

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN DE
LA NEUROPATÍA FRÉNICA EN PACIENTES SOMETIDOS
A CIRUGÍA CORONARIA DE REVASCULARIZACIÓN
MIOCÁRDICA

MIGUEL ÁNGEL MERINO RAMÍREZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 19 de Novembre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Julio Marín Pardo
- D. Manuel Cosecha Ruiz
- D. José Manuel Revuelta Sala
- D^a. Elena Rubio Gomis
- D. Juan Antonio Barcia Albacor

Va ser dirigida per:

D. Anastasio Montero Argudo

D. Gustavo Juan Samper

D. Manuel Escudero Torrella

©Copyright: Servei de Publicacions
Miguel Ángel Merino Ramírez

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6147-4

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA



Universitat
de València

INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y EVOLUCIÓN DE LA NEUROPATÍA FRÉNICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CORONARIA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Miguel Ángel Merino Ramírez

DIRIGIDA POR:

Dr. D. Anastasio Montero Argudo

Dr. D. Gustavo Juan Samper

Dr. D. Manuel Escudero Torrella,

Valencia, 2004

A mi mujer, Amparo, y a mis padres

A los pacientes y sus familias, por su sacrificio y confianza.

“El mayor amigo de la verdad es el tiempo;
su más encarnizado enemigo, el prejuicio;
y su constante compañero, la humildad.”

C.C.Colton, Lacon

*“Los pulmones no se mueven por sí solos;
siguen el movimiento del tórax y del
diafragma. Los pulmones no son expandidos
porque son llenados de aire, sino que son
llenados de aire porque son expandidos.”*

Franciscus Sylvius de la Boe

Ópera médica - 1681

AGRADECIMIENTOS

“...Cerca está de agradecido quien se conoce deudor.”

Calderón, El gran teatro del mundo

Cuando se lleva a cabo una tesis doctoral, habitualmente se realiza extralaboralmente y esto implica una menor dedicación y atención a la familia.

Por este motivo quiero expresar mi agradecimiento en primer lugar:

A mi mujer Amparo, por su comprensión, inestimable ayuda y permanente estímulo, fundamentales para poder finalizar este proyecto.

A mis padres por su cariño, estímulo y apoyo continuos.

Al resto de familiares y amigos que pacientemente me han soportado durante todo este tiempo.

Esta tesis nunca habría llegado a su fin sin los siempre acertados consejos y el constante apoyo recibido por parte del doctor Gustavo Juan, quien ha sido para mí mucho más que un director de tesis. Su intensa labor de colaboración, asesoramiento, tutela y aliento en el desarrollo de este trabajo han sido decisivos en los momentos más complicados de una empresa que, desde sus inicios, no fue fácil. Quiero dejar constancia de mi profunda admiración hacia quien considero un excelente profesional, una mejor persona y un gran amigo.

Esta tesis representa el fruto de varios años de ininterrumpido trabajo en el Hospital General Universitario de Valencia, para el cual ha sido imprescindible la colaboración de un equipo:

Mi agradecimiento al doctor Anastasio Montero, Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca, por su confianza y dedicación en la dirección de este trabajo y al doctor Jerónimo Sancho, Jefe del Servicio de Neurología, por su apoyo incondicional en los momentos de mayor incertidumbre.

A las Dras. Julia Risen y Carmen Senís (Servicio de Radiodiagnóstico), por su destacada colaboración, así como por sus siempre tan oportunas correcciones y aclaraciones.

A la Dra. Mercedes Ramón (Servicio de Neumología), mis más sinceros agradecimientos por su inestimable contribución, sus palabras de ánimo y, ante todo, por su amistad.

A todo el personal de los Servicios de Cirugía Cardíaca, Neurología, Neumología y la Unidad de Reanimación Cardíaca por su acogida y desinteresada colaboración.

Recordar y agradecer también al Dr. Manuel Escudero, su amistad y tutela a lo largo de años, así como su participación activa en la dirección de este proyecto. A él debo mi entusiasmo por la electromiografía. Sus enseñanzas, su entusiasmo y apoyo constantes fueron decisivos durante mi formación como especialista en el Hospital Universitario Doctor Peset, despertando en mí un creciente interés por el estudio del control neurológico de la respiración y la aplicación de las técnicas neurofisiológicas en pacientes

neurocríticos. Así mismo quiero agradecer la amistad, el entusiasmo y apoyo recibidos por el Dr. Jaime Escudero durante los albores de este trabajo.

Agradezco igualmente a mis compañeros del Hospital de la Ribera, Javier Puertas, José Manuel Cordero, Fernanda Romero y Habib Azzí su amistad y permanente apoyo. Justo es también recordar el especial afecto y ayuda recibido por dos personas entrañables para mí como han sido Marisa y Hebe en momentos especialmente complicados y la generosa labor de nuestro bibliotecario Juanma.

Finalmente, deseo agradecer a los Dres. Bolton y Bryan Young, así como a los técnicos en EMG, Jill Thomson y Linda Bernardi, del Victoria Hospital (University of Western Ontario, Canada) la aportación inestimable de sus conocimientos neurofisiológicos, sus sugerencias y consejos, así como su entrañable amistad.

Con la alegría del objetivo alcanzado, deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todas y cada una de las personas que de una forma u otra han ayudado a que este proyecto fuera una realidad.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	13
1.1 ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA.....	13
1.2 CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.....	23
1.2.1 CIRUGÍA EXTRACORPÓREA.....	23
1.2.2 CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.....	26
1.3 ANATOMÍA DEL NERVIO FRÉNICO Y EL DIAFRAGMA.....	29
1.3.1 NEUROANATOMÍA DEL NERVIO FRÉNICO.....	29
1.3.2 ANATOMÍA FUNCIONAL DEL DIAFRAGMA.....	32
1.4 LA LESIÓN DEL NERVIO FRÉNICO Y SUS CONSECUENCIAS.....	33
1.5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA.....	37
1.5.1 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.....	37
1.5.2 FLUOROSCOPIA.....	40
1.5.3 ECOGRAFÍA DEL DIAFRAGMA.....	41
1.5.4 RESONANCIA MAGNÉTICA DEL DIAFRAGMA.....	44
1.6 PRUEBAS DE VALORACIÓN GLOBAL DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA....	45
1.7 PRUEBAS ESPECÍFICAS DE VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA.....	49
1.7.1 PRESIÓN TRANSDIAFRAGMÁTICA.....	49
1.7.2 PRESIÓN TRANSDIAFRAGMÁTICA PROVOCADA TRAS ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA O MAGNÉTICA.....	51
1.7.2.1 ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIO FRÉNICO.....	52
1.7.2.2 TÉCNICAS DE EXPLORACIÓN MEDIANTE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA..	53
1.8 EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DEL NERVIO FRÉNICO Y EL DIAFRAGMA.....	55
1.8.1 ESTUDIO DE CONDUCCIÓN DEL NERVIO FRÉNICO.....	56
1.8.1.1 INTRODUCCIÓN.....	56

