



## Crisis miasténica

Fernández JA<sup>1</sup>, Fernández-Valiñas A<sup>1</sup>, Aldrete-Velasco J<sup>2</sup>, Hernández-Salcedo D<sup>1</sup>, Orozco-Paredes J<sup>3</sup>, Lugo-Dimas A<sup>1</sup>

### Resumen

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la función motora. Una crisis miasténica pone en peligro la vida. Esta condición se caracteriza por debilidad severa de los músculos respiratorios y bulbares, por lo que los pacientes requieren soporte respiratorio mecánico. La crisis puede desencadenarse por factores ambientales, infecciosos o por medicamentos. El diagnóstico depende de la evaluación adecuada de la función respiratoria. Los aspectos más importantes en el tratamiento son el soporte ventilatorio, donde la ventilación mecánica no invasiva ha tomado gran relevancia, la inmunoterapia con plasmaféresis o inmunoglobulina y las medidas generales en la unidad de cuidados críticos. Otras opciones, como la timectomía, deberán evaluarse en pacientes resistentes. Algunas complicaciones que pueden sobrevenir en estos pacientes son las infecciones pulmonares, alteraciones hemodinámicas, anemia y la extubación difícil. Con el tratamiento moderno la mortalidad es de 5% y suele atribuirse a arritmias cardíacas o tromboembolia pulmonar.

**Palabras clave:** crisis miasténica, anticuerpos, ventilación mecánica, ventilación mecánica no invasiva, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis, anticolinesterásicos, corticoesteroides, inmunosupresores, timectomía.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):341-354.

## Myasthenic crisis.

Fernández JA<sup>1</sup>, Fernández-Valiñas A<sup>1</sup>, Aldrete-Velasco J<sup>2</sup>, Hernández-Salcedo D<sup>1</sup>, Orozco-Paredes J<sup>3</sup>, Lugo-Dimas A<sup>1</sup>

### Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease which compromises movement. Myasthenic crisis is a life threatening condition. It is characterized by severe weakness of respiratory and bulbar muscles, requiring mechanical respiratory support. Crisis can be triggered by environmental factors, infections or drugs. Diagnosis depends from an adequate evaluation of respiratory function. The most important points in treatment are ventilatory support, where noninvasive mechanical ventilation has taken great relevance, the immunotherapy with plasmapheresis or immunoglobulin, and the general measures in the intensive care unit. Other options such as thymectomy must be evaluated in refractory patients. Some complications that can occur in these patients are pulmonary infections, hemodynamic disturbances, anemia, and difficult weaning. With modern treatment mortality is around 5%, usually attributed to cardiac arrhythmias or pulmonary embolism.

**KEYWORDS:** myasthenic crisis; antibodies; mechanical ventilation; non-invasive ventilation; iv immunoglobulins; plasmapheresis; cholinesterase inhibitors; corticosteroids; immunosuppressive agents; thymectomy

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Investigador clínico y editor en Paracelsus, SA de CV.

<sup>3</sup> Servicio de Neurología Clínica, Hospital General de México, Ciudad de México.

Recibido: 9 de diciembre 2015

Aceptado: abril 2016

### Correspondencia

Dr. Jorge Aldrete Velasco  
doctoraldrerej@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D y col. Crisis miasténica. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):341-354.

## ANTECEDENTES

El primer caso de miastenia grave se describió clínicamente en 1672. En 1960 se aceptó la hipótesis de John Simpson de una causa autoinmunitaria de la enfermedad y, en consecuencia, el tratamiento inmunosupresor se ha desarrollado con el paso del tiempo. La enfermedad era sumamente incapacitante e incluso mortal; el primer tratamiento que demostró mejorar el curso de esta enfermedad se debe a Mary Walker, que en 1934 observó que las inyecciones con neostigmina o fisostigmina disminuían los síntomas de los pacientes.<sup>1</sup>

En la actualidad, la miastenia grave se define como una enfermedad autoinmunitaria que afecta la función motora. Se manifiesta como debilidad muscular fluctuante y variable. Los síntomas se deben a la ineffectividad de la acetilcolina en la unión neuromuscular por la existencia de anticuerpos contra el receptor de este neurotransmisor, que disminuyen la disponibilidad de receptores postsinápticos en la placa motora del músculo esquelético o, bien, por la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra otros componentes postsinápticos de la fibra muscular, como los de la cinasa específica de músculo (MuSK).<sup>2</sup>

La definición de crisis miasténica requiere que el daño de los músculos de la respiración exija la necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, ya sea como medida de soporte respiratorio o para protección de la vía aérea, porque la debilidad de los músculos del tórax y la paresia de las fibras musculares que componen la orofaringe pueden afectar la ventilación y generar incapacidad en el manejo de secreciones.<sup>3</sup>

La miastenia grave es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia van en aumento en todo el mundo. Esta enfermedad afecta generalmente a personas jóvenes, aunque cada vez

es más común observarla en ancianos. Una buena cantidad de quienes padecen la enfermedad tendrán crisis miasténica en al menos una ocasión, que siempre es una urgencia neurológica. A pesar de ello, existen pocas revisiones científicas que integren el manejo moderno de esta condición clínica, en las que la ventilación mecánica no invasiva, la terapia respiratoria, la administración de inmunoglobulina o la inmuoabsorción y la timectomía han tomado gran protagonismo. Por este motivo, los autores consideramos de gran relevancia la revisión detallada de este tema.

## Datos epidemiológicos

Aunque no existen datos epidemiológicos nacionales, se estima que la incidencia global de miastenia grave es de 9 a 21 casos por millón de habitantes. Debido a la disminución en la mortalidad, su prevalencia es cada vez mayor. La enfermedad afecta predominantemente a mujeres entre 20 y 40 años de edad. En hombres muestra un pico bimodal, entre la tercera y sexta décadas de la vida. Se ha observado aumento del número de casos en los ancianos. La mayor parte de éstos son seropositivos y carecen de timoma.<sup>4</sup>

Alrededor de 8 a 27% de los pacientes con miastenia grave experimentarán una crisis miasténica durante la vida. Suele manifestarse durante los dos primeros años de diagnóstico. Tiene mayor gravedad en pacientes con debilidad en los músculos de la orofaringe y cuando se asocia con timoma.<sup>3</sup> Se han establecido características demográficas de acuerdo con la edad en la que aparece la crisis miasténica. Ésta tiene proporción 2:1 en favor del sexo femenino cuando se manifiesta antes de los 50 años de edad, pero la proporción se iguala cuando sobreviene después de la sexta década de la vida. Asimismo, el paciente diagnosticado con miastenia grave después de los 50 años tiene riesgo mayor de

