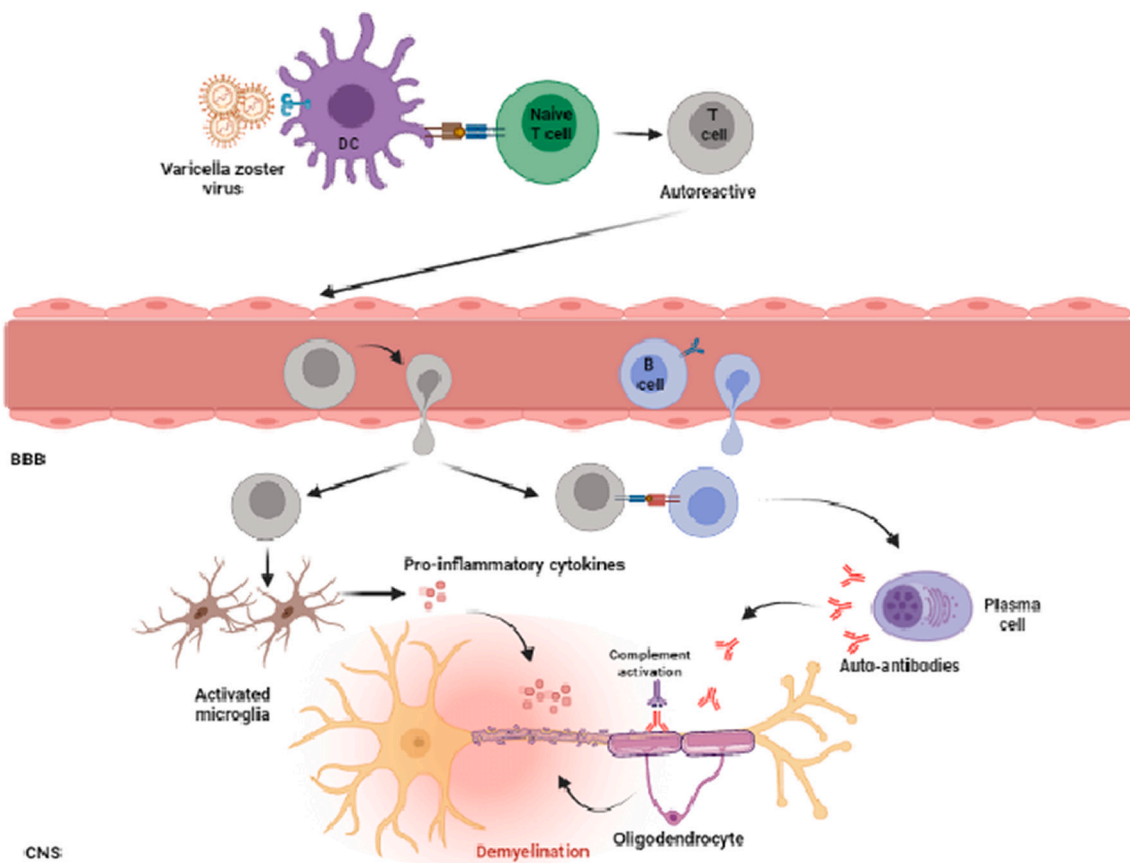


Fig. 6. Pathophysiology of MS. In MS, autoreactive T lymphocytes are produced by molecular mimicry. In the CNS, autoreactive T lymphocytes contribute to the maturation of B lymphocytes into autoantibody-producing plasma cells, which cross-react with myelin and activate the complement cascade. Likewise, autoreactive T lymphocytes activate microglia, which release proinflammatory cytokines that further contribute to demyelination.

Table 2

Clinical and demographic characteristics of patients in studies comparing IVIg vs. placebo in various conditions. CIDP: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, MS: Multiple sclerosis, AMS: Average Muscle Score, NDS: Neurological Disability Score, HMAS: Hammersmith Motor Ability Score, EDSS: Expanded Disability Status Scale.

Study	Disease	Improvement measure	Total N	IVIg				PLACEBO			
				Sex (Female/ Male)	Age (years) mean ± SD	Score (mean ± SD)	Duration of symptoms or disease	Sex (Female/ Male)	Age (years) mean ± SD	Score (mean ± SD)	Duration of symptoms or disease
Vermeulen et al., 1993	CIDP	Reduction of at least 1 point on the Rankin scale	28	4/11	45	Rankin scale: 3	14 months	4/9	50	Rankin scale: 3	21 months
						Total MRC: 52				Total MRC: 48	
Hahn et al., 1996	CIDP	Reduction in NDS	30	19/11	52	NDS: 78.3 ± 27.5	–	19/11	52	NDS: 76.7 ± 27.7	–
Thompson et al., 1996	CIDP	Decrease by 1 or more HMAS grades after 2 weeks	7	1/6	46.1 ± 17.5	MRC: 53 ± 13.7	7.7 ± 2.9 years	1/6	46.1 ± 17.5	MRC: 53 ± 13.7	7.7 ± 2.9 years
						HMAS: 8.4 ± 4.6				HMAS: 8.4 ± 4.6	
Fazekas et al., 1997	MS	Decrease in 1 or more EDSS grades	148	57/18	36.7 (34.3–39.1)	EDSS: 3.3 (3.0–3.6)	6.8 years (5.7–7.9)	54/19	37.3 (35.0–39.6)	EDSS: 3.3 (2.9–3.7)	7.3 years (6.0–8.6)
Achiron et al., 1998	MS	Decrease in EDSS score	40	16/4	35.4 ± 2.1	EDSS: 2.90 ± 0.43	4.10 ± 0.61 years	16/4	33.8 ± 2.4	EDSS: 2.82 ± 0.37	3.95 ± 0.64 years
Strasser-Fuchs et al., 2000	MS	Decrease by at least 1 point in EDSS	148	57/18	36.7 ± 10.4	EDSS: 3.33 ± 1.39	6.8 ± 4.6 years	54/19	37.3 ± 9.8	EDSS: 3.37 ± 1.67	7.3 ± 5.7 years
Mendell et al., 2001	CIDP	Decrease by at least 1 point in AMS after 6 weeks	50	13/16	54 ± 20	AMS: 7.06 ± 1.31	–	11/10	50 ± 18	AMS: 7.28 ± 1.18	–
Koçer et al., 2004	MS	Decrease in EDSS score	24	8/4	39 (22–56)	EDSS: 2.46 ± 1.82	2–14 years	8/4	30 (22–39)	EDSS: 1.96 ± 1.60	2–14 years
Fazekas et al., 2008	MS	Relapse-free patients throughout the study	127	–	33.1 ± 7.8	EDSS: 2.0 ± 1.0	2.8 ± 2.0 years	–	33 ± 8.7	EDSS: 2.1 ± 1.2	2.3 ± 1.5 years

Table 3

Clinical and demographic characteristics of patients in studies comparing IVIg versus plasmapheresis in various conditions. GBS: Guillain-Barré syndrome, MG: myasthenia gravis, MS: multiple sclerosis, MRC: Medical Research Council muscle strength assessment, QMGS: quantitative myasthenia gravis score for disease severity.

Study	Disease	Improvement measure	Total N	IVIg				PLASMAPHERESIS			
				Sex (Female/Male)	Age (years) mean ± SD	Score (mean ± SD)	Duration of symptoms or disease	Sex (Female/Male)	Age (years) mean ± SD	Score (mean ± SD)	Duration of symptoms or disease
Van der Meché & Schmitz, 1992	GBS	Reduction of 1 or more points in the functional scale after 4 weeks	147	-	46.2 ± 19.3	-	-	-	48.8 ± 19.2	-	-
Bril et al., 1996	GBS	Reduction of one grade on the disability scale after 4 weeks	50	13/13	39.9 ± 3.4	Hughes scale: 3.8	5.2 days	11/13	49.3 ± 4.0	Hughes scale: 4.2	4.7 days
Gajdos et al., 1997	MG	Decrease in QMGS after 2 weeks (IVIg) and on day 9 (PLEX)	87	29/17	49.4 ± 16.6	QMGS: 52.6 ± 15.4	3.7 ± 4.4 years	28/13	50.5 ± 20.5	QMGS: 50.5 ± 15.7	4.3 ± 5.9 years
Kuwabara et al., 2001	GBS	Reduction by 2 or more degrees on the Hughes scale after 4 weeks	24	5/5	37 ± 11	Hughes scale: 3.5 (2.0–5.0)	6.7 ± 3.1 days	8/6	43 ± 17	Hughes scale: 3.0 (2.0–4.0)	6.1 ± 3.2 days
Liu et al., 2010	MG	Reduction in QMGS after 2 weeks	30	7/8	53.2 ± 1.7	QMGS: 16.5 ± 1.7	-	6/9	55.2 ± 1.4	QMGS: 19.4 ± 2.2	-
Barth et al., 2011	MG	Reduction by at least 3.5 units in QMGS	84	24/17	57 ± 18	QMGS: 14.26 ± 4.0	5.9 ± 7.5 years	24/19	58 ± 17	QMGS: 14.44 ± 3.8	5.3 ± 7.4 years
El-Bayoumi et al., 2011	GBS	Ability of the child to walk independently for 10 m	41	-	8.8 ± 1.9	Total MRC: 12.0 ± 4.8	Less than 14 days	-	8.0 ± 2.7	Total MRC: 12.0 ± 5.9	Less than 14 days
Ye et al., 2015	GBS	Reduction by 1 point on the Hughes scale or MRC after 2 weeks	64	13/19	31.5 ± 8.2	-	6.6 ± 1.2 days	11/21	32.9 ± 78	-	6.7 ± 1.5 days
Nazareth et al., 2019	MS	Relapse resolution. Zero additional relapses	244	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 4

Clinical and demographic characteristics of patients in studies comparing IVIg versus corticosteroids in various conditions. logMAR: logarithm of the minimum angle of resolution (visual acuity).