1.8.1.2 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA.....	59
1.8.2 EXPLORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA DEL DIAFRAGMA.....	65
1.8.2.1 INTRODUCCIÓN	65
1.8.2.2 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA.....	65
1.8.3 RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD CONCERNIENTES A AMBAS TÉCNICAS	69
2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	73
2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO	73
2.2 OBJETIVOS.....	73
3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	75
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DEL ESTUDIO.....	75
3.3 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	76
3.4 VARIABLES ESTUDIADAS.....	77
3.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO	78
3.6 VALORACIÓN CLÍNICA, DE IMAGEN Y NEUROFISIOLÓGICA DE LA FUNCIÓN DEL NERVIIO FRÉNICICO Y EL DIAFRAGMA.	80
3.6.1 CLÍNICA	80
3.6.2 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.....	80
3.6.3 ECOGRAFÍA DEL DIAFRAGMA.....	81
3.6.4 EXPLORACIÓN FUNCIONAL DEL DIAFRAGMA.....	82
3.6.5 EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA	83
3.7 PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS	89
4 RESULTADOS	92
4.1 ESTUDIO PRELIMINAR DE VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE CONDUCCIÓN DEL NERVIIO FRÉNICICO EN CONTROLES NORMALES	92
4.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEUROPATÍA FRÉNICICA.....	98
4.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ANTES DE LA CIRUGÍA. TÉCNICA QUIRÚRGICA APLICADA.	100
4.4 RESULTADOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA.....	109

4.4.1 INCIDENCIA DE NEUROPATÍA FRÉNICA TRAS LA CIRUGÍA.....	109
4.4.2 EVOLUCIÓN CLÍNICA.....	113
4.4.3 PRUEBAS FUNCIONALES Y SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA	115
4.4.4 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN	123
4.4.4.1 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.....	123
4.4.4.2 ECOGRAFÍA DIAFRAGMÁTICA.	132
4.4.5 VALORACIÓN COMPARATIVA DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA.	135
4.4.6 RESULTADOS NEUROFISIOLÓGICOS POSTQUIRÚRGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES SIN NEUROPATÍA.	138
4.4.7 RESULTADOS NEUROFISIOLÓGICOS POSTQUIRÚRGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA.	142
4.4.8 FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN, EVOLUCIÓN Y DESCRIPCIÓN INDIVIDUAL DE LOS CASOS CON NEUROPATÍA FRÉNICA.	146
4.4.9 EVOLUCIÓN GLOBAL DE LOS PACIENTES TRAS LA CIRUGÍA.....	160
4.4.10 PACIENTES CON LESIÓN DEL NERVIOS FRÉNICO Y SU ASOCIACIÓN CON LA DIABETES Y OTRAS VARIABLES PREDICTORAS. RESULTADO DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	163
5 DISCUSIÓN.....	167
6 CONCLUSIONES.....	196
7 ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	198
8 ÍNDICE DE AUTORES.....	200
9 BIBLIOGRAFÍA.....	218

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ANTECEDENTES SOBRE EL TEMA

La primera derivación aortocoronaria experimental fue realizada por Carrel en 1910, pero el inicio de la revascularización miocárdica quirúrgica, tal como se conoce hoy día, tuvo lugar en 1967, cuando Favarolo realizó el primer injerto aortocoronario. Años después, en 1968, Green publicó la primera serie de pacientes en los que se anastomosó la arteria mamaria interna (*AMI*) directamente a los vasos coronarios.

Durante los últimos casi 40 años las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con este tipo de cirugía se han reducido progresivamente debido a una mayor experiencia técnica durante la cirugía, al uso de medidas más efectivas de protección miocárdica y a una mayor experiencia clínica en el manejo del paciente. De hecho, actualmente en España, la cirugía revascularizadora coronaria es el tipo de intervención cardiaca más frecuente (supone el 44% de las operaciones con circulación extracorpórea, *CEC*) y la segunda técnica de revascularización miocárdica, en número de procedimientos. No obstante, la morbilidad asociada a este tipo de intervenciones sigue jugando un papel

destacado pudiendo afectar en ocasiones de forma muy significativa al tiempo de estancia en el hospital y, sobre todo, a la calidad de vida del paciente.

Las complicaciones respiratorias postquirúrgicas, tales como la hipoxemia, las atelectasias, los derrames pleurales o la disfunción del nervio frénico y el diafragma han sido consideradas causas habituales de comorbilidad en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca de revascularización. En particular, la lesión del nervio frénico ha sido una complicación relativamente frecuente y bien documentada en las dos últimas décadas, cuya incidencia ha variado ampliamente entre un 0.2% y un 85%¹⁻¹², dependiendo del tipo de intervención quirúrgica, de las técnicas radiológicas o neurofisiológicas empleadas, así como de los parámetros y criterios empleados para su diagnóstico, en las diferentes series publicadas; aunque las series más recientes basadas en estudios de conducción del nervio, sugieren porcentajes en torno al 10%¹³.

La presencia de atelectasias basales y derrames pleurales, con mayor frecuencia en el lado izquierdo, han hecho sospechar con relativa frecuencia una lesión asociada del nervio frénico, habitualmente más expuesto en este lado durante la cirugía. No obstante, también se han descrito lesiones en el lado derecho^{14, 15} o incluso parálisis bilaterales^{10, 11, 16-19}, afortunadamente de muy baja incidencia²⁰.

La hipotermia miocárdica usada normalmente durante la cirugía extracorpórea trata de evitar el daño miocárdico por hipoxia e isquemia y puede ser inducida por enfriamiento interno con perfusión, infusión coronaria directa o aórtica

de una solución cardiopléjica fría o, incluso mediante enfriamiento externo con soluciones cristaloides. En 1963, Scannell fue el primero en reconocer a la hipotermia como el principal factor causal de la lesión del nervio frénico en este tipo de cirugía, mediante la aplicación tópica de soluciones salinas frías directamente sobre el saco pericárdico, con una elevada morbilidad y mortalidad asociadas²¹. Nochomovitz et al. posteriormente demostró que el enfriamiento bilateral del nervio frénico era capaz de producir una parálisis completa del diafragma²². Desde entonces, son varios los estudios clínicos^{23, 24} y experimentales^{9, 25, 26} que han tratado de confirmar la asociación entre la aplicación directa de frío y la lesión, transitoria o permanente, del nervio frénico.

La disminución en la incidencia de parálisis diafragmática tras la introducción de un escudo protector interpuesto entre la superficie pericárdica y la solución fría aplicada localmente debería probar definitivamente esta hipótesis²⁷⁻²⁹. Sin embargo, siguen detectándose nuevos casos de parálisis a pesar de las precauciones mencionadas y de que, en la actualidad, la cirugía extracorpórea se realiza bajo condiciones de hipotermia más moderada, no utilizándose habitualmente la aplicación tópica de frío. Aún más, los nuevos avances en la cirugía de la revascularización miocárdica desde mediados de los años 90 han permitido efectuar intervenciones sin CEC, bajo condiciones de normotermia, sin que ésto haya evitado la aparición de nuevos casos en la literatura, especialmente en aquellas intervenciones en las que se efectúa esternotomía media³⁰. Por otro lado, aunque el nervio frénico tiene una relación muy íntima con el pericardio, otros nervios intratorácicos como el nervio vago que, a través del mediastino posterior

alcanza y permanece adyacente a la cara dorsal del pericardio, debieran presumiblemente afectarse del mismo modo por la cirugía, sin que esta asociación se haya demostrado hasta la fecha⁴.

Aunque nadie duda en la actualidad del importante papel causal que ha tenido durante décadas la hipotermia, éstas y otras observaciones justifican el que en la actualidad sean varias las hipótesis sobre los posibles factores causales implicados, entre los que destacarían aquellos íntimamente relacionados con la propia manipulación quirúrgica³¹⁻³⁴ o diferentes circunstancias perioperatorias, tales como la lesión directa por estiramiento del nervio durante la retracción prolongada del pericardio o el esternón, la isquemia nerviosa secundaria a la disección de la AMI³⁵⁻³⁷ o el propio estiramiento añadido del nervio que ésta provocaría. La isquemia sistémica prolongada, el daño directo del nervio por el electrocauterio^{31, 38}, la colocación de una vía central en el cuello³⁹⁻⁴², la colocación de tubos de drenaje intratorácicos⁴³⁻⁴⁵, marcapasos⁴⁰, o incluso la apertura inadvertida de la pleura en el lado derecho ocasionando la parálisis de este lado⁴⁶, son otros factores sobre los que se ha especulado.