50% de tener un evento de crisis durante la vida, comparado con sólo 15-20% de posibilidad cuando el diagnóstico se establece en edad temprana.<sup>5</sup>

### Causa de la crisis

Los factores que pueden desencadenar una crisis miasténica se dividen en tres grupos, como se muestra en el Cuadro 1. Todo fármaco que cumpla con el perfil de riesgo debe suspenderse. Aunque la administración de esteroides consti-

tuye un tratamiento habitual en el paciente con miastenia grave, éstos pueden favorecer una crisis al iniciarse. La edad avanzada, un puntaje bajo en la escala cuantitativa de severidad de la miastenia grave y el predominio de síntomas bulbares constituyen factores de riesgo al iniciar tratamiento con esteroides. El inicio del tratamiento con estos fármacos debe ser en el medio hospitalario.<sup>6</sup>

La mayoría de los autores atribuye la aparición de crisis miasténica a las infecciones como principal desencadenante y Thomas y su grupo<sup>7</sup> y Cohen y Younger,<sup>8</sup> que realizaron las series de casos más representativas de esta urgencia neurológica, coinciden en mencionar la existencia de neumonía bacteriana como principal detonante de crisis miasténica.

### Manifestación clínica

El paciente con miastenia grave suele tener antecedente de debilidad, fatiga muscular y cierto grado de afectación bulbar, caracterizado por disfagia, alteraciones de la deglución, voz nasal y debilidad de los músculos de la lengua. El deterioro de la función bulbar precede al daño de los músculos respiratorios y el desarrollo de crisis miasténica sigue una disposición cefálo-caudal.<sup>9</sup>

El empeoramiento de los síntomas bulbares en el paciente miasténico produce acumulación de secreciones en la orofaringe y tos inefectiva, lo que eleva el riesgo de microaspiración y atelectasia. El daño de los músculos ventilatorios, sobre todo en el paciente con anticuerpos positivos contra acetilcolina, suele iniciar en los músculos intercostales y accesorios, para después afectar la movilidad diafragmática. El uso de los músculos auxiliares de la respiración, así como la ansiedad, taquipnea y taquicardia, son datos patognomónicos de dificultad respiratoria. La incapacidad de los músculos de la ventilación para mantener un adecuado volumen tidal produce

**Cuadro 1.** Causas de la crisis miasténica

| Causas ambientales             | Infecciones                                | Medicamentos                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Estresores ambientales         | Sepsis de cualquier origen                 | <b>Antibióticos</b>                                       |
| Ajuste de medicamentos         | Infección respiratoria alta                | Aminoglucósidos                                           |
| Cambios bruscos de temperatura | Meningitis y encefalitis                   | Carbapenémicos                                            |
| Cirugía                        | Neumonía                                   | Cefalosporinas                                            |
| Dolor                          | Neumonitis por aspiración                  | Lincomicinas                                              |
| Embarazo                       | Gastroenteritis                            | Macrólidos                                                |
| Estrés psicológico             | Infección por <i>Clostridium difficile</i> | Quinolonas                                                |
| Insomnio                       | Infección de vías urinarias                | Penicilinas                                               |
|                                |                                            | <b>Bloqueantes neuromusculares</b>                        |
|                                |                                            | Succinilcolina                                            |
|                                |                                            | Vecuronio                                                 |
|                                |                                            | <b>Fármacos cardiovasculares</b>                          |
|                                |                                            | Betabloqueadores                                          |
|                                |                                            | Calcioantagonistas                                        |
|                                |                                            | Estatinas                                                 |
|                                |                                            | Procainamida                                              |
|                                |                                            | <b>Fármacos con acción en el sistema nervioso central</b> |
|                                |                                            | Fenitoína                                                 |
|                                |                                            | <b>Fármacos prescritos en psiquiatría</b>                 |
|                                |                                            | Antipsicóticos                                            |
|                                |                                            | Litio                                                     |
|                                |                                            | <b>Inmunosupresores</b>                                   |
|                                |                                            | Cloroquina                                                |
|                                |                                            | Esteroides                                                |
|                                |                                            | Penicilamina                                              |
|                                |                                            | <b>Otros fármacos</b>                                     |
|                                |                                            | Acetazolamida                                             |
|                                |                                            | Interferón alfa                                           |
|                                |                                            | Medios de contraste yodados                               |

decremento de la capacidad residual funcional, lo que genera atelectasia y conduce a un círculo vicioso que incrementa el trabajo respiratorio, exacerba la debilidad muscular y culmina en la alteración de la relación ventilación-perfusión, causando hipoxia e hipercapnia. El proceso de daño en la mecánica de la respiración puede llevar días o algunas horas.<sup>10</sup>

#### **Determinación de anticuerpos y su asociación con el cuadro clínico**

El paciente con miastenia grave de aparición temprana (antes de los 40 años de edad) y con anticuerpos positivos contra acetilcolina, suele ser de sexo femenino, tener otros autoanticuerpos (generalmente antitiroideos) y contar con serología negativa para anticuerpos tipo MuSK. El curso clínico de la crisis miasténica en estos pacientes suele ser el más característico, con aparición durante los primeros dos años posterior al diagnóstico y con disposición céfalo-caudal. Este comportamiento es también el esperado en el paciente seronegativo. La existencia de anticuerpos contra titina y rianodina es más frecuente en el paciente con miastenia grave de aparición tardía, de sexo masculino, con anticuerpos positivos contra acetilcolina. La reactividad a los anticuerpos contra rianodina se asocia con enfermedad severa, generalizada, con daño de la musculatura orofaríngea y crisis recurrentes.<sup>10</sup>

El paciente positivo a los anticuerpos tipo MuSK suele tener un curso clínico complejo, con marcados síntomas bulbares, debilidad importante de los músculos de la respiración y atrofia muscular. La dificultad respiratoria aguda evoluciona rápidamente en estos pacientes. Estos individuos pueden tener otras características clínicas, como menores síntomas oculares, alteraciones de la sensibilidad y resistencia al tratamiento convencional; suelen ser mujeres y menores de 40 años de edad.<sup>10</sup>