Study	Disease	Improvement measure	Total N	IVIg				CORTICOSTEROIDS			
				Sex (Female/Male)	Age (years) mean ± SD	Score (mean ± SD)	Duration of symptoms or disease (years)	Sex (Female/Male)	Age (years) mean ± SD	Score (mean ± SD)	Duration of symptoms or disease (years)
Hughes et al., 2001	CIDP	Reduction in disability degree	32	5/12	55.8 ± 16.2	Disability degree: 4.11 ± 2.00	5.3 ± 7.8	6/9	52.1 ± 18.3	Disability degree: 3.47 ± 1.30	5.2 ± 6.5
Gagnon y Savard, 2016	AE	Complete recovery or improvement in symptoms on last available follow up	17	4/0	38 ± 11.6	-	-	-	-	-	-
Nazareth et al., 2019	MS	Relapse resolution. Zero additional relapses	3596	-	≥18	-	-	-	≥18	-	-
Li et al., 2020	AE	Response to treatment	169	-	-	-	-	-	-	-	-
Mimura et al., 2021	ON	Reduction by 0.3 or more in logMAR after 2 weeks	32	14/2	51.3 ± 12.8	logMAR: 1.859 ± 0.271	-	16/0	54.0 ± 13.3	logMAR: 1.914 ± 0.159	-

which the efficacy of IVIg was compared with either placebo, plasmapheresis, or oral and intravenous glucocorticoids.

Type of participants: Adult and pediatric patients diagnosed with one of the following diseases were included: GBS, MG, CIDP, AE, ON, or MS.

Type of interventions: This study was limited to trials involving the administration of IVIg, placebo, glucocorticoids, or plasmapheresis in

patients with the aforementioned diseases.

Type of outcome measures:

- 1) The number of patients who showed improvement with each treatment. The criteria for improvement in each study are shown in Tables 2–4.

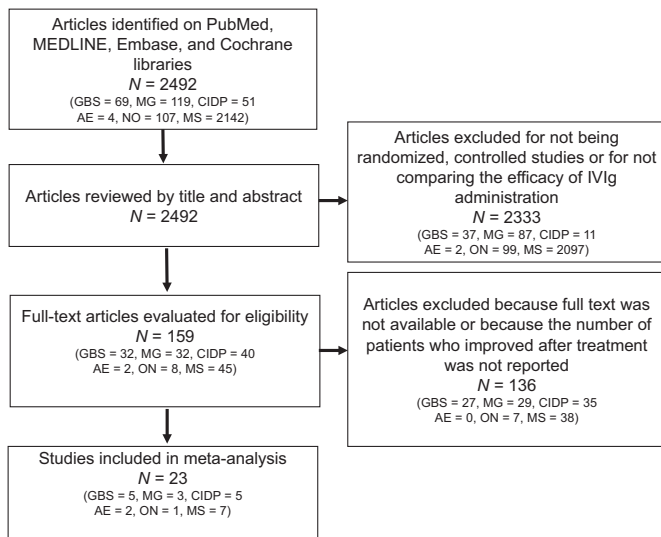


Fig. 7. Flowchart for study selection process.

2) The number of patients who failed to show improvement with each treatment.

Studies whose full text was available in the databases were included, regardless of language and publication year. All studies not meeting the

selection criteria were excluded.

2.3. Data extraction

Two researchers independently extracted the following data from each study: first author, year of publication, treatments, number of patients who improved after treatment, in addition to the clinical and demographic characteristics of the patients for each treatment. Whenever the number of patients who improved was reported as a percentage, absolute numbers were calculated by considering the total number of participants. Any discrepancy in the data between both researchers was addressed by a third researcher.

2.4. Statistical analysis

Three random-effects meta-analyses were performed to determine the efficacy of IVIg with respect to placebo, plasmapheresis, or glucocorticoids in patients with GBS, MG, CIDP, AE, ON, and MS, by comparing the number of patients who improved after each treatment. The Odds Ratio (OR) at 95% CI was used as a measure of effect. All meta-analyses were performed with the R Studio software [81], with the meta package and the metabin command for dichotomous variables. Heterogeneity between studies was assessed using the I^2 metric. An $I^2 > 25\%$ was regarded as indicative of high heterogeneity.

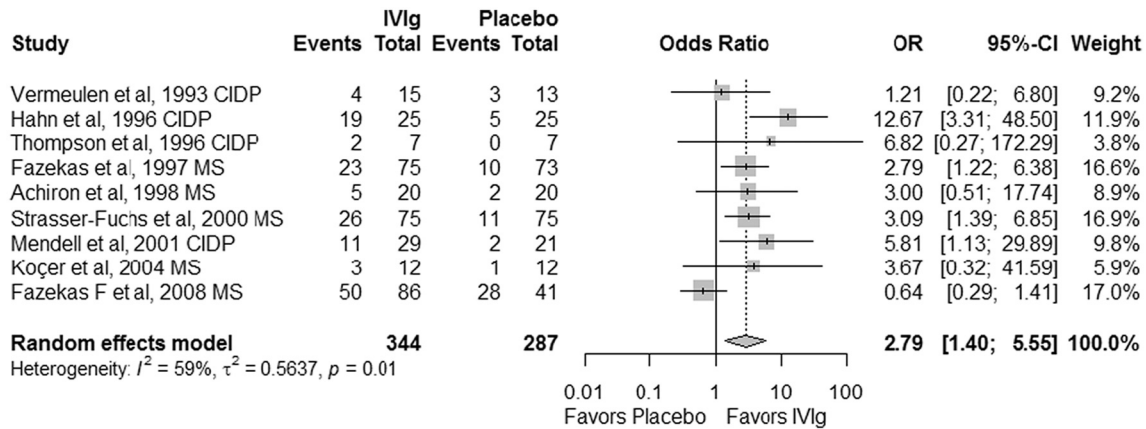


Fig. 8. Forest plot for the meta-analysis of the efficacy of IVIg versus placebo. The Events column indicates the number of people who improved with IVIg or placebo, and the Total column indicates the total number of participants in each treatment. The Study column shows the first author, year, and pathology corresponding to the study. OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

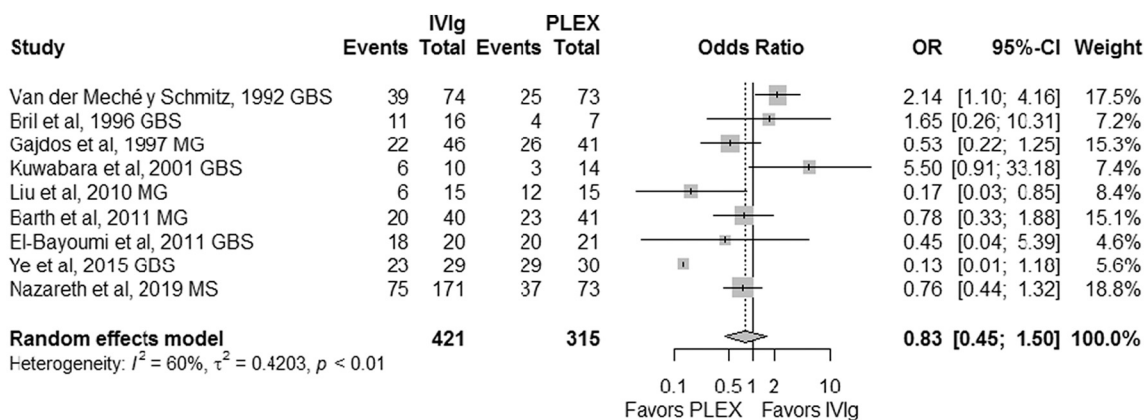


Fig. 9. Forest plot for the meta-analysis of the efficacy of IVIg versus plasmapheresis (PLEX). The Events column indicates the number of people who improved with IVIg or plasmapheresis, and the Total column indicates the total number of participants in each treatment. The Study column shows the first author, year, and pathology corresponding to the study. OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

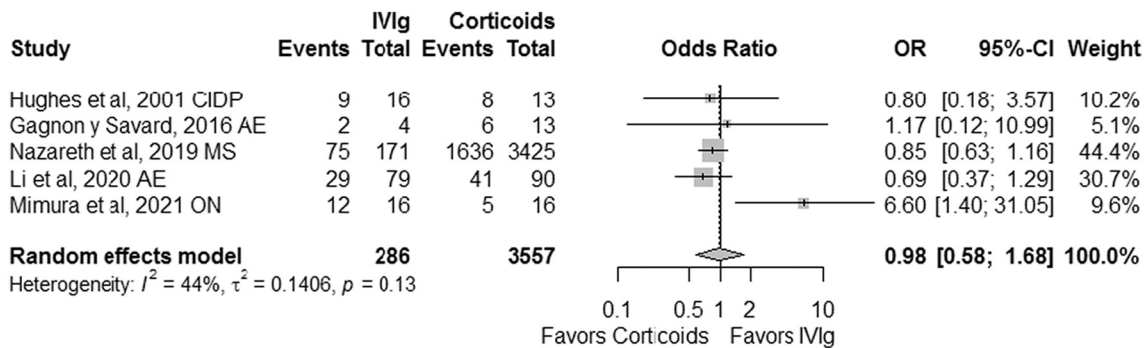


Fig. 10. Forest plot for the meta-analysis of the efficacy of IVIg versus corticosteroids. The Events column indicates the number of people who improved with IVIg or corticosteroids, and the Total column indicates the total number of participants in each treatment. The Study column shows the first author, year, and pathology corresponding to the study. OR: Odds ratio, CI: Confidence interval.

3. Results

3.1. Results of literature review

A total of 2492 articles were found in the initial search. After reviewing the title and abstract, 2333 papers were excluded. After reviewing the text of the remaining articles, 136 articles failed to meet the selection criteria (Fig. 7).