Por otro lado, son numerosos los estudios observacionales que han tratado de identificar la existencia de posibles factores predisponentes. Parámetros como la edad, el sexo, la obesidad, la existencia de patología respiratoria crónica obstructiva previa, el antecedente de cirugía cardíaca previa, la fracción de eyección (*FE*), el número de injertos empleados, el tiempo de isquemia o la temperatura miocárdica entre otros han sido valorados con resultados dispares.

La disección de la AMI, habitualmente la izquierda, se ha considerado como un factor predisponente de lesión del nervio frénico^{31, 36, 37}, debido por una parte a su importante suplencia vascular a la musculatura intercostal ipsilateral y el nervio frénico⁴⁷; y por otra a su proximidad al propio nervio, que pudiera ser dañado inadvertidamente, aunque una vez más existen diversos estudios con resultados contradictorios¹⁵.

Por otro lado, el uso de las dos arterias mamarias proporciona mejores resultados a largo plazo que una sola mamaria, tanto en términos de supervivencia como de recurrencia de la angina⁴⁸, motivo por el cual su uso ha sido cada vez más frecuente. Esta técnica, teóricamente más cruenta, debiera traducirse en un mayor daño traumático a nivel torácico, con una disfunción de la musculatura respiratoria más frecuente. No obstante, hasta la fecha no existen datos concluyentes respecto a una mayor incidencia de parálisis en aquellos pacientes con utilización como injerto de ambas arterias mamarias internas⁴⁹, aunque algunos estudios han sugerido periodos más prolongados de ventilación asistida, frente a pacientes con un único injerto de AMI^{50, 51}, otros han ofrecido resultados opuestos⁴⁹.

Es un hecho bien conocido que la diabetes (*DM*) representa tanto un factor de riesgo de desarrollo de cardiopatía coronaria como un determinante de mayor gravedad y peor pronóstico, en cualquiera de las condiciones que se considere, que la observada en pacientes no diabéticos. De hecho, el riesgo de cardiopatía isquémica, relacionado significativamente con la duración de la DM, se duplica en

estos enfermos, representando un 20-30% de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía⁵².

Diversos estudios registran un peor pronóstico tras la cirugía de revascularización en pacientes diabéticos⁵²⁻⁵⁴, siendo la DM un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad y con mayor número de acontecimientos cardiovasculares tardíos, en parte explicado por la mayor gravedad de la enfermedad aterosclerosa en la población diabética. No obstante existen evidencias procedentes de estudios observacionales que indican que el pronóstico a largo plazo de los diabéticos con enfermedad coronaria multivaso sometidos a cirugía de revascularización es mejor que los sometidos a tratamiento médico⁵³. Los diabéticos representan por consiguiente un porcentaje importante de los pacientes sometidos a revascularización coronaria y se considera una población de riesgo, especialmente en aquellos casos en que se confirma una polineuropatía (*PNP*) de base.

Aproximadamente el 50% de los pacientes diabéticos cumplen criterios de *PNP* clínica o subclínica, porcentaje que es probablemente mayor en la población sometida a cirugía coronaria de revascularización miocárdica (*CCRM*), de mayor edad, habitualmente con una larga evolución de la enfermedad y con otras patologías asociadas que los convierten en pacientes especialmente vulnerables. Varios artículos han sugerido una susceptibilidad especial del nervio en relación con las condiciones de hipotermia o isquemia a las que pudiera verse sometido en estos pacientes^{10, 20, 35, 46}, hipotetizándose incluso sobre la existencia de una posible

neuropatía subclínica de base^{15, 35}, aunque una vez más existen datos contradictorios³⁸ y probablemente son necesarias más investigaciones al respecto. En cualquier caso, todas estas observaciones justifican la consideración especial de los pacientes diabéticos como un grupo paradigmático de vulnerabilidad en el que la incidencia de la lesión del nervio frénico en este tipo de intervención, su impacto clínico y posterior evolución, deben tenerse en cuenta.

En la actualidad nadie duda del importante papel que ha jugado en el pasado la hipotermia en relación con el desarrollo de la lesión del nervio en este tipo de intervenciones. Sin embargo, la CCRM ha experimentado suficientes cambios en los últimos años como para justificar el que otros factores ganen de forma progresiva un mayor protagonismo, relegando cada vez más a un segundo plano a un factor considerado indiscutible en otra época.

A pesar de que la parálisis frénica asociada a revascularización coronaria suele ser unilateral y posiblemente es cada vez menos frecuente en este tipo de intervenciones, su presencia probablemente sigue teniendo un impacto significativamente negativo sobre la evolución global del paciente. Aunque, salvo excepciones⁵⁵, la parálisis unilateral no condiciona un aumento de mortalidad, si que puede condicionar insuficiencia respiratoria en el postoperatorio inmediato y la necesidad de prolongar las medidas de soporte ventilatorio. Esto justifica la búsqueda de estrategias dirigidas a minimizar el riesgo de lesión del frénico y a buscar los factores predisponentes de dicha lesión.

Por otro lado el diagnóstico de fallo respiratorio de origen neuromuscular es con frecuencia difícil y requiere un alto grado de sospecha y disponer de técnicas de diagnóstico adecuadas.

Los signos de la parálisis frénica unilateral por fluoroscopia, sustituidos parcialmente por una radiografía en inspiración y espiración, consisten en la elevación de un hemidiafragma, la movilidad disminuida, ausente o paradójica durante la respiración o con el *test* del husmeo de Hitzenberg. La presencia de atelectasias basales y/o derrame pleural pueden ser, por otro lado, signos indirectos de disfunción diafragmática^{2, 5, 8, 23}. El diagnóstico por imagen de la parálisis diafragmática en este tipo de intervenciones clásicamente ha venido representado por la elevación hemidiafragmática, frecuentemente del lado izquierdo, observada en la radiografía de tórax. Curtis y colaboradores³⁷ observaron una alta incidencia de esta anomalía en pacientes sometidos a revascularización coronaria. Sin embargo, posteriores estudios han destacado la falta de especificidad y la posibilidad de error en la interpretación de los hallazgos.

Un estudio prospectivo realizado a 92 pacientes sometidos a CCRM¹⁵ mostró que el 84% presentaban alteraciones radiográficas; observándose una alteración de la movilidad diafragmática, mediante radioscopia, en aproximadamente la mitad de ellos (53,8%) y una alteración de la función del nervio frénico, confirmada mediante exploración neurofisiológica, en un 26% del total de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía. Por otro lado, tanto la radiografía simple de tórax como la fluoroscopia pueden aportar falsos negativos^{31, 56}, de modo

que los datos deben ser interpretados con cautela. La ecografía de diafragma es una prueba de diagnóstico por imagen que es útil en la evaluación de la movilidad del diafragma pero una vez más es poco específica^{56, 57} y puede presentar ciertas limitaciones derivadas de la propia técnica y las condiciones clínicas del paciente, por lo que es aconsejable igualmente la combinación de varias exploraciones complementarias.