#### **Estudios de diagnóstico**

##### ***Electromiografía de fibra única***

Es la prueba más sensible para detectar trastornos de la unión neuromuscular. Identifica potenciales de acción provenientes de fibras musculares individuales. Cuando se registran potenciales de acción provocados mediante la estimulación de un nervio mediante la electromiografía de fibra única, la latencia del estímulo a la respuesta es variable. Esta variación es conocida como *jitter* neuromuscular (JNM). El *jitter* estará incrementado en casos en los que la razón entre el umbral del potencial de acción y el potencial de la placa motora terminal sean mayores a lo normal. Cuando las alteraciones son pronunciadas, los impulsos a fibras musculares individuales se ausentan intermitentemente, lo que se refleja como bloqueo neuromuscular. Un estudio se considera anormal si más de 10% de los pares de placas motoras finales tienen *jitter* incrementado o bloqueo neuromuscular. En el paciente con miastenia grave generalizada, el *jitter* neuromuscular del músculo extensor digital común siempre será anormal.<sup>11</sup>

##### ***Electromiografía mediante estimulación nerviosa repetida***

La estimulación nerviosa repetida de un nervio motor con registro posterior de la respuesta en el músculo es una prueba objetiva de la transmisión de la unión neuromuscular. En trastornos postsinápticos, como la miastenia grave, la amplitud y el área de respuesta inicial son normales, con decremento gradual al continuar la estimulación, al existir bloqueo sináptico de los receptores de acetilcolina. La disminución se acentúa aún más con frecuencias de tres a cinco estímulos por segundo y si se acompaña de ejercicio repetido. En los trastornos presinápticos, como el síndrome de Lambert-Eaton, se observa el fenómeno contrario, porque la respuesta al estímulo apli-



cado al nervio motor produce un potencial de amplitud muy reducido que se incrementa con la estimulación.<sup>11</sup>

#### *Prueba del hielo*

Consiste en colocar un cubo de hielo sobre los ojos cerrados del paciente durante un minuto y observar la resolución de la ptosis palpebral al pedir al enfermo que abra los ojos. El efecto de la prueba persiste algunos minutos. El enfriamiento mejora la transmisión neuromuscular muscarínica, inhibiendo la actividad de la acetilcolinesterasa. La prueba tiene 80% de sensibilidad para el diagnóstico de miastenia grave.<sup>12</sup>

#### *Prueba de tensilón*

El cloruro de edrofonio (tensilón) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de rápido inicio de acción y de corta duración. Mejora momentáneamente la fuerza muscular en el paciente miasténico. Para realizar la prueba suelen administrarse hasta 10 mg por vía intravenosa, aunque esta dosis puede administrarse de 2 en 2 mg, esperando un minuto entre cada administración para valorar una respuesta positiva. Si ésta se produce, se confirma el diagnóstico y el examen se da por terminado. La sensibilidad de esta prueba es cercana a 95% en el individuo con enfermedad generalizada. Los efectos secundarios más frecuentes tras la aplicación de este fármaco son diaforesis, lagrimeo, sialorrea, náusea y diarrea. Debido a que puede ocurrir bradicardia debe contarse con atropina durante la realización de la prueba.<sup>13</sup>

#### *Otros estudios*

En todo paciente diagnosticado con miastenia grave debe descartarse un timoma realizando una tomografía computada de tórax sin contraste después de estabilizar al enfermo. La resonancia magnética no incrementa la sensi-

bilidad diagnóstica. Es conocida la asociación entre miastenia grave y otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente la tiroiditis de Hashimoto. Por esta razón es recomendable la evaluación tiroidea. La búsqueda de otras enfermedades autoinmunitarias deberá realizarse en el paciente con datos clínicos sugerentes de alguna enfermedad en particular.<sup>13</sup>

#### **Reconocimiento de la insuficiencia respiratoria en el paciente con crisis miasténica**

El paciente miasténico en posibilidad de crisis amerita la valoración integral de la función respiratoria. El paciente manifestará empeoramiento de las funciones bulbares, con dificultad para la deglución, voz nasal y tos inefectiva. Suele observarse ortopnea, taquipnea, respiraciones superficiales y taquicardia. Es común que el enfermo fracase al intentar contar del 1 al 20 en un solo esfuerzo respiratorio. La existencia de disociación tóraco-abdominal y el uso de los músculos accesorios de la respiración son predictores de insuficiencia respiratoria inminente.<sup>3</sup> Las indicaciones absolutas de intubación orotraqueal son el paro cardíaco o respiratorio, deterioro del estado de alerta, inestabilidad hemodinámica e incapacidad severa en el manejo de secreciones.<sup>10</sup>

La evaluación funcional respiratoria incluye la medición espirométrica de la capacidad vital forzada (CVF), la determinación de la presión inspiratoria máxima (PIM) y de la presión espiratoria máxima (PEM). Una capacidad vital forzada menor de 25 mL/kg es señal de deterioro. La intubación electiva es imprescindible cuando la CVF cae por debajo de 15 mL/kg.<sup>3</sup> La presión inspiratoria máxima normal es  $\geq 70$  cm H<sub>2</sub>O. Un valor inferior de  $\geq 20$  cm H<sub>2</sub>O indica debilidad crítica del diafragma. La presión espiratoria máxima en individuos sanos suele ser superior a 100 cm H<sub>2</sub>O. Un valor menor de 40 cm H<sub>2</sub>O indica afección severa de los músculos

espiratorios, lo que se manifiesta como una profunda incapacidad para toser eficazmente. Una importante limitación en la elaboración de estas pruebas recae en la necesidad de que el paciente pueda cerrar la boca adecuadamente y realizar un buen esfuerzo respiratorio, lo que puede ser difícil de realizar en el paciente en crisis.<sup>10</sup>

La gasometría arterial es importante. La hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) ocurre tardíamente en la insuficiencia respiratoria de origen neuromuscular, pero la existencia de hipercapnia demuestra descompensación respiratoria grave. Cuando la  $\text{PaCO}_2$  es mayor de 50 mmHg la fatiga muscular es inminente, la falla de la ventilación mecánica no invasiva es muy posible y la intubación orotraqueal suele ser el paso a seguir.<sup>3</sup>