3.2. Characteristics of included studies

Twenty-three studies that met the selection criteria were included in this study, which were classified into three categories. The first category included studies that compared the efficacy of IVIg with placebo; nine studies were analyzed, four of which focused on CIDP [82–85] and five on MS [86–90]. The second category corresponded to studies comparing the efficacy of IVIg versus plasmapheresis; nine studies were analyzed in this category, of which five focused on GBS [91–95], three on MG [96–98], and one on MS [99]. The third category included studies comparing the efficacy of IVIG against oral or intravenous glucocorticoids; five studies were analyzed, of which two focused on AE [100,101], one in ON [102] one in CIDP [49], and one in MS [99]. The clinical and demographic characteristics of the patients in each category, as well as the improvement criteria in each study, are shown in Tables 2, 3 and 4.

3.3. Meta-analysis results

A meta-analysis was performed for each category under the random-effects model. In the first category, where IVIg was compared to placebo, 344 patients treated with IVIg and 287 treated with placebo were included. An OR of 2.79 (CI [95%] = 1.40–5.55; $I^2 = 59\%$; $P = 0.01$; Fig. 8) was obtained. For the second category, which compared IVIg with plasmapheresis, 421 patients treated with IVIg and 315 patients treated with plasmapheresis were included. An OR of 0.83 (CI [95%] = 0.45–1.50; $I^2 = 60\%$; $P < 0.01$) was determined (Fig. 9). In the third category, where IVIg was compared to oral or intravenous glucocorticoids, 286 patients treated with IVIg and 3557 treated with glucocorticoids were included. An OR of 0.98 (CI [95%] = 0.58–1.68; $I^2 = 44\%$; $P = 0.13$; Fig. 10) was calculated.

4. Results discussion

Autoimmune neurological diseases are characterized by inflammation, tissue damage, and autoantibody production. The treatment for these conditions is based on the removal of autoantibodies, along with soluble and cellular pathologic components; pharmacologic treatment for immune response suppression is usually indicated as well. Available

treatments include corticosteroids, IVIg, and plasmapheresis. However, few studies have determined the relative efficacy of each approach, so in this work we performed a meta-analysis comparing the administration of IVIg with plasmapheresis or corticosteroids.

The use of IVIg has shown to contribute to the clinical improvement of patients compared to placebo. Although in principle the use of IVIg does not show differences with other methods, it does have advantages as a therapeutic strategy. On one hand, it may have fewer side effects than glucocorticoids, which have long-term adverse effects. On the other hand, its administration may be simpler than plasmapheresis, which requires special equipment and trained personnel to perform it. At high doses (1–2 g/kg), IVIg can act as an anti-inflammatory and immunomodulatory agent to treat several autoimmune diseases, including GBS, CIDP, MG, ON, MS, and AE [6].

The results of the meta-analysis comparing the efficacy of IVIg to that of placebo (Fig. 8) show that IVIg significantly contributes to the improvement of patients with CIDP and MS. It is noteworthy that IVIG is one of the first-choice treatments in CIDP. Furthermore, although IVIg has not been approved by regulatory bodies like the Food and Drug Administration (FDA) in MS, our results suggest that it could also be useful for the clinical improvement of MS patients. This contribution of IVIg to the clinical improvement of patients is due to its effects on soluble mediators and cells of the immune system. At a cellular level, IVIg can inhibit the FcγRI and FcγRIII receptors or up-regulate the FcγRII receptors; these macrophage-surface receptors can mediate inflammatory pathways. In CIDP, an inhibition of macrophage function reduces phagocytosis and antibody-dependent cellular cytotoxicity, thereby inhibiting macrophage-mediated demyelination [5]. IVIg has also been described to have an effect on adhesion molecules like ICAM or VCAM. It has been reported that IVIg modulates endothelial cell function by interacting with these adhesion molecules, and a significant reduction of ICAM-1 expressing lymphocytes has been reported in 8 out of 10 patients with CIDP or multifocal motor neuropathy (MMN) treated with IVIg [103].

On the other hand, it has been reported that IVIg has an effect on cytokines such as IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ [7,104] and on the B-cell activating factor (BAFF). CIDP patients have been reported to show increased BAFF levels [105]. This molecule plays an active role in B-cell survival and maturation, as well as in antibody production. Interestingly, after IVIg administration, serum BAFF levels decrease. This can be explained by two possible mechanisms: 1) IVIg may interact with the inhibitory receptor FcγRII found on monocytes, which in turn decreases the production and subsequent release of BAFF [105], or 2) due to the presence of anti-BAFF antibodies in commercially manufactured IVIg [106].

Tenser et al. (1993) [107] observed a decrease in the levels of B lymphocytes, T lymphocytes, and NK cells in peripheral blood after IVIg treatment in patients with chronic relapsing progressive MS. Also, it has

been reported that in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), IVIg inhibits the differentiation of naive T lymphocytes into Th17 and Th1 cells. This process is associated with the expansion of CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells *in vivo* [108], attenuating the progression of the disease.

Another mechanism of action proposed for IVIg is the neutralization of autoantibodies through anti-idiotypic antibodies, i.e., antibodies that bind the variable region of the pathogenic antibody. This mechanism has been demonstrated for autoantibodies against the AChR in MG [5]. It should be emphasized that while this mechanism has not been studied in CIDP or MS, it could be occurring and contributing to the clinical improvement of patients.

When the efficacy of IVIg was compared with that of plasmapheresis, the results of the meta-analysis showed that both interventions are comparable in terms of patients' clinical improvement (Fig. 9). It is noteworthy that, in GBS, IVIg and plasmapheresis are the first line of treatment. In MG, both treatments are often used for relapses or in cases of acute clinical deterioration. Meanwhile, treatment with plasmapheresis removes 63–72% of molecules like circulating autoantibodies, immune complexes, complement components, and cytokines such as IL-1 β , IL-2, IL-6, and IFN- γ [11]. These proinflammatory components contribute to the immunopathogenesis of GBS and MG. Particularly, a significant decrease in 40–60% in the levels of pathogenic antibodies in GBS patients, which significantly contributed to the clinical improvement of patients, was reported in a clinical study after the first two sessions of plasma exchange [109].

On the other hand, a review of randomized trials evaluated the effect of plasmapheresis versus placebo in GBS patients. Plasmapheresis was found to reduce the likelihood and duration of mechanical ventilation. Also, plasmapheresis reduced the time patients had to walk with assistance [110]. Additionally, a multicenter randomized clinical trial by the French Cooperative Group reported that plasmapheresis increases the probability of a full recovery of muscle strength in patients with GBS after one year. As for MG patients, a clinical trial reported that patients had a positive response to plasmapheresis, with improvement in respiratory failure. Another clinical trial comparing the effects of pyridostigmine and plasmapheresis on muscle strength and respiratory pattern reported that plasmapheresis contributes to a higher respiratory muscle strength and tidal volume, as measured by spirometry, after treatment [111].

Another meta-analysis performed in this study was a comparison of IVIg versus corticosteroids. The result of the analysis demonstrated that IVIg and corticosteroids are equally effective in the clinical improvement of patients (Fig. 10). In the treatment of AE and CIDP, IVIg and glucocorticoids are equally considered in clinical practice. In MS and ON, corticosteroid treatment is generally indicated, and there is little evidence of improvement with IVIg. Our results show that IVIg can be effective in treating patients with CIDP and MS. As for ON and AE, our findings allow us to suggest that both diseases can be treated with a combination of IVIg and corticosteroids. In a cohort study evaluating immunotherapies in AE patients, it was reported that 44% of patients (202/462) received IVIg combined with corticosteroids as the first-line treatment. Patients who received the combined therapy showed improvement in symptoms within 4 weeks of treatment [112]. As for ON, there are currently no clinical trials evaluating combined therapy. However, IVIg has been reported to contribute to visual improvement in ON patients unresponsive to corticosteroids [102].

Finally, this study has several limitations; first, the retrospective analysis of the literature, as inherently the description of clinical characteristics and outcomes differ from article to article. Second, different diseases were compared; therefore, variability in the response to treatment is likely to increase. Third, the study population included pediatric patients in addition to adults. Fourth, the criteria for improvement and the time at which improvement was determined were not uniform in each study; and fifth, some OR values may appear to be too large due to the inclusion of very small samples [84,93].

5. Conclusion

In autoimmune neurological diseases, IVIg is more effective than placebo, but not more effective than plasmapheresis and corticosteroids. However, IVIg can be considered as a valuable therapeutic alternative, either as a first- or second-line treatment or as an adjuvant in the treatment of autoimmune neurological diseases.

Declarations of interest

None.

Author contributions

VMR: Performed systematic review, data extraction, statistical analyses; analyzed results, and drafted the manuscript. VHJV: Performed systematic review, data extraction, and statistical analyses. MFRS: Helped to perform statistical analyses and reviewed critically the intellectual content of the study. FSM: Conceived the study and reviewed critically the intellectual content of the study. LAP: Conceived the study, helped in data extraction, analyzed results, and drafted the manuscript.

Acknowledgements

V. Morales-Ruiz thanks CONACyT (grant No. 762503) and Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. This work is a requirement for the master's degree in Biological Sciences, Biomedicine field, from Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. The sponsors had no role in the study design, data collection, or interpretation. The authors thank Juan Francisco Rodríguez for editing this manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103019>.