Otras técnicas, como la espirometría o el registro de la presión transdiafragmática mediante sistemas de catéter-balón, bien de forma voluntaria, con la colaboración del paciente, o bien mediante estimulación externa^{58, 59}, pueden también ser útiles, aunque no aportan especificidad en el diagnóstico del fallo respiratorio de origen neuromuscular. Finalmente, las técnicas neurofisiológicas de conducción nerviosa del nervio frénico y la exploración electromiográfica del diafragma, aportan una elevada sensibilidad y especificidad diagnóstica³⁸. Estos estudios no sólo tienen un papel diagnóstico sino que son capaces de establecer el tipo, el grado y extensión de la lesión nerviosa, con un buen grado de correlación histológico, contribuyendo a dilucidar la fisiopatología de la lesión y probablemente aportando datos orientativos con relación al pronóstico de recuperación funcional del nervio.

Con relación a la evolución natural de la lesión del nervio frénico, se dispone de escasa información, especialmente a medio y largo plazo, con resultados muy variables, que oscilan entre tan sólo varios días, meses e incluso 2 años tras este tipo cirugía^{9, 11, 15, 60, 61}, probablemente en función del protocolo de

seguimiento establecido, la metodología diagnóstica empleada y la fisiopatología de base de la lesión nerviosa, no habiéndose descrito ninguna prueba exploratoria capaz de predecir el grado de recuperación a largo plazo, aunque en la mayoría de los casos la recuperación se produce durante el primer año, y frecuentemente antes de los 6 meses de evolución.

Finalmente, la neuropatía frénica asociada a la cirugía coronaria de revascularización miocárdica es una complicación cuya incidencia real es poco conocida en nuestro entorno. La aplicación de las diversas técnicas clásicamente utilizadas para su diagnóstico, de forma prospectiva en pacientes sometidos a este tipo de cirugía, junto al uso combinado de las técnicas electrofisiológicas específicas para su diagnóstico y un seguimiento a medio plazo puede aportar nuevos datos con relación a su incidencia, la fisiopatología de la lesión, su impacto clínico, el comportamiento evolutivo, grado de recuperación de la lesión, así como factores clínicos o quirúrgicos predictores de lesión o variables electrofisiológicas con capacidad pronóstica.

1.2 CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA.

1.2.1 CIRUGÍA EXTRACORPÓREA

La preparación estándar para todos los pacientes sometidos a CEC incluye una monitorización invasiva de la presión arterial en la arteria radial, con monitorización de la presión en la aurícula derecha mediante una catéter venoso central colocado en la vena yugular derecha, siendo sometidos a técnica anestésica e intubación traqueal (**Figura 1a**).

Una vez realizada la esternotomía longitudinal media, seguida de la separación esternal para el abordaje torácico (**Figura 1b**), se procede a la disección y preparación de la arteria mamaria interna izquierda (*AMII*) de forma sistemática, realizando una disección de su paquete vascular, acompañada de sus venas satélites y del tejido circundante, músculos intercostales y piramidal. Esta técnica es la convencional, frente a la denominada técnica de esqueletización^{62, 63} con la que se extrae únicamente la arteria, sin el resto de estructuras vecinas, con el riesgo de lesión del conducto arterial. Ambas técnicas pueden y deberían tener un abordaje extrapleurales, pero es cierto que en la mayoría de las ocasiones se produce la perforación con apertura del hemitórax izquierdo. La arteria mamaria extraída debe ubicarse posteriormente en un trayecto adecuado para alcanzar el vaso coronario aterosclerótico (**Figura 2**). Para ello es habitual abrir el pericardio en forma de T invertida, asociando a nivel superior una ventana pleuropericárdica, es decir, la incisión del pericardio a nivel de su reflejo superior izquierdo en la proximidad de la arteria pulmonar. Es en este punto donde la disección se aproxima en mayor

medida al nervio frénico. Tanto es así, que si el cirujano no tiene presente su ubicación anatómica, sería normal la sección del nervio al realizar la ventana pleuropericárdica. A nivel inferior, diafragmático, la incisión se realiza en forma de T, paralela al saco pericárdico, alcanzando en su vertiente izquierda el área apexiana. Con esta incisión la disección no se aproxima a la trayectoria del nervio frénico.

Tras el clampaje aórtico, la canulación de la aorta ascendente y las venas cavas superior e inferior, junto a la aurícula derecha, y la colocación del dispositivo de aspiración del ventrículo izquierdo a través de la aorta, se inicia la CEC con instauración de cardioplejia hemática, intermitente, anterógrada-retrógrada, fría (**Figura 3**). La protección miocárdica se acompaña de hipotermia tópica intermitente con suero frío. El grado de hipotermia sistémica utilizado en la actualidad suele ser habitualmente moderado (28°-32° C), no así el enfriamiento tópico realizado con suero fisiológico a 4°C. Tras la realización de los injertos y previo al desclampaje aórtico, se dispensa cardioplejia caliente de reperfusión, asociándose maniobras habituales para la purga de aire en cavidades con recuperación del ritmo sinusal espontáneo. Para finalizar son colocados electrodos epicárdicos auriculares y ventriculares así como tubos de drenaje, pericárdicos y pleurales, y se procede al cierre por planos.

Figura 1. Diferentes momentos de la intervención. En la imagen de la izquierda (figura 1a), detalle del catéter venoso central. A la derecha (figura 1b), retracción esternal y visualización de la AMI.

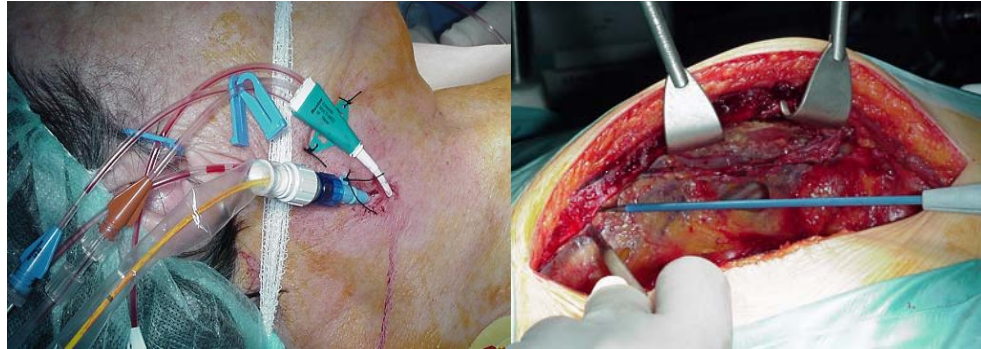


Figura 2. Imagen de la izquierda: Visualización del corazón y la AMI disecada. Imagen central: Preparación de la AMI como injerto vascular. Imagen de la derecha: Anastomosis de la AMI a la arteria coronaria.

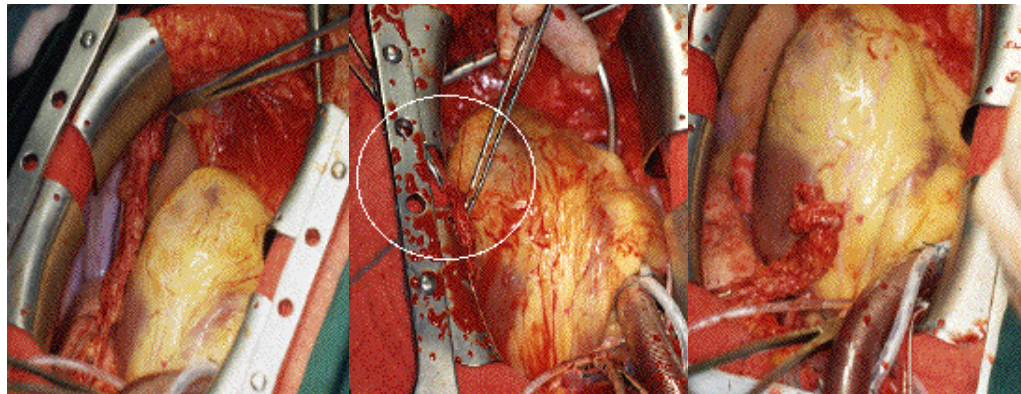


Figura 3. Para el correcto desarrollo de la cirugía es preciso lograr unas condiciones en las que el corazón se encuentre vacío, parado y protegido contra la isquemia. En la imagen inferior se puede observar una máquina de Circulación Extracorpórea (CEC).