### Diagnóstico diferencial

En el paciente con miastenia grave previamente conocida que evoluciona hacia la insuficiencia respiratoria, el diagnóstico de crisis miasténica puede resultar evidente; sin embargo, esta situación de urgencia corresponde a la forma de inicio de la enfermedad incluso en 15% de los casos.<sup>10</sup> La insuficiencia respiratoria aguda ocasionada por debilidad de los músculos respiratorios puede sobrevenir en miopatías, enfermedades neuromusculares, polirradiculoneuropatías y enfermedades de motoneurona. El diagnóstico de crisis miasténica podrá diferenciarse después de una buena exploración clínica y neurológica. Casi cualquier miopatía (por ejemplo, paresia de extremidades predominantemente de tipo proximal y sin debilidad palpebral) cursará con dolor muscular.<sup>14</sup> El síndrome de Guillain-Barre, una polirradiculoneuropatía, generalmente se inicia de manera distal a proximal (contrario a lo que sucede en la miastenia grave que se manifiesta de forma céfalo-caudal), suele no cursar con ptosis palpebral y se asocia con disautonomías y pérdida del control de esfínteres.<sup>15</sup> Las enfermedades de

motoneurona (como la esclerosis lateral amiotrófica) generalmente tienen un inicio menos agudo y más progresivo, inicialmente cursan sin alteraciones oculares y a la exploración física es característico encontrar fasciculaciones y signo de Babinsky. El síndrome de Lambert-Eaton, otra enfermedad de la unión neuromuscular, es un trastorno de carácter presináptico que puede diferenciarse clínicamente de la miastenia grave porque el paciente refiere mejorar con el ejercicio y con el transcurso del día.<sup>10</sup> El paciente en tratamiento con dosis elevadas de piridostigmina o rivarostigmina puede tener una crisis colinérgica, por lo que es importante saber reconocer las características clínicas de la toxicidad por estos fármacos. El enfermo puede manifestar un cuadro de dificultad respiratoria similar al de la crisis miasténica, pero destacará la ausencia de ptosis palpebral y la presencia de otros datos clínicos, como pupilas mióticas, fasciculaciones musculares, sialorrea, bradicardia, diarrea e incontinencia urinaria.<sup>5</sup>

### Clasificación de la crisis miasténica

La clasificación de Osserman y el puntaje de la Fundación Americana de Miastenia Gravis son escalas que categorizan la severidad clínica del paciente. Ninguna se diseñó para evaluar el comportamiento de la enfermedad en un periodo corto, por lo que son poco sensibles en la detección de cambios sutiles en la evolución del paciente. La escala cuantitativa de severidad de la miastenia grave califica la función ocular, bulbar, respiratoria y de las extremidades en un intervalo global que va de 0 hasta 39 puntos. Una variación a la baja de 3.5 unidades en la valoración clínica de esta clasificación representa mejoría. Algunos inconvenientes de esta escala son la necesidad de instrumentación especial para su aplicación (dinamómetro, espirómetro), el hecho de que requiere 25 a 30 minutos para su realización y no haber sido diseñada para evaluar al paciente en crisis.<sup>16</sup> La escala compuesta

de miastenia grave que se muestra en el Cuadro 2 evalúa dinámicamente la evolución clínica del paciente con esta enfermedad neuromuscular. Toma menos de cinco minutos en elaborarse y puede obtenerse un puntaje cuantitativo en 10 segundos. Una caída igual o mayor a tres puntos en la evaluación seriada de esta escala indica mejoría en la evolución del paciente. También tiene la limitante de no haberse elaborado para valorar el progreso del paciente en crisis y su papel en el seguimiento del paciente en condición crítica no se ha evaluado en ningún ensayo clínico.<sup>17</sup>

### Tratamiento del paciente en crisis

Debe efectuarse en la unidad de cuidados intensivos. Los objetivos del tratamiento son: 1) modular el desequilibrio del sistema inmunológico,<sup>18</sup> 2) prevenir y tratar las complicaciones asociadas (infecciones, intubación prolongada, tromboembolismo pulmonar, desnutrición, arritmias) y 3) limitar las secuelas que puedan ocurrir como parte del episodio de crisis y de sus complicaciones.<sup>3</sup> El éxito en el manejo del paciente dependerá del adecuado seguimiento de un protocolo de atención.

**Cuadro 2.** Escala compuesta de miastenia grave

| Dato                                                                  |                  | Puntuación                                                        |                                                            |                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Ptosis; incapacidad de fijar la mirada                                | >45 segundos = 0 | 11-45 segundos = 1                                                | 1-10 segundos = 2                                          | Inmediata = 3                                             |
| Visión doble al lateralizar la mirada hacia la derecha o la izquierda | >45 segundos = 0 | 11-45 segundos = 1                                                | 1-10 segundos = 2                                          | Inmediata = 3                                             |
| Capacidad de cerrar los ojos                                          | Normal = 0       | Debilidad leve; puede mantener los ojos cerrados con esfuerzo = 0 | Debilidad moderada; se le abren los ojos con facilidad = 1 | Debilidad severa: no puede mantener los ojos cerrados = 2 |
| Habla                                                                 | Normal = 0       | Voz nasal intermitente = 2                                        | Voz nasal frecuente, pero se entiende lo que dice = 4      | Difícil entender lo que dice = 6                          |
| Masticación                                                           | Normal = 0       | Fatiga con sólidos = 2                                            | Fatiga con líquidos = 4                                    | Requiere alimentarse por sonda enteral = 6                |
| Deglución                                                             | Normal = 0       | Rara dificultad para la deglución = 2                             | Frecuente dificultad para la deglución = 4                 | Requiere sonda enteral = 6                                |
| Respiración                                                           | Normal = 0       | Falta de aliento con el esfuerzo = 2                              | Falta de aliento en reposo = 4                             | Dependiente de ventilación mecánica = 9                   |
| Flexión y extensión del cuello                                        | Normal = 0       | Debilidad leve = 1                                                | Debilidad moderada (conservada menos de 50 $\pm$ 15%) = 3. | Debilidad severa = 4                                      |
| Abducción de los hombros                                              | Normal = 0       | Debilidad leve = 1                                                | Debilidad moderada (conservada menos de 50 $\pm$ 15%) = 4  | Debilidad severa = 5                                      |
| Flexión de la cadera                                                  | Normal = 0       | Debilidad leve = 1                                                | Debilidad moderada (conservada menos de 50 $\pm$ 15%) = 4  | Debilidad severa = 5                                      |