References

- [1] Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 8th ed. España: ELSEVIER; 2008.
- [2] Davidson A, Diamond B. *Advances in immunology*. N Engl J Med 2001;345:340–50.
- [3] Gómez LM, Cañas CA, Anaya JM. *Receptores Fc γ y autoinmunidad*. In: *Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune*, Colombia: CIB Fondo Editorial; 2005. p. 53.
- [4] Humbel R-L, Olsson NO. *Histoire des maladies neurologiques auto-immunes*. Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité L'Info 2014;1–10.
- [5] Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004;102:177–93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.04.002>.
- [6] Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015;11:80–9. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>.
- [7] Larroche C, Chanseaud Y, Garciadelapenalafevbre P, Mouthon L. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in the treatment of autoimmune disorders. *BioDrugs* 2002;16:47–55. <https://doi.org/10.2165/00063030-200216010-00005>.
- [8] Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol* 2011; 231:61–9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.015>.
- [9] Osman C, Jennings R, El-Ghariani K, Pinto A. Plasma exchange in neurological disease. *Pract Neurol* 2020;20:92–101. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002336>.
- [10] Zanatta E, Cozzi M, Marson P, Cozzi F. The role of plasma exchange in the management of autoimmune disorders. *Br J Haematol* 2019;186:207–19. <https://doi.org/10.1111/bjh.15903>.
- [11] Barba J. *Plasmaféresis y recambio plasmático*. *Rev Latin Patol Clín Med Lab* 2014; 61:163–74.
- [12] Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012;367:2015–25. <https://doi.org/10.1056/nejmra1009433>.

- [13] Hùe S, Fortenfant F. Les anticorps anti-gangliosides: intérêts et limites dans les neuropathies périphériques autoimmunes. *Revue Francophone Des Lab* 2016; 2016. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30242-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30242-8).
- [14] Donofrio PD. Guillain-Barré Syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2017;23: 1295–309. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000513>.
- [15] Esposito S, Longo MR. Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16: 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.022>.
- [16] Pithadia AB, Kakadia N. Guillain-Barré syndrome (GBS). *Pharmacol Rep* 2010;62: 220–32. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70261-9](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70261-9).
- [17] van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469–82. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>.
- [18] Dash S, Pai AR, Kamath U, Rao P. Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome-challenges and needs. *Int J Neurosci* 2015;125:235–40. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.913588>.
- [19] Velásquez-Pérez L, Ramírez-Crescencio MA. Enfermedades neurológicas de vigilancia y notificación obligatoria: Tendencia y desenlace en un instituto neurológico del Sistema Nacional de Salud de la Ciudad de México, de 2005 a 2011. *Gac Med Mex* 2014;150:540–51.
- [20] Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016; 388:717–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00339-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00339-1).
- [21] Willison HJ, Goodyear CS. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol* 2013;34:453–9. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.05.001>.
- [22] Sánchez Miranda D, Manuel Busquet García C, Odila Quiros Viqueira D, Debesa Fernández R. Síndrome de Guillain Barré: patogenia, diagnóstico y cuidados críticos en pediatría. *Rev Cubana Pediatr* 2001;73:95–105.
- [23] Malek E, Salameh J. Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol* 2019;39:589–95. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693005>.
- [24] Nguyen TP, Taylor RS, Renwanz Boyle AG. Guillain Barre Syndrome (Nursing). StatPearls Publishing; 2021.
- [25] Liu S, Dong C, Ekamereno E. Immunotherapy of Guillain-Barre syndrome. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:2568–79.
- [26] Berrhi-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;48–49: 143–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.003>.
- [27] Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology. *Neurol Clin* 2018;36. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.01.002>.
- [28] Jordan A, Freimer M. Recent advances in understanding and managing myasthenia gravis. *F1000Research* 2018;7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15973.1>.
- [29] Tolosa-Tort P, Chiquete E, Domínguez-Moreno R, Vega-Boada F, Reyes-Melo I, Flores-Silva F, et al. Miastenia gravis (MG) en adultos de instituciones pertenecientes al sistema público sanitario mexicano: un análisis de egresos hospitalarios durante el año 2010. *Gac Med Mex* 2015;151:47–53.
- [30] Meriglioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neuro* 2009;8:475–90. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70063-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70063-8).
- [31] Gwathmey KG, Burns TM. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2015;35:327–39. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558975>.
- [32] García-López I. Disfagia Asociada a Miastenia Gravis Como Factor de Riesgo en el Estado Nutricio. 2014.
- [33] Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol* 2016;12:259–68. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.44>.
- [34] Wang S, Breskovska I, Gandhi S, Punga AR, Guptill JT, Kaminski HJ. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert Rev Neurother* 2018;18: 573–88. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1491310>.
- [35] Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014; 175:408–18. <https://doi.org/10.1111/cei.12217>.
- [36] Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the guidelines of the German neurological society. *J Neurol* 2016;263:1473–94. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8045-z>.
- [37] Dalakas MC. Progress in the therapy of myasthenia gravis: getting closer to effective targeted immunotherapies. *Curr Opin Neurol* 2020;33:545–52. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000858>.
- [38] Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nat Rev Neurol* 2019;15:113–24. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0110-z>.
- [39] Vargas-Cañas ES, Chiquete E, Ruano-Calderón LA, León-Manríquez E, Salmerón-Mercado ME, Isafas Plascencia-Álvarez N, et al. Revisión sistemática. Guía de práctica clínica Manejo de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica Recommendations on the diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy Guía de práctica clínica. *Revista Mexicana de Neurociencia Noviembre-Diciembre* 2017; 18:1–19.
- [40] San-Juan OD, Castro-Macías JI. Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante. Experiencia de 10 años en un Centro Mexicano. *Rev Neurol* 2008;46:656–9. <https://doi.org/10.33588/rn.4611.2007179>.
- [41] Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;1–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320314>.
- [42] Rodríguez Y, Vatti N, Ramírez-Santana C, Chang C, Mancera-Páez O, Gershwin ME, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as an autoimmune disease. *J Autoimmun* 2019;102:8–37. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.04.021>.
- [43] Vallat JM, Yuki N, Sekiguchi K, Kokubun N, Oka N, Mathis S, et al. Paranodal lesions in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with anti-Neurofascin 155 antibodies. *Neuromuscul Disord* 2017;27:290–3. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2016.10.008>.
- [44] Castro-Macías JI, Briceño-González E. Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante Artículo original. *Et al Arch Neurocién (Mex)* 2007; 12:221–8.
- [45] Shije J, Brannagan TH. Chronic inflammatory demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Semin Neurol* 2019;39:596–607. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693008>.
- [46] Bunschoten C, Jacobs BC, van den Bergh PYK, Cornblath DR, van Doorn PA. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neuro* 2019;18:784–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30144-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30144-9).
- [47] Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyrdcdoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982;11:136–42.
- [48] van Schaik IN, Eftimov F, Vermeulen M, van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neuro* 2010;9: 245–53. <https://doi.org/10.1016/S1474>.
- [49] Hughes R, MedSci F, Bensa S, Willison H, van Bergh P, den Comi G, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:195–201. <https://doi.org/10.1002/ana.1088>.
- [50] Hughes R, Donofrio P, Bril V, Dalakas MC, Deng C, Hanna K, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neuro* 2008;7:136–44. <https://doi.org/10.1016/S1474>.
- [51] Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, Suarez GA, Low PA, Pineda AA, et al. A plasma exchange versus immune Globulins trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994;36:838–45.
- [52] Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378: 840–51. <https://doi.org/10.1056/nejmra1708712>.
- [53] Erazo Torricelli R. Encefalitis autoinmunes. Receptor anti-NMDA Y nuevos inmunofenotipos. *Medicina* 2019;79:54–9.
- [54] García-Beristáin JC, Pérez BE, Rodríguez CR, Cruz RG. Autoimmune encephalitis in pediatrics. *Acta Pediatr Mexico* 2017;38:274–9. <https://doi.org/10.18233/apm38no4pp274-2791436>.
- [55] Guasp M, Arino H, Dalmau J. Autoimmune encephalitis. *Rev Neurol* 2018;66.
- [56] Miya K, Takahashi Y, Mori H. Anti-NMDAR autoimmune encephalitis. *Brain Dev* 2014;36:645–52. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.10.005>.
- [57] Ellul MA, Wood G, van den Tooren H, Easton A, Babu A, Michael BD. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis. *Clin Med J Royal College Phys Lond* 2020;20:389–92. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0241>.
- [58] Zuliani L, Nosadini M, Gastaldi M, Spatola M, Iorio R, Zoccarato M, et al. Management of antibody-mediated autoimmune encephalitis in adults and children: literature review and consensus-based practical recommendations. *Neurol Sci* 2019;40:2017–30. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03930-3>.
- [59] Guasp M, Dalmau J. Encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA. *Med Clin* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.015>.
- [60] Pau D, Al Zubidi N, Yalamanchili S, Plant GT, Lee AG. Optic neuritis. *Eye (Lond)* 2011;25:833–42. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.81>.
- [61] Hernández-Castro JA, Carlón-Cortés BT. *Revista Médica Revista Médica MD. Rev Med* 2017;9:95–8.
- [62] Lee JY, Han J, Yang M, Oh SY. Population-based incidence of pediatric and adult optic neuritis and the risk of multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2020;127: 417–25. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.09.032>.
- [63] Abel A, McClelland C, Lee MS. Critical review: typical and atypical optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 2019;64:770–9. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.06.001>.
- [64] Bennett JL. Optic neuritis. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2019;25:1236–64. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000768>.
- [65] Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neuro* 2014;13:83–99.
- [66] Ayuso T, Aliseda D, Zandío B, Navarro M. Neuritis óptica inflamatoria. *An Sist Sanit Navar* 2009;32:249–63.
- [67] Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: a review. *Int MS J* 2009;16:82–9.
- [68] Horton L, Bennett JL. Acute management of optic neuritis: an evolving paradigm. *J Neuroophthalmol* 2018;38. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000700>.
- [69] Tajfrouz DA, Bhatti MT, Chen JJ. Clinical characteristics and treatment of MOG-IgG-associated optic neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1014-z>.
- [70] Correale J, Gaitán MI, Ysraeili MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain* 2017;140. <https://doi.org/10.1093/brain/aww258>.
- [71] Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol* 2018;31. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000622>.