1.2.2 CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La revascularización miocárdica sin el uso de CEC es una técnica usada desde los albores de la cirugía de revascularización miocárdica. El desarrollo de esta técnica, se llevó a cabo por grupos pioneros de la antigua Unión Soviética⁶⁴ en el año 1967, y grupos de países sudamericanos como Favarolo en el año 1968 y Buffolo⁶⁵ posteriormente.

Para la aplicación de los injertos coronarios, con el corazón latiendo, se utilizaron inicialmente fármacos betabloqueantes durante la intervención quirúrgica para disminuir la frecuencia cardiaca y el consumo de oxígeno del miocardio⁶⁵. Sin embargo esta técnica fue abandonada durante un tiempo y se sustituyó por el uso sistemático de la CEC. En la década de los años 80 se renovó el interés por la cirugía coronaria sin CEC gracias a la creación y desarrollo de los “estabilizadores pericárdicos” que permiten la exposición e inmovilización de la arteria coronaria a revascularizar (**Figura 4**).

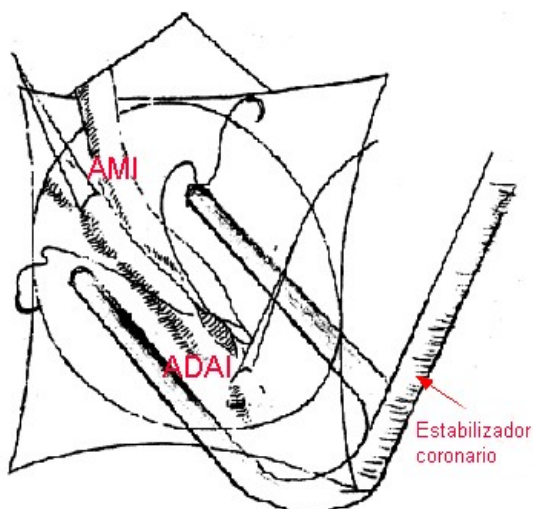


Figura 4.

Representación gráfica de un único injerto vascular. La arteria mamaria interna izquierda (AMI) se anastomosa con la arteria descendente anterior izquierda (ADAI). El estabilizador coronario evita desplazamientos de la arteria durante la cirugía.

El objetivo de este tipo de cirugía es minimizar la morbilidad derivada de la CEC⁶⁶; sin embargo, a pesar de los buenos resultados publicados, su indicación es aún motivo de controversia por las dificultades técnicas que conlleva, el difícil acceso a la cara lateral y posterior del corazón, y el inconveniente añadido que representa el intenso entrenamiento del equipo quirúrgico⁶⁷. Una de las grandes ventajas con esta técnica es la reducción de la agresión quirúrgica, eliminando el clampaje aórtico y la CEC.

Inicialmente, sólo los pacientes con buenas condiciones anatómicas y hemodinámicas eran asignados a la cirugía sin CEC. En la actualidad, sin embargo, esta técnica se ha generalizado y se aplica preferentemente a los pacientes de mayor edad y mayor índice de morbilidad añadida⁶⁸, para los cuales el uso de la CEC y el clampaje de la arteria aorta supone un riesgo sobreañadido.

La mayoría de las intervenciones de revascularización coronaria sin CEC son realizadas a través de una esternotomía media para poder exponer el corazón de forma completa, aunque también se puede realizar a través de una pequeña toracotomía anterior izquierda, cuando únicamente se precisa exponer una arteria coronaria de la cara anterior del corazón.

La preparación estándar para todos los pacientes que son sometidos a esta técnica incluye, no obstante, una monitorización invasiva de la presión arterial así como la monitorización de la presión en la aurícula derecha mediante un catéter venoso central. Tras la realización de la esternotomía longitudinal media y la retracción esternal, se procede a la apertura del tórax. La disección de la AMI se

lleva a cabo de forma similar a la del paciente sometido a CEC, así como la preparación y disposición del injerto sobre el corazón.

Tras la heparinización sistémica del paciente se explora el corazón confirmando las arterias coronarias que hay que revascularizar. Para lograr un campo quirúrgico sin movimiento en el trayecto de las arterias coronarias y de los tejidos que las rodean se utiliza un estabilizador mecánico epicárdico (*Octopus*), inmovilizando la arteria coronaria a revascularizar y procediendo a la construcción de las anastomosis (**Figura 5**).

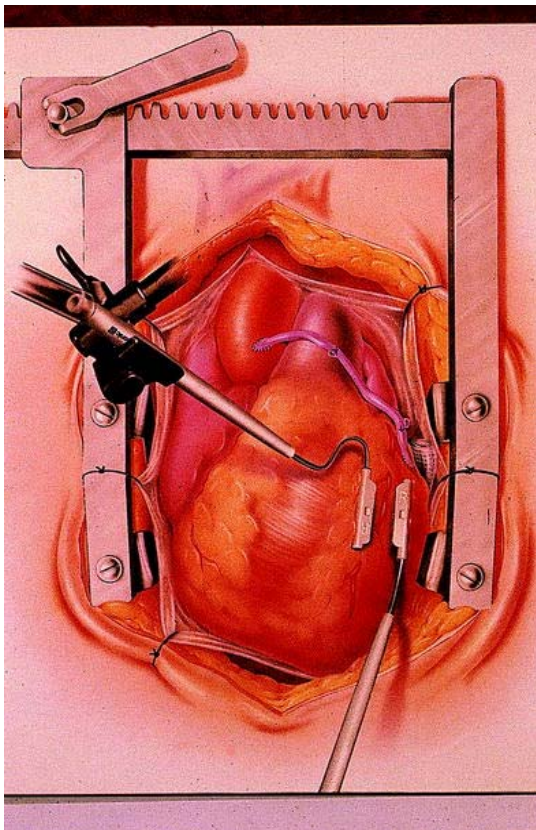


Figura 5.

Inmovilizador Octopus 1 situado en el territorio de la arteria descendente anterior.

Finalizadas éstas, se procede a la colocación de un tubo de drenaje en cada pleura y un tercero a nivel pericárdico anterior, cerrando la esternotomía de la forma habitual. Durante la intervención, el perfusionista está presente en la sala de cirugía, con bomba de CEC en situación de “*stand-by*” en todos los casos.

Especial consideración tienen los pacientes que requieren revascularización de la cara lateral miocárdica en los que se realiza esternotomía. Debido a la dificultad en la exposición del corazón es habitual llevar a cabo una mayor apertura de los separadores esternales y con ello, una mayor tracción de la parrilla costal.

1.3 ANATOMÍA DEL NERVIO FRÉNICO Y EL DIAFRAGMA

1.3.1 NEUROANATOMÍA DEL NERVIO FRÉNICO

El nervio frénico inerva el principal músculo de la respiración, el diafragma, considerado el segundo músculo más importante para la vida tras el corazón. Se trata de una rama del plexo cervical, atribuyéndose su origen a las raíces anteriores motoras C3, C4 y C5, con la contribución ocasional de los segmentos cervicales C2 o C6 y procediendo el principal contingente de fibras nerviosas de la raíz cervical anterior motora C4. En aproximadamente un tercio de los casos, la quinta raíz nerviosa desciende directamente hacia el interior del tórax, cruzando por delante a la A.M.I., antes de unirse definitivamente al nervio frénico, recibiendo el nombre de nervio frénico “*accesorio*”⁶⁹ (**Figura 6**).