### Cuidados generales

Un mal manejo del estado nutricional se asocia con mayor morbilidad y mortalidad.<sup>19</sup> Debe iniciarse la nutrición durante las primeras 24 a 48 horas si el paciente está hemodinámicamente estable. Suelen administrarse 25 a 30 kcal/kg/día. En enfermos con insuficiencia respiratoria está indicada una ingestión proteica de 1 a 1.8 g/kg/día y la indicación de fórmulas con bajo contenido de carbohidratos tiene menor nivel de evidencia. Se recomienda una dieta enriquecida en ácidos grasos omega 3 y antioxidantes.<sup>20</sup> La ventilación mecánica o la debilidad bulbar de estos pacientes que imposibilita la deglución es indicación para colocar una sonda de alimentación enteral. La motilidad gastrointestinal está alterada en 50% de los pacientes críticos, lo que incrementa el riesgo de broncoaspiración. A pesar de las dificultades técnicas relacionadas con la colocación de una sonda de alimentación pospilórica, ésta debe indicarse si no se logra el adecuado vaciamiento gástrico con la administración de procinéticos.<sup>21</sup>

De ser el paso a seguir en el manejo del paciente, la secuencia rápida de intubación debe realizarse convencionalmente, cumpliendo con las fases de preoxigenación, premedicación e inducción. Aunque la laringoscopia puede realizarse excluyendo la administración de bloqueante neuromuscular, el rocuronio es un fármaco que por su rápido inicio de acción, vida media corta y por contar con un agente que revierte su efecto como el sugammadex, puede administrarse con seguridad.<sup>22</sup> Es importante el monitoreo de la sedación, la analgesia y la prevención del delirio. La elección del medicamento para mantener la sedación deberá individualizarse a las circunstancias de cada paciente; sin embargo, se sugiere administrar un fármaco que no produzca depresión respiratoria.<sup>23</sup> El dolor por sí mismo puede agravar la crisis miasténica, por lo que debe controlarse rápidamente. Se sugiere administrar dosis pequeñas de opioides de acción corta. Los

antiinflamatorios no esteroides son otra opción en estos pacientes.<sup>22</sup>

Mantener la posición *semifowler* reduce la posibilidad de broncoaspiración. Los aseos bucales con clorhexidina previenen infecciones pulmonares.<sup>24</sup> Deben establecerse medidas mecánicas de trombopprofilaxis y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Es fundamental mantener el adecuado equilibrio hídrico, evitando la sobrecarga y la hipotensión.<sup>25</sup> La anemia incrementa la debilidad muscular y favorece la hipoxemia. Se sugiere trasfundir si el hematócrito está debajo de 30%.<sup>26</sup> Es importante la protección farmacológica de la mucosa gástrica. El paciente en crisis miasténica puede tener arritmias letales, por lo que debe mantenerse monitoreado. Es obligatoria la medición continua de electrolitos y la reposición de potasio, magnesio y fósforo, según corresponda. El control de la presión arterial debe realizarse evitando la administración de betabloqueadores y calcioantagonistas, porque agravan la crisis miasténica. La función renal deberá vigilarse estrechamente. Se sugiere vigilancia de la glucemia cada cuatro a seis horas, manteniendo cifras entre 100 y 150 mg/dL. De no lograrse esta meta, es mejor iniciar infusión de insulina, pero debe tomarse en cuenta el riesgo de hipoglucemia.<sup>27</sup> Cualquier infección debe tratarse inmediatamente. Además de la infección pulmonar, es frecuente la infección de las vías urinarias y la sepsis asociada con dispositivos intravasculares.

### Soporte ventilatorio

*Ventilación mecánica no invasiva.* Resulta una opción valiosa en el manejo del enfermo. Los equipos de BiPAP dan grados ajustables de presión positiva continua. La presión positiva inspiratoria (IPAP) reduce el trabajo respiratorio, mientras la presión positiva al final de la espiración (EPAP) previene el colapso de la vía aérea al concluir el ciclo respiratorio y disminuir el riesgo de atelectasia. La taquipnea, disociación tóraco-



abdominal y el uso de los músculos accesorios de la respiración son indicación para iniciar la terapia con BiPAP y el beneficio es mayor si se utiliza antes de alcanzar una  $p\text{CO}_2 > 45$  mmHg. Su uso como primera medida de soporte ventilatorio disminuye los días de dependencia de apoyo respiratorio mecánico y la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos.<sup>28</sup> La respuesta del paciente será mejor si el enfermo tiene menos comorbilidades y el grado de compensación renal de la insuficiencia respiratoria es menor. Un puntaje debajo de 6 en la escala de APACHE II y la concentración de bicarbonato sérico menor de 30 mEq/L son predictores del éxito del tratamiento. Un mal manejo de secreciones puede llevar al fracaso de la ventilación mecánica no invasiva.<sup>29</sup> El retiro de este modo ventilatorio dependerá principalmente de la evaluación clínica. A pesar del empleo cada vez mayor de la ventilación mecánica no invasiva en el paciente con crisis miasténica, en la mayor parte de las guías clínicas de apoyo ventilatorio no invasivo no se ha establecido algún grado de recomendación bien definido que sustente el uso de este recurso terapéutico.<sup>30</sup>

*Ventilación mecánica invasiva.* Una vez iniciada ésta, suele preferirse un modo asistido-controlado con volumen tidal bajo (entre 6 y 8 mL/kg), frecuencia respiratoria entre 12 y 16 por minuto y PEEP de 5 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>10</sup> Algunos autores recomiendan iniciar con sedación mínima y ventilación sincronizada intermitente mandatoria (SIMV), volúmenes tidales de 8 a 10 mL/kg y presión soporte de 8 a 15 cm  $\text{H}_2\text{O}$ , para disminuir el riesgo de atelectasias. La  $\text{FiO}_2$  deberá ajustarse para mantener una saturación de oxígeno ( $\text{SO}_2$ ) mayor a 92% y debe mantenerse una presión pico debajo de 45 cm  $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>26</sup> El grado de soporte que requerirá el paciente debe individualizarse y ajustarse con la gasometría arterial.

La terapia respiratoria intensiva disminuye las complicaciones respiratorias. La fisioterapia

pulmonar (FP) facilita la eliminación de secreciones bronquiales, alcanzando mejor ventilación de áreas colapsadas del pulmón. La succión de secreciones traqueales debe realizarse después de preoxigenar a 100% y su duración no debe ser mayor de 10 segundos. Los cambios frecuentes de posición permiten la ventilación y perfusión de diferentes áreas del parénquima pulmonar. Si la atelectasia es severa debe realizarse fibrobroncoscopia. La administración de broncodilatadores es útil para combatir el broncoespasmo.<sup>31</sup> Si se sospecha neumonía asociada con la ventilación mecánica deberá iniciarse tratamiento de manera oportuna. En ocasiones puede ser difícil establecer diagnóstico diferencial entre neumonía asociada con la ventilación mecánica y atelectasia. Para ello deberá realizarse un abordaje que incluya la valoración clínica, el uso de escalas como el *Clinical pulmonary infection score* (CPIS) o el *Lung injury score* (LIS), la toma de cultivos de secreción bronquial, la medición de marcadores inflamatorios y el apoyo del radiólogo en la valoración de estudios de imagen.<sup>32</sup> Debe evitarse el tratamiento con aminoglucósidos y quinolonas.