- [72] Dendrou CA, Fugger L. Immunomodulation in multiple sclerosis: promises and pitfalls. *Curr Opin Immunol* 2017;49. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.013>.
- [73] Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 2013;87.
- [74] Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, de Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev* 2005;204. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00240.x>.
- [75] Selter RC, Hemmer B. Update on immunopathogenesis and immunotherapy in multiple sclerosis. *ImmunTarget Ther* 2013;2. <https://doi.org/10.2147/ITT.S31813>.
- [76] Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mörk S, Bö L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380502>.
- [77] Hauser SL, Cree BAC. Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med* 2020; 133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>.
- [78] Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)* 2016;16. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-6-s53>.
- [79] Hart FM, Bainbridge J. Current and emerging treatment of multiple sclerosis. *Am J Manag Care* 2016;22.
- [80] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019;26. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>.
- [81] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2021.
- [82] Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, Strengers PF, Jennekens FG, Busch HF. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:36-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp.56.1.36>.
- [83] Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996;119:1067-77. <https://doi.org/10.1093/brain/119.4.1067>.
- [84] Thompson N, Choudhary P, Hughes RAC, Quinlivan RM. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996;243:280-5. <https://doi.org/10.1007/BF00868527>.
- [85] Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, Kissel JT, King W, Nagaraja HN, et al. Randomized controlled trial of mg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001;56:445-9. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.4.445>.
- [86] Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:589-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09377-4).
- [87] Achiron A, Gabbay U, Gilad R, Hassin-Baer S, Barak Y, Gornish M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402. <https://doi.org/10.1212/WNL.50.2.398>.
- [88] Strasser-Fuchs S, Fazekas F, Deisenhammer F, Nahler G, Mamoli B. The Austrian Immunoglobulin in MS (AIMS) study: final analysis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 2000;6:59-13.
- [89] Koçer B, Yildirim-Gürel S, Tali ET, Irkeç C, İşik S. The role of qualitative and quantitative MRI assessment of multiple sclerosis lesions according to their in evaluating the efficacy of intravenous immunoglobulin G. *Neuroradiology* 2004; 46:287-90. <https://doi.org/10.1007/s00234-003-1088-8>.
- [90] Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology* 2008;71:265-71. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000318281.98220.6f>.
- [91] van der Meché FG, Schmitz PI. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1123-9.
- [92] Bril V, Ilse WK, Pearce R, Dhanani A, Sutton D, Kong K. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;46:100-3. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.1.100>.
- [93] Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Oda S, Koga M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 2001;24:54-8. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200101\)24:1<54::AID-MUS6>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200101)24:1<54::AID-MUS6>3.0.CO;2-9).
- [94] El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, El-Assmy MMA, Alwakeel AA, El-Tahan HM. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011;15:2-7. <https://doi.org/10.1186/cc10305>.
- [95] Ye Y, Li SL, Li YJ. Comparison on therapeutic effect of plasma exchange and intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Transfus Med (Oxford, England)* 2015;25:79-84. <https://doi.org/10.1111/tme.12169>.
- [96] Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-96. <https://doi.org/10.1002/ana.410410615>.
- [97] Liu JF, Wang WX, Xue J, Zhao CB, You HZ, Lu JH, et al. Comparing the autoantibody levels and clinical efficacy of double filtration plasmapheresis, immunoabsorption, and intravenous immunoglobulin for the treatment of late-onset myasthenia gravis. *Ther Apher Dial* 2010;14:153-60. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2009.00751.x>.
- [98] Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-23. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e5505>.
- [99] Nazareth T, Datar M, Yu TC. Treatment effectiveness for resolution of multiple sclerosis relapse in a US health plan population. *Neurol Ther* 2019;8:383-95. <https://doi.org/10.1007/s40120-019-00156-5>.
- [100] Gagnon MM, Savard M. Limbic encephalitis associated with GAD65 antibodies: brief review of the relevant literature. *Can J Neurol Sci* 2016;43:486-93. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.13>.
- [101] Li T-R, Zhang Y-D, Wang Q, Shao X-Q, Li Z-M, Lv R-J. Intravenous methylprednisolone or immunoglobulin for anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody autoimmune encephalitis: which is better? *BMC Neurosci* 2020;21:13. <https://doi.org/10.1186/s12868-020-00561-9>.
- [102] Mimura O, Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Suzuki T, Nakamura M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III study. *Jpn J Ophthalmol* 2021;65:122-32. <https://doi.org/10.1007/s10384-020-00790-9>.
- [103] Créange A, Gregson NA, Hughes RAC. Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte FcγRII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2003;135. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00430-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00430-7).
- [104] Sørensen PS. Treatment of multiple sclerosis with IVIg: potential effects and methodology of clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57 Suppl. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.suppl.62>.
- [105] Bick S, Tschernatsch M, Karg A, Fuehllhuber V, Trenczek TE, Faltermeier K, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - a new mechanism of action? *J Neuroimmunol* 2013;256:84-90. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.01.001>.
- [106] Ritter C, Förster D, Albrecht P, Hartung HP, Kieseier BC, Lehmann HC. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol* 2014;274:225-9. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.06.007>.
- [107] Tenser RB, Hay KA, Aberg JA. Immunoglobulin G immunosuppression of multiple sclerosis. Suppression of all three major lymphocyte subsets. *Arch Neurol* 1993; 50. <https://doi.org/10.1001/archneur.1993.00540040069017>.
- [108] Othy S, Hegde P, Topçu S, Sharma M, Maddur MS, Lacroix-Desmazes S, et al. Intravenous gammaglobulin inhibits cephalotogenic potential of pathogenic T cells and interferes with their trafficking to the central nervous system, implicating sphingosine-1 phosphate receptor 1-mammalian target of rapamycin axis. *J Immunol* 2013;190:4535-41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201965>.
- [109] Shahrazila N, Yuki N. The role of immunotherapy in Guillain-Barré syndrome: understanding the mechanism of action. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12: 1551-60. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.564160>.
- [110] Raphaël JC, Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001798.pub2>.
- [111] Goti P, Spinelli A, Marconi G, Duranti R, Gigliotti F, Pizzi A, et al. Comparative effects of plasma exchange and pyridostigmine on respiratory muscle strength and breathing pattern in patients with myasthenia gravis. *Thorax* 1995;50. <https://doi.org/10.1136/thx.50.10.1080>.
- [112] Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neuro* 2013; 12. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1).

3. DISCUSIÓN GENERAL DE RESULTADOS

En condiciones patológicas la generación de autoanticuerpos juega un papel crucial en las enfermedades autoinmunes. En la mayoría de los casos, los autoanticuerpos son causantes de la fisiopatología de la enfermedad. Los autoanticuerpos pueden ser de gran utilidad para diferenciar dos enfermedades y establecer un diagnóstico definitivo, como en el caso de EM y NMO, y también permiten clasificar la patología como en el caso del SGB (Dash et al., 2015; van den Berg et al., 2014). De manera interesante, los anticuerpos también pueden emplearse en el tratamiento de diferentes enfermedades. Por un lado, se tienen las inmunodeficiencias en las cuales los anticuerpos son empleados como terapia de reemplazo para los pacientes que carecen de inmunoglobulinas (Negi et al., 2007; Nimmerjahn y Ravetch, 2008) y por el otro, se encuentran las EAI, en las cuales, el tratamiento con anticuerpos podría resultar contradictorio.

En las EAI, el empleo de anticuerpos como tratamiento de las patologías se debe a las propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras que poseen los anticuerpos en dosis altas (Galeotti et al., 2017). Dentro de estos tratamientos se encuentra la IgIV, la cual ha mostrado tener eficacia en diversas patologías.

La IgIV es utilizada particularmente en enfermedades neurológicas autoinmunes como la EA, el SGB y PDIC (Lünemann et al., 2016; Winkelmann y Zettl, 2012). Aunque la IgIV es ampliamente utilizada en la clínica por mostrar efectos benéficos en la mejoría de los pacientes, son muy pocas las patologías en las que está aprobada oficialmente por las instancias pertinentes como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (Galeotti et al., 2017; Lünemann et al., 2015) debido al número reducido de estudios controlados aleatorios que determinan su eficacia y a los resultados discrepantes obtenidos en los pocos ensayos clínicos realizados. La causa principal de que exista un número reducido de ensayos clínicos se debe a que estas enfermedades son de baja prevalencia lo cual dificulta la realización de ensayos clínicos (Espinosa-Rosales et al., 2018; Kivity et al., 2010).

A pesar de que la IgIV muestra un efecto benéfico en la mejoría de los pacientes comparada con el placebo, no en todos los pacientes es eficaz. Esto puede deberse a la diferencia de clases y subclases de los anticuerpos presentes en las preparaciones de IgIV. Si bien las preparaciones de IgIV comerciales contienen una distribución similar de subclases de IgG en el plasma humano de individuos sanos (Chaigne y Mouthon, 2017; Sibéril et al., 2007), se han realizado estudios que comparan diferentes marcas comerciales de IgIV y que reportan diferencia en las formulaciones en cuanto a la concentración de subclases de anticuerpos (Burckhardt et al., 1989; Herrera et al., 1989). Por ejemplo, Burckhardt y cols. en 1989 evaluaron distintos lotes de tres preparaciones de IgIV comerciales; Sandoglobulin (SAGL), Gamimune N (GI) y Gammagard (GG), y encontraron que SAGL contenía de 2 a 3% de IgG4 mientras que GI contenía de 0.5 a 1.5 % y GG contenía IgG4 por debajo de 0.5%. En este escenario puede ser posible que se estén favoreciendo diferentes mecanismos de modulación y efectos antiinflamatorios en diferentes pacientes, que se estén llevando en diferentes grados de respuesta, dependiendo de la concentración de las diferentes subclases o incluso, que no se esté llevado a cabo tal efecto de modulación, lo que se vería reflejado en las diferentes respuestas al tratamiento con IgIV.