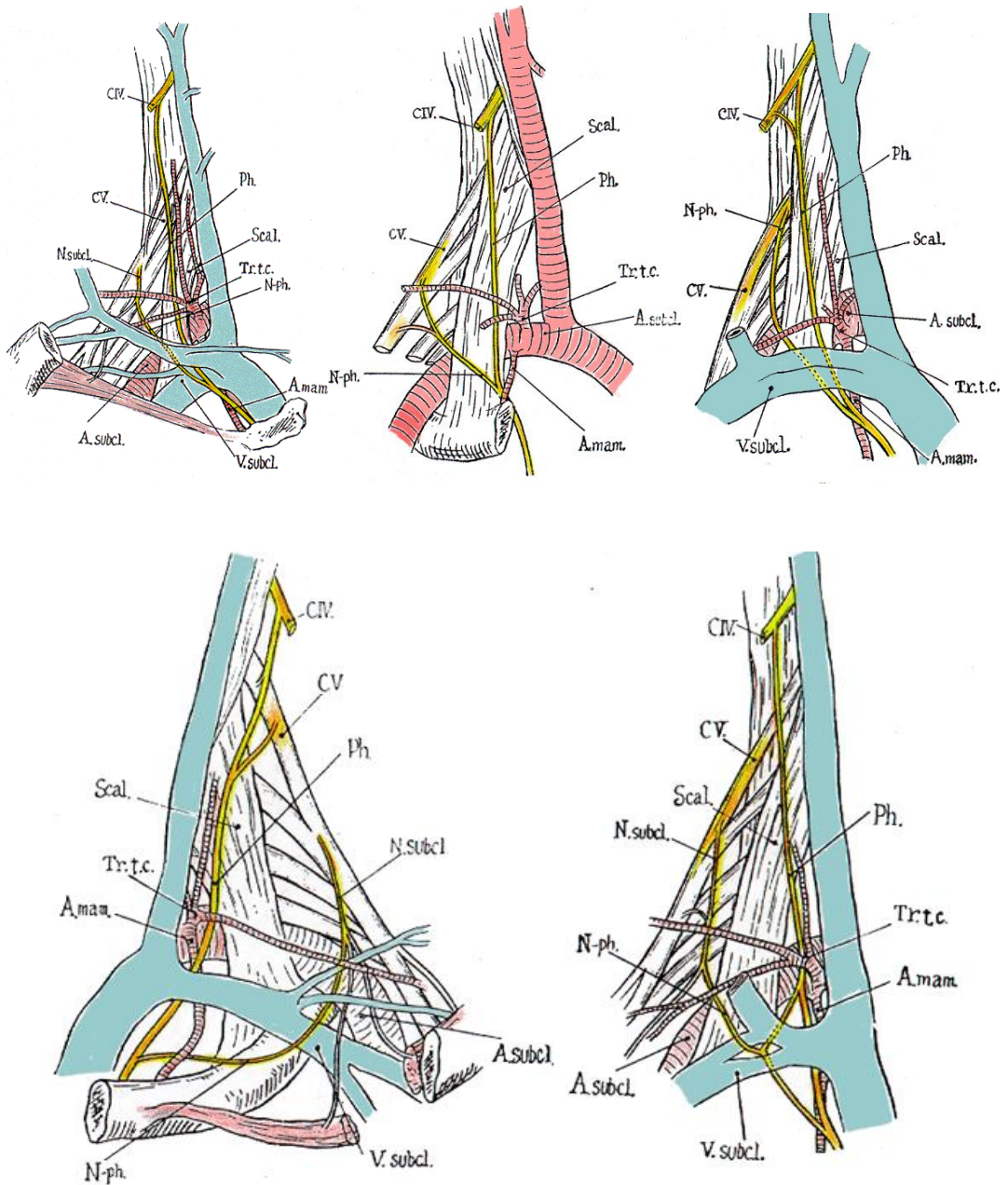
El nervio frénico, como tal, se origina sobre el margen lateral del músculo escaleno anterior, a la altura del borde superior del cartílago tiroideo⁷⁰ y, tras cruzarlo, alcanza la parte interna de la base del cuello e inicia su recorrido intratorácico.

El nervio frénico izquierdo, tras entrar en la cavidad torácica, se sitúa entre las arterias carótida común y subclavia, cruzando a la AMI a 3-4 cm de su origen, habitualmente por delante. Durante su descenso se sitúa entre el pericardio y la pleura mediastínica, pasa por delante de la región del hilio pulmonar y tras recorrer la superficie pericárdica (**Figura 7**), se ramifica intervando al hemidiafragma izquierdo, mediante 3 ramas musculares (esternal, anterolateral y posterior o crural). El nervio frénico derecho, con un recorrido intratorácico más corto y vertical, discurre paralelo a la AMI desde su origen y durante 3-4 cm, habitualmente junto a su borde medial, alcanza la región del hilio pulmonar y, finalmente atraviesa el tendón central del diafragma, ramificándose de igual modo, para acabar intervando el hemidiafragma derecho.

La estrecha relación anatómica entre la AMI y el nervio frénico no es casual. Esta arteria aporta al menos un 73% de la suplencia sanguínea del nervio⁴⁷ mediante vasos pleurales, pericárdicos y diafragmáticos. Su primera rama, la arteria pericardiofrénica, sigue al nervio frénico en todo su recorrido intratorácico hasta que alcanza el diafragma, constituyéndose en la principal fuente de irrigación sanguínea del nervio (52% de la suplencia sanguínea).

Figura 6.

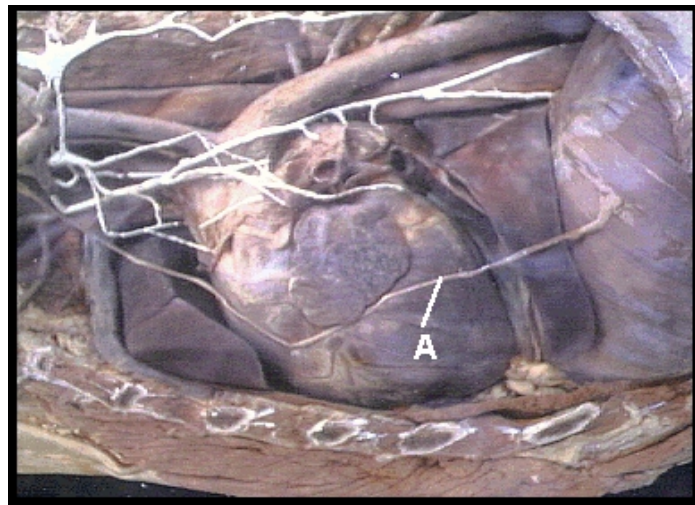
Variantes anatómicas del nervio frénico, sus diferentes orígenes y relaciones con la arteria mamaria interna (**A. mam**). **A. subcl**: Arteria subclavia. **N-ph**: Nervio frénico accesorio. **N. subcl**: Nervio subclavio. **Ph**: Nervio frénico. **Scal**: Escaleno anterior. **Tr.t.c**: Tronco tirocervical. **V. subcl**: Vena subclavia.



Aunque el nervio frénico se le conoce habitualmente como un nervio motor, también contiene fibras sensitivas y autónomas. El contingente de fibras

simpáticas contribuyen a la acción trófica y al tono del músculo diafragmático, mientras que las ramas terminales frénico-abdominales sensitivas, dan cobertura a una amplia área de distribución que abarca la porción apical de la pleura mediastínica y costal, la porción superior del pericardio y las serosas del hígado, vesícula biliar y páncreas.