La extubación deberá intentarse una vez estabilizado el desequilibrio inmunológico de la enfermedad, lo que puede valorarse mediante las escalas clínicas comentadas. El paciente deberá encontrarse estable, despierto, con capacidad para toser y con buena oxigenación. Los predictores de extubación difícil son edad mayor de 50 años, capacidad vital forzada menor a 25 mL/kg al sexto día, bicarbonato sérico mayor a 30 mEq/L y complicaciones pulmonares. Si se prolonga la ventilación mecánica, es recomendable realizar traqueostomía temprana. La falla en la extubación se asocia con ventilación mecánica prolongada y mayor estancia en cuidados intensivos.<sup>33</sup> Una vez tomada la decisión de extubar, el paciente deberá someterse a un modo espontáneo de ventilación previo a la prueba de pieza en T. Si se observan datos de dificultad respiratoria,

deberá reinstituirse el modo ventilatorio previo en que se encontraba el enfermo. La extubación exitosa es más probable si la presión inspiratoria máxima es  $\geq 20$  cm H<sub>2</sub>O, la oxigenación es normal con una FiO<sub>2</sub> menor a 40%, si no existe hipercapnia y la presión soporte es menor de 5 cm H<sub>2</sub>O. La recaída suele manifestarse durante las primeras 72 horas de retiro de la ventilación mecánica invasiva y puede solventarse mediante el uso de ventilación mecánica no invasiva.<sup>34</sup> Es importante que una vez extubado, el paciente continúe con la terapia respiratoria, se le otorgue un inspirómetro incentivo para favorecer la rehabilitación pulmonar y persista la valoración clínica frecuente (Cuadro 3).<sup>31</sup>

#### Inducción rápida de la remisión. Inmunoglobulina, plasmaféresis e inmuoabsorción

La inmunoglobulina G intravenosa (IgGIV) produce una rápida mejoría en la evolución del paciente. La unión de IgGIV con fragmentos potencialmente dañinos del complemento limita el daño tisular y disminuye la inflamación.<sup>35</sup> También inhibe anticuerpos y modula la respuesta inmunitaria. La dosis habitual es de 0.4

g/kg durante cinco días o 2 g/kg divididos en dos a cuatro días.<sup>36</sup> La respuesta clínica ocurre en 70% de los casos, se observa desde el segundo día de tratamiento y persiste durante dos meses. Los efectos adversos frecuentes son cefalea, escalofríos, mialgias y dolor torácico. Si éstos se manifiestan, la velocidad de infusión debe disminuirse. Los efectos secundarios severos e infrecuentes son meningitis aséptica, lesión renal aguda, arritmias y eventos tromboembólicos. Puede ocurrir una reacción anafiláctica en pacientes con déficit de inmunoglobulina A.<sup>18</sup>

La plasmaféresis remueve el plasma del paciente que contiene autoanticuerpos circulantes y mediadores inflamatorios, reemplazándolo por albúmina o plasma previamente congelado. Puede realizarse por centrifugación o filtración transmembrana.<sup>37,38</sup> Suelen administrarse cinco recambios (3 a 4 litros por recambio) durante un régimen alternativo de 10 días. La respuesta clínica se observa antes de 48 horas y se mantiene durante unas semanas.<sup>38</sup> Hasta 70% de los pacientes responde favorablemente y los individuos con anticuerpos tipo MuSK muestran muy buena evolución.<sup>39</sup> Debido a que el procedimiento se realiza mediante un acceso venoso central, las complicaciones se relacionan con el mismo (infección, neumotórax, trombosis) o se asocian con las grandes cantidades de volumen intercambiadas durante el tratamiento (hipotensión, desequilibrio hidroelectrolítico, sobrecarga de volumen). No es de elección en pacientes hemodinámicamente inestables.<sup>38</sup> La inmuoabsorción es una técnica muy similar a la plasmaféresis, con la cualidad de ser antígeno-específica, lo que permite el retorno al plasma sanguíneo de componentes no patogénicos. Además, no requiere sustituyente del plasma, lo que la hace más tolerable.<sup>40</sup>

Una serie retrospectiva de casos de pacientes con crisis miasténica mostró que los enfermos ventilados mecánicamente que recibieron plas-

**Cuadro 3.** Predictores de éxito o fracaso de la terapia con ventilación mecánica no invasiva y predictores de éxito en la extubación o de extubación difícil

| Ventilación mecánica no invasiva          | Ventilación mecánica invasiva                  |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Predictores de éxito terapéutico</b>   | <b>Predictores de éxito en la extubación</b>   |
| Inicio temprano                           | SO <sub>2</sub> >92% con FiO <sub>2</sub> <40% |
| pCO <sub>2</sub> <45 mmHg                 | Ausencia de hipercapnia                        |
| HCO <sub>3</sub> <30 mEq/L                | PIM $\geq 20$ cmH <sub>2</sub> O               |
| APACHE II <6                              | Presión soporte <5cmH <sub>2</sub> O           |
| Buen manejo de secreciones                |                                                |
| <b>Predictores de fracaso terapéutico</b> | <b>Predictores de extubación difícil</b>       |
| Inicio tardío                             | Edad >50 años                                  |
| pCO <sub>2</sub> >50 mmHg                 | CVF <25 mL/kg al sexto día                     |
| HCO <sub>3</sub> >30 mEq/L                | HCO <sub>3</sub> >30 mEq/L                     |
| Amplias comorbilidades                    | Complicaciones pulmonares                      |
| Mal manejo de secreciones                 |                                                |



maféresis durante dos semanas fueron extubados con más frecuencia que los que habían sido tratados con inmunoglobulina. El estudio no pudo determinar si la plasmaféresis era más efectiva o únicamente actuaba más rápido.<sup>41</sup> En general, ambos tratamientos son igualmente benéficos.<sup>42</sup> Aunque la plasmaféresis actúa de manera más temprana en el paciente crítico, la inmunoglobulina intravenosa es más fácil de administrar, no requiere equipo especial y aunque el fármaco es caro, se asocia con menores complicaciones y costos hospitalarios.<sup>43,44</sup> En caso de no haber una buena respuesta con plasmaféresis, puede reemplazarse con inmunoglobulina. Si no hay respuesta con inmunoglobulina, puede realizarse plasmaféresis. Si la respuesta es parcial con inmunoglobulina, deberá valorarse el uso de plasmaféresis, pues este tratamiento removerá la inmunoglobulina circulante y aminorará los beneficios alcanzados.<sup>10</sup>