Otro factor importante que podría intervenir en los resultados discrepantes en la eficacia del tratamiento con IgIV es la naturaleza de la estructura de los anticuerpos, pues, aunque se ha reportado que las preparaciones de IgIV contienen de 95% a 98% de IgG en forma monomérica (Espinosa-Rosales et al., 2018) y también se ha reportado que este anticuerpo puede encontrarse en forma de complejo. El estudio de Herrera y cols. en 1989 evaluó la presencia de complejos de IgG en las tres marcas comerciales de IgIV y ésta fue diferente entre los tres fabricantes, siendo Gamimmune N (Cutter Biological, Berkeley, California) la que tuvo mayor porcentaje de monómeros (99.8%). Este hecho es importante debido a que los Fc R se activan de manera diferencial. Por ejemplo, se sabe que los receptores Fc RI, receptores de alta afinidad, son capaces de reconocer IgG1, IgG3 e IgG4 en forma monomérica mientras que Fc RII y Fc RIII, receptores de baja afinidad, reconocen IgG en forma de complejos (Davies y Sutton, 2015). En este caso, serían importantes las

cantidades de complejos presentes en las preparaciones de IgIV debido a que el Fc RIIb es un receptor con un ITIM que se encuentra modulando negativamente las respuestas de los receptores activadores. Además, se ha sugerido que la IgIV (en patologías como PDIC), tiene como mecanismo de acción la inducción de la expresión del receptor Fc RIIb; lo que contribuiría a la mejora clínica del paciente al inhibir la activación de vías de señalización río abajo que pueden conducir a daño en el tejido diana. Así, la diferencia de concentraciones de IgG en forma de complejos en las preparaciones de IgIV podría explicar los resultados discrepantes de eficacia después del tratamiento.

Por otra parte, la glicosilación de la región Fc de las inmunoglobulinas constituye un factor importante en la estabilización y la actividad biológica de la IgG. La glicosilación es esencial para las funciones efectoras mediadas por Fc R y también se ha reportado que juega un papel importante en la actividad antiinflamatoria de la IgIV (Basta y Branch, 2014). Se ha demostrado que las preparaciones de IgIV desglucosiladas carecen de actividad terapéutica en algunos modelos animales de inflamación tisular mediada por autoanticuerpos como la artritis reumatoide (Kaneko et al., 2006). Asimismo, se han detectado más de 30 glicovariantes de anticuerpos en el suero humano (Nimmerjahn y Ravetch, 2008) lo que podría ampliar la cantidad de diferentes interacciones entre los anticuerpos de la IgIV y sus receptores. Por lo que se explicarían las diferentes respuestas al tratamiento.

La sialilación de la región Fc de los anticuerpos también constituye un factor importante en el efecto antiinflamatorio e inmunomodulador de las inmunoglobulinas y, por ende, podría explicar la diferencia en la eficacia del tratamiento con IgIV. En un modelo murino de AR se demostró que el uso de preparaciones de IgIV desialiladas con neuraminidasa redujo la actividad antiinflamatoria. Por el contrario, las preparaciones de IgIV enriquecidas con ácido siálico potenciaron la actividad antiinflamatoria debido a la pérdida de afinidad de estos anticuerpos por los Fc Rs (Kaneko et al., 2006). Resultados similares fueron obtenidos por otro grupo de trabajo que evaluaron la importancia del ácido siálico en las preparaciones de IgIV en un modelo murino de trombocitopenia inmune, en el cual después de eliminar los

residuos de ácido siálico de la IgIV observaron una disminución drástica en el número de plaquetas comparada con el grupo tratado con IgIV intacta (Schwab et al., 2012). En este escenario, la sialilación de las regiones Fc de los anticuerpos en las preparaciones de IgIV podrían no ser homogénea y contribuir a los resultados heterogéneos en cuanto a eficacia. Además, se ha reportado que la IgG rica en ácido siálico constituye aproximadamente del 3-5% de la IgG sérica lo que podría ser una de las razones para explicar la necesidad de infundir dosis tan altas de IgIV para lograr los efectos terapéuticos en las enfermedades autoinmunes (Aschermann et al., 2010; Kaneko et al., 2006). También debe mencionarse que se ha reportado que, en otros modelos animales como el de EAE, la sialilación de la IgIV no es necesaria para la mejora de los animales con la patología (Othy et al., 2014). Por lo que además se pondría de manifiesto que los mecanismos de acción de la IgIV podrían ser específicos y diferentes en cada una de las enfermedades autoinmunes.

4. CONCLUSIONES

La IgIV tiene un efecto benéfico en la mejoría de los pacientes en comparación con el placebo, pero no es más eficaz que los glucocorticoides o el recambio plasmático.

La mejora clínica o no mejora después de la administración de IgIV podría explicarse por diferencias en el contenido de subclases de IgG, por la naturaleza estructural en la que se encuentren los anticuerpos (monómero o dímero) así como por la glucosilación o sialilación que presenten las inmunoglobulinas en las infusiones de IgIV.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., y Pillai, S. (2018). *Inmunología celular y molecular* (9th ed.). ELSEVIER.
- Abbas, A. K., Litchman, A. H., y Pillai, S. (2008). *Inmunología celular y molecular* (8th ed.). ELSEVIER.
- Akaishi, T., y Nakashima, I. (2017). Efficiency of antibody therapy in demyelinating diseases. *International Immunology*, 29(7), 327–335. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx037>
- Allison, A. C. (2005). Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*, 14 Suppl 1, s2-8. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2109oa>
- Aschermann, S., Lux, A., Baerenwaldt, A., Biburger, M., y Nimmerjahn, F. (2010). The other side of immunoglobulin G: suppressor of inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, 160(2), 161–167. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04081.x>
- Baio, P., Brucato, A., Buskila, D., Gershwin, M. E., Giacomazzi, D., Lopez, L. R., Luzzati, R., Matsuura, E., Selmi, C., Sarzi-Puttini, P., y Atzeni, F. (2008). Autoimmune diseases and infections: controversial issues. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(1 Suppl 48), S74-80.
- Ballou, M. (2011). The IgG molecule as a biological immune response modifier: Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(2), 315–323. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.030>
- Barba, J. (2014). Plasmaféresis y recambio plasmático. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 61(3), 163–174.
- Basta, M., y Branch, D. R. (2014). 7th International Immunoglobulin Conference: Mechanisms of action. *Clinical and Experimental Immunology*, 178 Suppl 1, 111. <https://doi.org/10.1111/cei.12532>
- Basta, M., y Dalakas, M. C. (1994). High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *The Journal of Clinical Investigation*, 94(5), 1729–1735. <https://doi.org/10.1172/JCI117520>
- Bayry, J., Lacroix-Desmazes, S., Carbonneil, C., Misra, N., Donkova, V., Pashov, A., Chevaller, A., Mouthon, L., Weill, B., Bruneval, P., Kazatchkine, M. D., y Kaveri, S. v. (2003). Inhibition of maturation and function of dendritic cells by intravenous immunoglobulin. *Blood*, 101(2), 758–765. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-05-1447>

- Bayry, J., Lacroix-Desmazes, S., Delignat, S., Mouthon, L., Weill, B., Kazatchkine, M. D., y Kaveri, S. v. (2003). Intravenous immunoglobulin abrogates dendritic cell differentiation induced by interferon-alpha present in serum from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 48(12), 3497–3502. <https://doi.org/10.1002/art.11346>
- Bendtsen, K., Hansen, M. B., Ross, C., Poulsen, L. K., y Svenson, M. (1995). Cytokines and autoantibodies to cytokines. *STEM CELLS*, 13(3), 206–222. <https://doi.org/10.1002/stem.5530130303>
- Boldizsar, F., Talaber, G., Szabo, M., Bartis, D., Palinkas, L., Nemeth, P., y Berki, T. (2010). Emerging pathways of non-genomic glucocorticoid (GC) signalling in T cells. *Immunobiology*, 215(7), 521–526. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.10.003>
- Burckhardt, J. J., Gardi, A., Oxelius, V.-A., Preud'homme, J.-L., Scherz, R., Skvaril, F., y Heiniger, H.-J. (1989). Immunoglobulin G Subclass Distribution in Three Human Intravenous Immunoglobulin Preparations. *Vox Sanguinis*, 57(1). <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1989.tb04976.x>
- Cain, D. W., y Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Reviews Immunology*, 17(4), 233–247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
- Cashman, K. S., Jenks, S. A., Woodruff, M. C., Tomar, D., Tipton, C. M., Scharer, C. D., Eun-Hyung Lee, F., Boss, J. M., y Sanz, I. (2019). Understanding and measuring human B-cell tolerance and its breakdown in autoimmune disease. *Immunological Reviews*, 292(1), 76–89. <https://doi.org/10.1111/imr.12820>
- Chaigne, B., y Mouthon, L. (2017). Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, 56(1), 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.12.017>
- Chan, A., y Carter, P. (2010). Therapeutic antibodies for autoimmunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 10(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nri2761>
- Chan, E. S. L., y Cronstein, B. N. (2002). Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases. *Arthritis Research*, 4(4), 266–273. <https://doi.org/10.1186/ar419>
- Chaudhuri, J., Basu, U., Zarrin, A., Yan, C., Franco, S., Perlot, T., Vuong, B., Wang, J., Phan, R. T., Datta, A., Manis, J., y Alt, F. W. (2007). Evolution of the immunoglobulin heavy chain class switch recombination mechanism. *Advances in Immunology*, 94, 157–214. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(06\)94006-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(06)94006-1)