Figura 7. Recorrido intratorácico del nervio frénico (A)



1.3.2 ANATOMÍA FUNCIONAL DEL DIAFRAGMA

El diafragma es el responsable de la entrada en los pulmones de más de las dos terceras partes del aire durante la respiración⁷¹. La función fundamental de este músculo consiste en su participación activa en la fase inspiratoria de la ventilación pulmonar, contribuyendo indirectamente al retorno venoso al corazón y desempeñando una función de contención de las vísceras intraabdominales, constituyendo un tabique de separación entre dos cavidades con presiones muy distintas.

La contracción diafragmática provoca el descenso de las cúpulas diafragmáticas, con la consiguiente expansión longitudinal de la cavidad torácica. La contracción de la porción costal del diafragma hace que las costillas más inferiores se eleven coincidiendo con el aplanamiento simultáneo de la convexidad diafragmática, aumentando de esta forma la cavidad torácica. La contracción de la porción crural favorece el desplazamiento hacia abajo del diafragma con un efecto mucho menor sobre la ventilación. La contracción diafragmática también tiene lugar en las fases más precoces de la propia espiración, durante la respiración normal.

En la fase espiratoria de la respiración, el diafragma se eleva pasivamente como consecuencia de la retracción del pulmón. Por el contrario, la espiración bajo condiciones de ventilación forzada, tiene lugar con la participación de los músculos intercostales internos así como de los músculos de la pared abdominal que dirigen hacia atrás la parte anterior de la pared torácica y elevan la presión intraabdominal, contribuyendo a la elevación pasiva del diafragma.

1.4 LA LESIÓN DEL NERVIIO FRÉNICO Y SUS CONSECUENCIAS

La lesión del nervio frénico conlleva la afectación de la contractilidad del músculo diafragmático en forma de paresia o plejia. Las consecuencias clínicas varían ampliamente en función de múltiples variables, entre las que cabría

destacar la extensión del daño (afectación frénica uni o bilateral), su intensidad (lesión parcial o total), o la coexistencia de otras patologías, especialmente las de origen neuromuscular, respiratorio o cardíaco.

En los pacientes con lesión unilateral la presión inspiratoria máxima (*PIM*) se reduce hasta aproximadamente un 60% del valor predicho, y la presión transdiafragmática máxima alrededor de un 40%⁵⁸. En la parálisis bilateral se alcanzan cifras más extremas, con porcentajes inferiores al 30% y 5%, respectivamente⁷². La presión transdiafragmática nunca llega a ser 0 debido a la presión generada por la retracción pasiva del diafragma.

En las parálisis unilaterales, la presión espiratoria máxima (*PEM*) suele ser normal. En las parálisis bilaterales el cambio es poco significativo, obteniéndose cifras nunca inferiores al 70% del valor predicho, como consecuencia de una reducción de la capacidad pulmonar total del 30-50%⁷³; la cual no suele observarse en las parálisis unilaterales.

Parámetros espirométricos como la ventilación voluntaria máxima, la capacidad vital o el volumen espiratorio máximo forzado en el primer segundo (*FEV₁*) se reducen un 50% y un 25% en la parálisis bilateral⁷³ y unilateral⁷⁴, respectivamente. El grado de reducción de los volúmenes pulmonares varía ampliamente entre los pacientes con parálisis unilateral⁷⁴⁻⁷⁶ o bilateral^{76, 77}.

El movimiento paradójico abdominal es el signo cardinal de la parálisis diafragmática, se suele observar con el paciente de pie o sentado y, siendo más

infrecuente o menos evidente en decúbito supino. Durante la fase inspiratoria se produce una contracción de la musculatura de la caja torácica, con expansión de la caja torácica e incremento de volumen, generando una presión esofágica e intratorácica negativas que determina el ascenso pasivo del diafragma y del contenido abdominal, generándose a su vez una presión negativa gástrica que provoca el desplazamiento hacia dentro del abdomen, sin que se produzcan cambios en la presión transdiafragmática. Este fenómeno es el causante de un signo característico de la parálisis diafragmática: la respiración paradójica. El desplazamiento de las vísceras abdominales hacia el tórax se acentúa con el decúbito, lo que explica el síntoma característico de la ortopnea en estos pacientes.

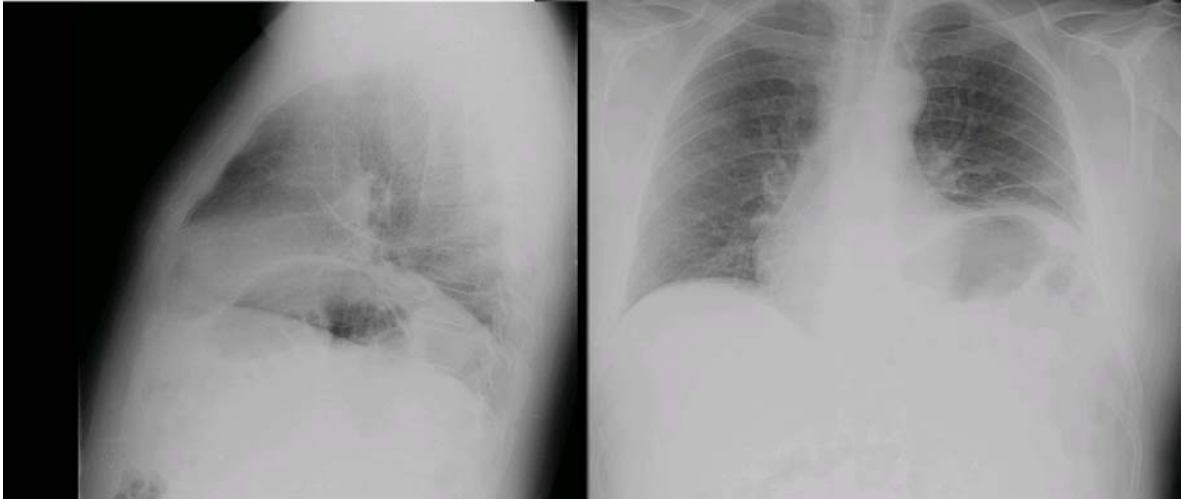
Sin embargo, el movimiento paradójico y la ortopnea van a estar supeditados al grado de parálisis, de modo que suele observarse normalmente cuando la presión transdiafragmática máxima es inferior a 30 cm H₂O⁷⁸. Por este motivo, el movimiento paradójico abdominal es rara vez observado en pacientes con parálisis unilateral, aunque en algunos casos puede observarse en el lado afectado⁷⁶, especialmente durante la fase aguda de la parálisis o en sujetos con patología asociada, especialmente respiratoria, cardíaca o neuromuscular. Por el contrario, la parálisis bilateral puede causar disnea *per sé*, observándose en un 10-100% de los casos cuando el paciente permanece de pie o sentado⁷³. Esta cifra se eleva a un 50-100% de los casos cuando el paciente permanece en decúbito supino⁷⁹.

Con el tiempo, en algunos pacientes, se establecen inconscientemente estrategias respiratorias encaminadas a compensar la imposibilidad para usar activamente el diafragma. En estos casos, durante la fase espiratoria la musculatura de la caja torácica se relaja, desplazándose ésta hacia dentro, al mismo tiempo que se produce una contracción de la musculatura abdominal, con un desplazamiento hacia dentro de la pared abdominal, que incrementa la presión gástrica y provoca un drástico descenso de los volúmenes pulmonares hasta proporciones inferiores a los de la capacidad residual funcional. Durante la fase inspiratoria, la contracción de la musculatura torácica, con expansión de la caja torácica, y la relajación simultánea de la musculatura espiratoria con expansión, no paradójica, de la pared abdominal ocasiona una caída brusca de la presión gástrica y un descenso pasivo del diafragma⁸⁰. En otras palabras, la contracción muscular abdominal espiratoria prolongada logra un efecto péndulo o gravitatorio diafragmático en la próxima inspiración.