Un estudio con distribución al azar y controlado, realizado en 19 pacientes con crisis miasténica, comparó la inmuoabsorción con la plasmaféresis. Los sujetos, divididos en dos grupos, recibieron tres a cinco sesiones de un tratamiento u otro durante un periodo de siete días, removiéndose una dosis baja de plasma, calculada en 20 a 25 mL/kg. Todos los enfermos tuvieron mejoría muy similar en la evaluación clínica, por lo que se concluye la no inferioridad de la inmuoabsorción en relación con la plasmaféresis.<sup>45</sup>

### Suspensión de anticolinesterásicos

Los anticolinesterásicos deben suspenderse durante el periodo en que el enfermo se encuentre inestable. Estos fármacos pueden incrementar las complicaciones pulmonares y desencadenar arritmias. El umbral de la toxicidad colinérgica es menor cuando estos fármacos se administran vía intravenosa, por lo que es frecuente no administrarlos durante la etapa más aguda de la

enfermedad.<sup>46</sup> Aunque no existe consenso acerca de cuándo reiniciarlos, es posible que un buen momento sea cuando el paciente retome la vía oral. Otra conducta es suspenderlos durante 72 horas, reiniciándolos posteriormente mediante sonda de alimentación.<sup>47</sup>

### Corticoesteroides

No forman parte del tratamiento de primera línea en el paciente en crisis. Administrados por vía intravenosa pueden agravar la debilidad, producir miopatía, favorecer infecciones y descontrol glucémico.<sup>48</sup> Si el enfermo responde al tratamiento con inmunoglobulina o plasmaféresis, puede iniciarse prednisona como parte del tratamiento de mantenimiento hasta retomar la vía oral. Si el paciente persiste bajo ventilación mecánica después de dos semanas de tratamiento, debe considerarse la administración de esteroides por sonda enteral a dosis de 1 mg/kg/día.<sup>3</sup> El enfermo que ya recibía tratamiento esteroideo crónico debe continuarlo y nunca suspenderlo de manera abrupta.

### Inmunosupresores

Los más prescritos en el paciente con miastenia grave son azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ciclosporina y tacrolimus;<sup>49</sup> además se incorpora el tratamiento con anticuerpos monoclonales, como belimumab o rituximab. Este último es particularmente efectivo en el paciente con anticuerpos tipo MuSK.<sup>50</sup> Estos medicamentos no deben administrarse por primera vez en el enfermo con crisis miasténica, pues tienen un inicio de acción tardío. Si el paciente se encontraba en tratamiento con alguno de estos fármacos es recomendable continuarlo, porque aunque todos tienen efectos secundarios y pueden predisponer a infecciones, contribuyen a evitar la resistencia de la crisis y las recaídas tempranas.

### Timectomía

La timectomía es el único tratamiento que ofrece la opción de remisión completa en algunos pacientes miasténicos.<sup>51</sup> La posibilidad de crisis durante el posoperatorio de cirugía tímica es de 6 a 22%. Algunos factores de riesgo son la existencia de síntomas bulbares en el preoperatorio, títulos elevados de anticuerpos contra acetilcolina y pérdida sanguínea de más de un litro durante la cirugía.<sup>52</sup> Leuzzi y colaboradores desarrollaron una puntuación predictora del riesgo de crisis miasténica después de la cirugía de timo que toma en cuenta cuatro variables: estadio Osseman, índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico antes de la cirugía y resección pulmonar durante el acto quirúrgico.<sup>53</sup> El riesgo de padecer una crisis durante el posquirúrgico disminuye si se realiza un abordaje menos invasivo y si previo a la cirugía se da tratamiento con plasmáferesis o inmunoglobulina.<sup>54</sup>

### Opciones en el paciente resistente a tratamiento

En pacientes que no responden a tratamiento convencional puede intentarse la timectomía durante el curso agudo de la enfermedad. La importancia de la resección tímica es cuestionable en pacientes con anti-MuSK positivos.<sup>55</sup> En algunos pacientes timectomizados con comportamiento resistente y crisis recurrentes ha funcionado realizar una nueva cirugía, con búsqueda y resección de cualquier remanente tímico que pueda encontrarse.<sup>56</sup> Existen casos reportados en la bibliografía de pacientes con miastenia grave resistente a tratamiento médico que han evolucionado favorablemente con sesiones de radiación de cuerpo completo; aunque esto nunca se ha realizado en el paciente en crisis respiratoria.<sup>57</sup> Se ha analizado la importancia del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos en el control de la función de los linfocitos T reguladores y existe un reporte de caso de un paciente con crisis miasténica resistente al tratamiento inmunomodulador

que respondió positivamente a la aplicación de este fármaco.<sup>58</sup>

### Pronóstico

Con tratamiento adecuado, 95% de los pacientes logra sobrevivir a la crisis miasténica. La ventilación mecánica prolongada es más frecuente en pacientes de sexo femenino, con amplias comorbilidades, posoperados de cirugía de timo o con timoma y en pacientes con complicaciones pulmonares.<sup>59</sup> Ésta se asocia con peor pronóstico funcional a corto plazo, aunque no con mayor mortalidad. La media de estancia en la unidad de cuidados intensivos es de 11 a 14 días, pero es mayor en pacientes difíciles de extubar o con complicaciones infecciosas y hemodinámicas.<sup>3</sup> La mortalidad aumenta en pacientes de edad avanzada y las principales causas identificadas de fallecimiento son la tromboembolia pulmonar y la muerte súbita por arritmias.<sup>60</sup>

### Grupos de apoyo

En la actualidad, con el uso de agentes anticolinesterásicos y tratamiento inmunosupresor, la gran mayoría de los sujetos con miastenia grave tiene buena calidad de vida. Por desgracia, un grupo significativo de pacientes, a pesar de recibir tratamiento médico adecuado e incluso timectomía, tienen una enfermedad de difícil control, con importante limitación de la actividad física y crisis recurrentes. En todo el mundo existe un buen número de asociaciones de apoyo al enfermo miasténico. En México se cuenta con organizaciones no gubernamentales, como la Asociación de *Miastenia Gravis* en la ciudad de Mexicali (AMGM), la Asociación Jalisciense de Enfermos de *Miastenia Gravis* (AJEMAC) o la Asociación Mexicana de Ayuda al Enfermo Miasténico (AMAIM), en Nuevo León. Todas proporcionan información, asesoría psicológica y forman una comunidad que busca favorecer la mejor atención integral al individuo que padece esta enfermedad neuromuscular.