- Chi, X., Li, Y., y Qiu, X. (2020). V(D)J recombination, somatic hypermutation and class switch recombination of immunoglobulins: mechanism and regulation. *Immunology*, 160(3), 233–247. <https://doi.org/10.1111/imm.13176>
- Choudhary, P. P., Thompson, N., y Hughes, R. A. (1995). Improvement following interferon beta in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of Neurology*, 242(4), 252–253. <https://doi.org/10.1007/BF00919601>
- Christen, U., y Herrath, M. G. von. (2004). Initiation of autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 16(6), 759–767. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2004.09.002>
- Coutinho, A. E., y Chapman, K. E. (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 335(1), 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.04.005>
- Créange, A., Gregson, N. A., y Hughes, R. A. C. (2003). Intravenous immunoglobulin modulates lymphocyte CD54 and monocyte FcγRII expression in patients with chronic inflammatory neuropathies. *Journal of Neuroimmunology*, 135(1–2). [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(02\)00430-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(02)00430-7)
- Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Seriolo, B., y Straub, R. H. (2004). Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, 13(9), 635–638. <https://doi.org/10.1191/0961203304lu1094oa>
- Dalakas, M. C. (2021). Update on Intravenous Immunoglobulin in Neurology: Modulating Neuro-autoimmunity, Evolving Factors on Efficacy and Dosing and Challenges on Stopping Chronic IVIg Therapy. *Neurotherapeutics*, 18(4), 2397–2418. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01108-4>
- Dash, S., Pai, A. R., Kamath, U., y Rao, P. (2015). Pathophysiology and diagnosis of Guillain-Barré syndrome-challenges and needs. *International Journal of Neuroscience*, 125(4), 235–240. <https://doi.org/10.3109/00207454.2014.913588>
- Davidson, A., y Diamond, B. (2001). Review Articles Advances in Immunology The New England Journal of Medicine. *J Med*, 345(5), 340–350. www.nejm.org
- Davies, A. M., y Sutton, B. J. (2015). Human IgG4: a structural perspective. *Immunological Reviews*, 268(1). <https://doi.org/10.1111/imr.12349>
- de Groot, A. S., Moise, L., McMurry, J. A., Wambre, E., van Overtvelt, L., Moingeon, P., Scott, D. W., y Martin, W. (2008). Activation of natural regulatory T cells by IgG Fc-derived peptide “Tregitopes”. *Blood*, 112(8), 3303–3311. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-138073>

- Dejean, C., y Richard, D. (2013). Mécanismes d'action des glucocorticoïdes. *La Revue de Médecine Interne*, 34(5), 264–268. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2013.02.021>
- Dietrich, G., y Kazatchkine, M. D. (1990). Normal immunoglobulin G (IgG) for therapeutic use (intravenous Ig) contain antiidiotypic specificities against an immunodominant, disease-associated, cross-reactive idiotype of human anti-thyroglobulin autoantibodies. *The Journal of Clinical Investigation*, 85(3), 620–625. <https://doi.org/10.1172/JCI114483>
- Dunne, J. L., Triplett, E. W., Gevers, D., Xavier, R., Insel, R., Danska, J., y Atkinson, M. A. (2014). The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*, 177(1), 30–37. <https://doi.org/10.1111/cei.12321>
- Ephrem, A., Chamat, S., Miquel, C., Fisson, S., Mouthon, L., Caligiuri, G., Delignat, S., Elluru, S., Bayry, J., Lacroix-Desmazes, S., Cohen, J. L., Salomon, B. L., Kazatchkine, M. D., Kaveri, S. v, y Misra, N. (2008). Expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood*, 111(2), 715–722. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-079947>
- Espinosa-Rosales, F. J., Bergés-García, A., Coronado-Zarco, I. A., Dávila-Gutiérrez, G., Faugier-Fuentes, E., García-Campos, J. A., Lugo-Reyes, S. O., Martínez-Murillo, C., Mogica-Martínez, M. D., Segura-Méndez, N. H., Salmerón-Mercado, M. E., Staines-Boone, A. T., Vargas-Cañas, E. S., y Yamazaki-Nakashimada, M. A. (2018). Consenso Mexicano para la prescripción de inmunoglobulina G como tratamiento de reemplazo e inmunomodulación. *Acta Pediátrica de México*, 39(2), 134–171. <https://doi.org/10.18233/APM39No2pp134-1711574>
- Galeotti, C., Kaveri, S. v, y Bayry, J. (2017). IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *International Immunology*, 29(11), 491–498. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx039>
- Gómez, L. M., Cañas, C. A., y Anaya, J. M. (2005). Receptores Fc y autoinmunidad. In *Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune* (p. 53). CIB Fondo Editorial.
- Goulding, N. J. (2004). The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation - a four-ring circus. *Current Opinion in Pharmacology*, 4(6), 629–636. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.06.009>
- Grimaldi, C. M. (2006). Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Current Opinion in Rheumatology*, 18(5), 456–461. <https://doi.org/10.1097/01.bor.0000240354.37927.dd>
- Gupta, M., Noel, G. J., Schaefer, M., Friedman, D., Bussel, J., y Johann-Liang, R. (2001). Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood

- of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment. *Journal of Clinical Immunology*, 21(3), 193–199. <https://doi.org/10.1023/a:1011039216251>
- Harada, H., Tamaoka, A., Kohno, Y., Mochizuki, A., y Shoji, S. (1999). Exacerbation of myasthenia gravis in a patient after interferon-beta treatment for chronic active hepatitis C. *Journal of the Neurological Sciences*, 165(2), 182–183. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(99\)00082-9](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(99)00082-9)
- Herrera, A. M., Saunders, N. B., y Baker, J. R. (1989). Immunoglobulin composition of three commercially available intravenous immunoglobulin preparations. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 84(4 Pt 1). [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(89\)90370-9](https://doi.org/10.1016/0091-6749(89)90370-9)
- Hu, M. Y., Stathopoulos, P., O'connor, K. C., Pittock, S. J., y Nowak, R. J. (2016). Current and future immunotherapy targets in autoimmune neurology. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 133, pp. 511–536). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63432-0.00027-X>
- Humbel, R.-L., y Olsson, N. O. (2014, May). Histoire des maladies neurologiques auto-immunes. *Groupe d'Etude de l'Auto-Immunité L'Info*, 1–10.
- Jacob, S., y Rajabally, Y. (2009). Current Proposed Mechanisms of Action of Intravenous Immunoglobulins in Inflammatory Neuropathies. *Current Neuropharmacology*, 7(4), 337–342. <https://doi.org/10.2174/157015909790031166>
- Jaude, N., y González, I. (2012). Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(4), 464–472. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70337-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70337-1)
- Kaneko, Y., Nimmerjahn, F., y Ravetch, J. v. (2006). Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5787), 670–673. <https://doi.org/10.1126/science.1129594>
- Kazatchkine, M. D., y Kaveri, S. v. (2001). Immunomodulation of Autoimmune and Inflammatory Diseases with Intravenous Immune Globulin. *New England Journal of Medicine*, 345(10), 747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMra993360>
- Kessel, A., Ammuri, H., Peri, R., Pavlotzky, E. R., Blank, M., Shoenfeld, Y., y Toubi, E. (2007). Intravenous immunoglobulin therapy affects T regulatory cells by increasing their suppressive function. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 179(8), 5571–5575. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.8.5571>
- Kieseier, B. C. (2011). The mechanism of action of interferon- in relapsing multiple sclerosis. *CNS Drugs*, 25(6), 491–502. <https://doi.org/10.2165/11591110-000000000-00000>

- Kindt, T., Goldsby, R., y Osborne, B. (2007). *Inmunología de Kuby* (J. de León, Ed.; 6th ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Kivity, S., Katz, U., Daniel, N., Nussinovitch, U., Papageorgiou, N., y Shoenfeld, Y. (2010). Evidence for the Use of Intravenous Immunoglobulins—A Review of the Literature. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 38(2–3), 201–269. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8155-9>
- Láinez-Andrés, J. M., Gascón-Giménez, F., Coret-Ferrer, F., Casanova-Estruch, B., y Santonja, J. M. (2015). [Therapeutic plasma exchange: applications in neurology]. *Revista de Neurología*, 60(3), 120–131.
- Larroche, C., Chanseaud, Y., Garciadelapenalefevre, P., y Mouthon, L. (2002). Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in the treatment of autoimmune disorders. *BioDrugs*, 16(1), 47–55. <https://doi.org/10.2165/00063030-200216010-00005>
- Lee, K. H., Ahn, B. S., Cha, D., Jang, W. W., Choi, E., Park, S., Park, J. H., Oh, J., Jung, D. E., Park, H., Park, J. H., Suh, Y., Jin, D., Lee, S., Jang, Y.-H., Yoon, T., Park, M.-K., Seong, Y., Pyo, J., ... Kronbichler, A. (2020). Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, 19(3), 102469. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102469>
- Lehmann, H. C., y Hartung, H. P. (2011). Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: Mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *Journal of Neuroimmunology*, 231(1–2), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.09.015>
- Liewluck, T., y Miravalle, A. (2015). Immune-Mediated Neurological Disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(9), 61. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0581-x>
- López-Chiriboga, A., y Flanagan, E. (2018). Diagnostic and Therapeutic Approach to Autoimmune Neurologic Disorders. *Seminars in Neurology*, 38(03), 392–402. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660819>
- Lünemann, J. D., Nimmerjahn, F., y Dalakas, M. C. (2015). Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nature Reviews Neurology*, 11(2), 80–89. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.253>
- Lünemann, J. D., Quast, I., y Dalakas, M. C. (2016). Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 13(1), 34–46. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0391-5>
- Mackay, I. R. (2005). The etiopathogenesis of autoimmunity. *Seminars in Liver Disease*, 25(3), 239–250. <https://doi.org/10.1055/s-2005-916330>