## CONCLUSIONES

La miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria que afecta la función motora, cuya máxima expresión de severidad es la crisis miasténica, que es una urgencia neurológica. El médico internista debe estar familiarizado con esta entidad clínica para llegar a su rápido diagnóstico e iniciar tratamiento oportuno y, de ser posible, referir al paciente a la unidad de cuidados intensivos.

## REFERENCIAS

- Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994;12:231-242.
- Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci* 2007;26:127-133.
- Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:1-6.
- Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2010;9:383-386.
- Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM* 2009;102:97-107.
- Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 2011;1:16-22.
- Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253-1260.
- Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:670-677.
- Thanvi BR, Lo TC. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80:690-700.
- Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:627-639.
- Cherian A, Baheti NN, Lye T. Electrophysiological study in neuromuscular junction disorders. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:34-41.
- Browning J, Wallace M, Chana J, Booth J. Bedside testing for myasthenia gravis: the ice-test. *BMJ Case Rep* 2010;2010.
- Juel VC, Massey J. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:44.
- Rezania K, Goldenberg F, White S. Neuromuscular disorders and acute respiratory failure: diagnosis and management. *Neurol Clin* 2012;30:161-185.
- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
- Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:201-205.
- Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
- Kim JY, Park KD, Richman DP. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis. *J Clin Neurol* 2011;7:173-183.
- Cereda E, Dario Beltramolli D, Pedrolli C, Costa A. Refractory myasthenia gravis, dysphagia and malnutrition: a case report to suggest disease-specific nutritional issues. *Nutrition* 2009;25:1067-1072.
- Seron C, Zamora M, Labarta L, Mallor T. Enteral nutrition in critical care. *J Clin Med Res* 2013;5:1-11.
- Nguyen NQ. Pharmacological therapy of feed intolerance in the critically ill. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:148-155.
- Blichfeldt L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:17-22.
- Mirski MA, Lewin JJ. Sedation and pain management in acute neurological disease. *Semin Neurol* 2008;28:611-630.
- Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:773-780.
- Howard RS, Radcliffe J, Hirsch NP. General care on the neuromedical intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:10-15.
- Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, et al. An update on myasthenic crisis. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:129-141.
- Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patient. *Crit Care Med* 2012;40:3251-3276.
- Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008;65:54-58.
- Wu JY, Kuo PH, Fan PC, Wu HD et al. The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2009;10:35-42.
- Keenan SP, Sinuff T, Burns KE, Muscedere J, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ* 2011;183:195-214.
- Varelas PN, Chua HC, Natterman J, Barmadia L, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med* 2002;30:2663-2668.
- Rea-Neto A, Youssef NC, Tuche F, Brunkhorst F, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2008;12:56.

33. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:213-215.
34. Ferrer M, Sellares J, Torres A. Noninvasive ventilation in withdrawal from mechanical ventilation. *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:507-518.
35. Gelfand E. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med* 2012;367:2015-2025.
36. Graves D, Vernino S. Immunotherapies in neurologic disorders. *Med Clin N Am* 2012;96:497-452.
37. Gold R, Hohlfeld R, Toyka KV. Progress in the treatment of myasthenia gravis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2008;1:99-114.
38. Juel VC, Massey JM. Autoimmune myasthenia gravis: recommendations for treatment and immunologic modulation. *Curr Treat Options Neurol* 2005;7:3-14.
39. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:151-160.
40. Shenga JR, Grimme S, Bhattacharya P, Stowell MH, et al. *In vivo* adsorption of autoantibodies in myasthenia gravis using nanodisc-incorporated acetylcholine receptor. *Exp Neurol* 2010;225:320-327.
41. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, et al. Plasma exchange *versus* intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52:629-632.
42. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
43. Statland JM, Ciafaloni E. Myasthenia gravis. Five new things. *Neurol Clin Pract* 2013;3:126-133.
44. Heatwole C, Holloway R, Noyes K. Plasma exchange vs intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis crisis: an acute hospital cost comparison study. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:85-94.
45. Köhler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *J Clin Apher* 2011;26:347-355.
46. Panda S, Goyal V, Behari M, Singh S, Srivastava T. Myasthenic crisis: a retrospective study. *Neurol India* 2004;52:453-456.
47. Werneck LC, Scola RS, Braco FM, Comerlato EA, Bezerra F. Myasthenic crisis. Report of 24 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:519-524.
48. Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J. Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:702-704.
49. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol* 2014;175:408-418.
50. Nowak RJ, DiCapua D, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: a retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:259-266.
51. Lucchi M, Ricciardi R, Melfi F, Duranti L, et al. Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:812-816.
52. Nam TS, Lee SH, Kim BC, et al. Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci* 2011;18:1185-1188.
53. Leuzzi G, Meacci E, Cusumano G, Cesario A, et al. Thymectomy in myasthenia gravis: proposal for a predictive score of postoperative myasthenic crisis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:76-88.
54. Jensen P, Bril V. A comparison of the effectiveness of intravenous immunoglobulin and plasma exchange as preoperative therapy of myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008;9:352-355.
55. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843-2854.
56. Ng JK, Ng CS, Underwoodb MJ, Laub KK. Does repeat thymectomy improve symptoms in patients with refractory myasthenia gravis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:376-380.
57. Durelli L, Ferrio MF, Urgesi A, Poccardi G, et al. Total body irradiation for myasthenia gravis: a long-term follow-up. *Neurology* 1993;43:2215-2221.
58. Rowin J, Thirupathi M, Arhebamen E, Sheng J, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor treatment of a patient in myasthenic crisis: effects on regulatory T cells. *Muscle Nerve* 2012;46:449-453.
59. Kalita J, Kohat AK, Misra UK. Predictors of outcome of myasthenic crisis. *Neurol Sci* 2014;35:1109-1114.
60. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997;25:1228-1235.