- Manrique, J., y Cravedi, P. (2014). Role of monoclonal antibodies in the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Nefrología: Publicación Oficial de La Sociedad Española Nefrología*, 34(3), 388–397. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12506>
- McDanel, L. M., Fields, J. D., Bourdette, D. N., y Bhardwaj, A. (2010). Immunomodulatory Therapies in Neurologic Critical Care. *Neurocritical Care*, 12(1), 132–143. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9274-0>
- Meffre, E., y O'Connor, K. C. (2019). Impaired B-cell tolerance checkpoints promote the development of autoimmune diseases and pathogenic autoantibodies. *Immunological Reviews*, 292(1), 90–101. <https://doi.org/10.1111/imr.12821>
- Mohammadi, O., y Kassim, T. A. (2022). *Azathioprine*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Mouthon, L., Kaveri, S. v, Spalter, S. H., Lacroix-Desmazes, S., Lefranc, C., Desai, R., y Kazatchkine, M. D. (1996). Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune-mediated diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 104 Suppl 1, 3–9.
- Negi, V.-S., Elluru, S., Sibénil, S., Graff-Dubois, S., Mouthon, L., Kazatchkine, M. D., Lacroix-Desmazes, S., Bayry, J., y Kaveri, S. v. (2007). Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *Journal of Clinical Immunology*, 27(3), 233–245. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9088-9>
- Nemazee, D. (2017). Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nature Reviews Immunology*, 17(5), 281–294. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.19>
- Nimmerjahn, F., y Ravetch, J. v. (2008). Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annual Review of Immunology*, 26, 513–533. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090232>
- Othy, S., Topçu, S., Saha, C., Kothapalli, P., Lacroix-Desmazes, S., Käsermann, F., Miescher, S., Bayry, J., y Kaveri, S. v. (2014). Sialylation may be dispensable for reciprocal modulation of helper T cells by intravenous immunoglobulin. *European Journal of Immunology*, 44(7), 2059–2063. <https://doi.org/10.1002/eji.201444440>
- Owen, J., Punt, J., y Stranford, S. (2014). *Kuby. Inmunología* (J. de León & M. Bernal, Eds.; 7th ed.). McGraw-Hill Interamericana.
- Palace, J., Leite, M. I., Nairne, A., y Vincent, A. (2010). Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica: increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Archives of Neurology*, 67(8), 1016–1017. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.188>

- Palmezano-Díaz, J. M., Figueroa-pineda, C. L., Rodríguez-amaya, R. M., y Plazas-rey, K. (2018). *Prevalencia y caracterización de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes mayores de 13 años en un hospital de Colombia*. *34(4)*, 522–535.
- Puig, L. (2014). Metotrexato: novedades terapéuticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, *105(6)*, 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.017>
- Ramamoorthy, S., y Cidlowski, J. A. (2016). Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *42(1)*, 15–31, vii. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.08.002>
- Ransom, J. T. (1995). Mechanism of action of mycophenolate mofetil. *Therapeutic Drug Monitoring*, *17(6)*, 681–684. <https://doi.org/10.1097/00007691-199512000-00023>
- Rhen, T., y Cidlowski, J. A. (2005). Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *New England Journal of Medicine*, *353(16)*, 1711–1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050541>
- Rodríguez-Preciado, S. Y., y Barros-Núñez, P. (2016). El estado mutacional de las inmunoglobulinas en pacientes con leucemia linfocítica crónica: significado y pronóstico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, *15(2)*, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.03.005>
- Rommer, P. S., Patejdl, R., y Zettl, U. K. (2012). Monoclonal antibodies in the treatment of neuroimmunological diseases. *Current Pharmaceutical Design*, *18(29)*, 4498–4507. <https://doi.org/10.2174/138161212802502125>
- Rossi, F., y Kazatchkine, M. D. (1989). Anti-idiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *143(12)*, 4104–4109.
- Rossi, F., Sultan, Y., y Kazatchkine, M. D. (1988). Anti-idiotypes against autoantibodies and alloantibodies to VIII:C (anti-haemophilic factor) are present in therapeutic polyspecific normal immunoglobulins. *Clinical and Experimental Immunology*, *74(2)*, 311–316.
- Schwab, I., Biburger, M., Krönke, G., Schett, G., y Nimmerjahn, F. (2012). IVIg-mediated amelioration of ITP in mice is dependent on sialic acid and SIGNR1. *European Journal of Immunology*, *42(4)*, 826–830. <https://doi.org/10.1002/eji.201142260>
- Schwab, I., y Nimmerjahn, F. (2013). Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nature Reviews Immunology*, *13(3)*, 176–189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>

- Schweingruber, N., Reichardt, S. D., Lühder, F., y Reichardt, H. M. (2012). Mechanisms of glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(1), 174–182. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02161.x>
- Senger, K., Hackney, J., Payandeh, J., y Zarrin, A. A. (2015). *Antibody Isotype Switching in Vertebrates* (pp. 295–324). https://doi.org/10.1007/978-3-319-20819-0_13
- Sharief, M. K., Ingram, D. A., Swash, M., y Thompson, E. J. (1999). IV immunoglobulin reduces circulating proinflammatory cytokines in Guillain-Barré syndrome. *Neurology*, 52(9), 1833–1833. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.9.1833>
- Shenin, M., Naik, M., y Derk, C. T. (2008). The use of mycophenolate mofetil for the treatment of systemic sclerosis. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 8(1), 11–14. <https://doi.org/10.2174/187153008783928334>
- Sibénil, S., Elluru, S., Graff-Dubois, S., Negi, V.-S., Delignat, S., Mouthon, L., Lacroix-Desmazes, S., Kazatchkine, M. D., Bayry, J., Bayary, J., y Kaveri, S. v. (2007). Intravenous immunoglobulins in autoimmune and inflammatory diseases: a mechanistic perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1110, 497–506. <https://doi.org/10.1196/annals.1423.052>
- Simon, H. U., y Spath, P. J. (2003). IVIG - mechanisms of action. *Allergy*, 58(7), 543–552. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00239.x>
- Sionov, R. V., Cohen, O., Kfir, S., Zilberman, Y., y Yefenof, E. (2006). Role of mitochondrial glucocorticoid receptor in glucocorticoid-induced apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*, 203(1), 189–201. <https://doi.org/10.1084/jem.20050433>
- Tackenberg, B., Nimmerjahn, F., y Lünemann, J. D. (2010). Mechanisms of IVIG efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Clinical Immunology*, 30 Suppl 1, S65-9. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9398-1>
- Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., y Baccala, R. (2017). The multiple pathways to autoimmunity. *Nature Immunology*, 18(7), 716–724. <https://doi.org/10.1038/ni.3731>
- Tischner, D., y Reichardt, H. M. (2007). Glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1–2), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2007.03.007>
- Tobin, W. O., y Pittock, S. J. (2017). Autoimmune Neurology of the Central Nervous System. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 23(3, Neurology of Systemic Disease), 627–653. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000487>

- Vallat, J.-M., Hahn, A. F., Léger, J.-M., Cros, D. P., Magy, L., Tabaraud, F., Bouche, P., y Preux, P.-M. (2003). Interferon beta-1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology*, 60(8 Suppl 3), S23-8. https://doi.org/10.1212/wnl.60.8_suppl_3.s23
- van Coevorden-Hameete, M. H., de Graaff, E., Titulaer, M. J., Hoogenraad, C. C., y Sillevius Smitt, P. A. E. (2014). Molecular and cellular mechanisms underlying anti-neuronal antibody mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity Reviews*, 13(3), 299–312. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.10.016>
- van den Berg, B., Walgaard, C., Drenthen, J., Fokke, C., Jacobs, B. C., y van Doorn, P. A. (2014). Guillain-Barré syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nature Reviews Neurology*, 10(8), 469–482. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.121>
- Vassilev, T. L., Kazatchkine, M. D., Duong Van Huyen, J. P., Mekrache, M., Bonnin, E., Mani, J. C., Lecroubier, C., Korinth, D., Baruch, D., Schriever, F., y Kaveri, S. v. (1999). Inhibition of cell adhesion by antibodies to Arg-Gly-Asp (RGD) in normal immunoglobulin for therapeutic use (intravenous immunoglobulin, IVIg). *Blood*, 93(11), 3624–3631.
- Vieira, S. M., Pagovich, O. E., y Kriegel, M. A. (2014). Diet, microbiota and autoimmune diseases. *Lupus*, 23(6), 518–526. <https://doi.org/10.1177/0961203313501401>
- Wang, C.-L., Wu, Y.-T., Liu, C.-A., Kuo, H.-C., y Yang, K. D. (2005). Kawasaki Disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24(11), 998–1004. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000183786.70519.fa>
- Wang, L., Wang, F. S., y Gershwin, M. E. (2015a). Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- Wang, L., Wang, F. S., y Gershwin, M. E. (2015b). Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- Wessels, J. A. M., Huizinga, T. W. J., y Guchelaar, H.-J. (2008). Recent insights in the pharmacological actions of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 47(3), 249–255. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem279>
- Winkelmann, A., y K. Zettl, U. (2012). Use of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Immune-Mediated Demyelinating Diseases of the Nervous System. *Current Pharmaceutical Design*, 18(29), 4570–4582. <https://doi.org/10.2174/138161212802502314>

- Yang, S.-H., Gao, C.-Y., Li, L., Chang, C., Leung, P. S. C., Gershwin, M. E., y Lian, Z.-X. (2018). The molecular basis of immune regulation in autoimmunity. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 132(1), 43–67. <https://doi.org/10.1042/CS20171154>
- Yu, K., y Lieber, M. R. (2019). Current insights into the mechanism of mammalian immunoglobulin class switch recombination. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 54(4), 333–351. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1659227>
- Zanatta, E., Cozzi, M., Marson, P., y Cozzi, F. (2019). The role of plasma exchange in the management of autoimmune disorders. *British Journal of Haematology*, 186(2), 207–219. <https://doi.org/10.1111/bjh.15903>
- Zhu, K.-Y., Feferman, T., Maiti, P. K., Souroujon, M. C., y Fuchs, S. (2006). Intravenous immunoglobulin suppresses experimental myasthenia gravis: immunological mechanisms. *Journal of Neuroimmunology*, 176(1–2), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.04.011>
- Zweiman, B. (1989). Theoretical mechanisms by which immunoglobulin therapy might benefit myasthenia gravis. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 53(2 Pt 2), S83-91. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(89\)90073-1](https://doi.org/10.1016/0090-1229(89)90073-1)