La parálisis bilateral (**Figura 8**) suele ocasionar disnea incluso en reposo, con ortopnea, aún en ausencia de otra patología asociada y puede poner en riesgo la vida del paciente. Con frecuencia estos pacientes se quejan de disnea en relación con actividades que requieren un reclutamiento de la musculatura espiratoria, como por ejemplo al inclinarse o levantarse. No obstante, el *cor pulmonare* es infrecuente en pacientes con formas aisladas de parálisis bilateral, probablemente debido al reclutamiento compensatorio efectuado por la musculatura espiratoria y de la caja torácica durante la vigilia y el sueño, previniendo el deterioro del intercambio gaseoso a nivel pulmonar^{73, 81}.

Figura 8.

Paciente con parálisis diafragmática bilateral idiopática.



1.5 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN DE LA PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA

La parálisis o paresia diafragmática sigue siendo una entidad clínica probablemente infradiagnosticada, debido en parte a la relativa inaccesibilidad del diafragma y el nervio frénico para un estudio directo de su función. Existen numerosas técnicas indirectas que a lo largo de décadas han sido empleadas para su diagnóstico, pero todas ellas han presentado limitaciones.

1.5.1 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Radiológicamente la parálisis frénica se manifiesta como una elevación del hemidiafragma afecto o como un desplazamiento paradójico (elevación en inspiración y descenso en espiración). En la mayoría de los estudios, el desplazamiento del diafragma es de 3 a 5 cm (rango de 2-10 cm)⁸²⁻⁸⁶,

aceptándose como patológico un desplazamiento inferior a 3 cm. Sin embargo el diafragma se puede elevar por otras causas, como atelectasias, neumonías, etc.

Además, en el caso particular del postoperatorio inmediato, el diagnóstico precoz de la parálisis diafragmática es difícil, ya que muchos de los pacientes están bajo ventilación mecánica, con presión positiva, que mantiene el diafragma en su posición normal, de modo que no es infrecuente la detección de la anomalía tras la extubación o la retirada del soporte ventilatorio³¹. En estos pacientes, se debe sospechar el diagnóstico cuando no se puede llevar a cabo una disminución progresiva de las medidas de soporte respiratorio en ausencia de patología neumológica o cardíaca que lo justifique⁸⁷, así como ante la observación de signos radiológicos indirectos como la presencia de atelectasias basales³², infiltrados pulmonares² y aspiraciones unilaterales, o desarrollo de derrames pleurales persistentes.

Una de las complicaciones postoperatorias más significativas con relación a la CCRM es la alteración del intercambio de gases a nivel pulmonar. Durante el postoperatorio existe una gran susceptibilidad del miocardio a los efectos que pueda tener la hipoxemia. Numerosos estudios han tratado de dilucidar la etiología de la alteración del intercambio gaseoso y, aunque los mecanismos no han sido totalmente aclarados, la presencia de atelectasias basales ha sido un hallazgo casi constante. Aunque ambos lóbulos inferiores pueden afectarse, el lado izquierdo es el más habitual.

Estas atelectasias se han atribuido clásicamente a la retención de secreciones debido a una tos débil, disminución de la movilidad, distensión gástrica, contusión pulmonar intraoperatoria o carencia de presión positiva espiratoria durante el postoperatorio. Posteriormente, una serie de publicaciones, propusieron que el predominio izquierdo de las atelectasias podía explicarse por la lesión intraoperatoria del nervio frénico izquierdo por hipotermia^{2-4, 21, 23}, al permanecer en contacto durante su recorrido pericárdico con la solución fría aplicada localmente (**Figura 9**). De hecho, algunos estudios, diseñados para evitar la exposición directa del nervio frénico al frío, mostraron descensos significativos de la incidencia de atelectasias postoperatorias^{4, 23}.

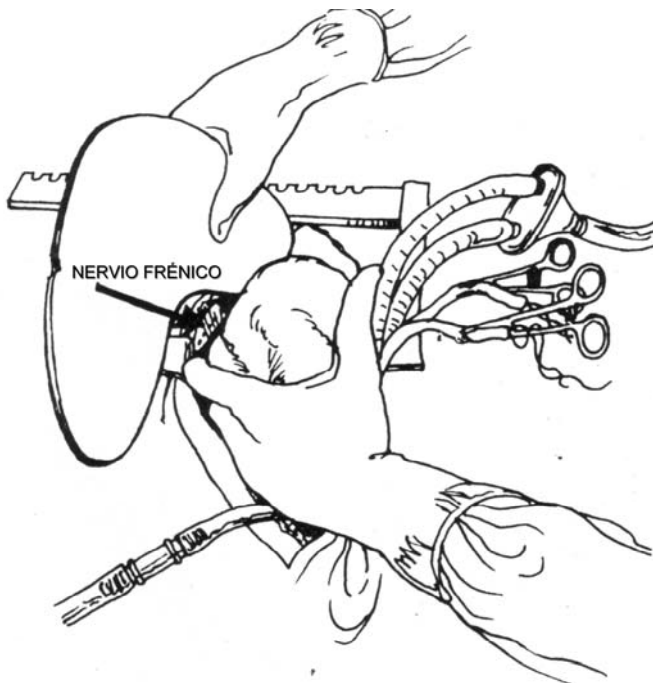


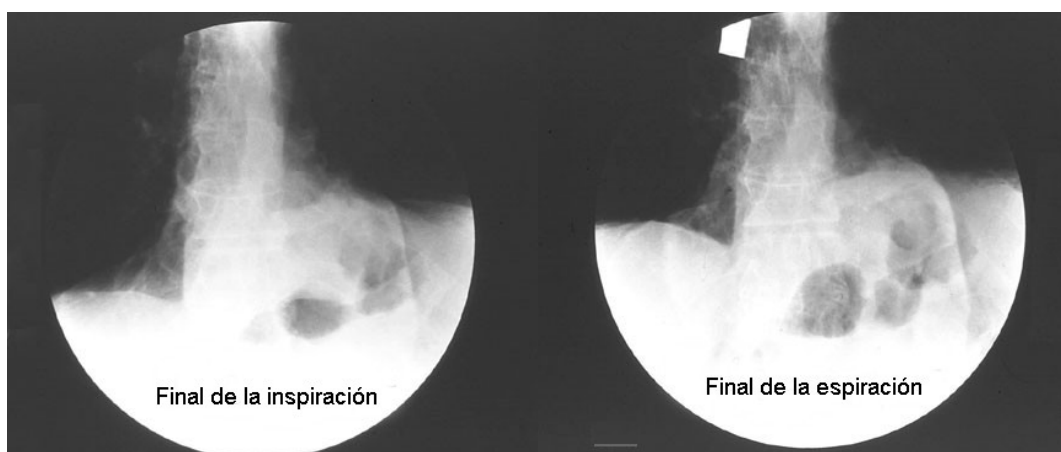
Figura 9.

Dispositivo de aislamiento para evitar el contacto directo del nervio frénico con el frío aplicado localmente.

1.5.2 FLUOROSCOPIA

La fluoroscopia, especialmente cuando se acompaña de la maniobra del “husmeo” de Hitzenberg, es el método más sencillo para examinar la forma y la posición del músculo diafragma así como su respuesta a la inspiración voluntaria máxima. De hecho, es considerada una exploración clásica de diagnóstico de la parálisis diafragmática^{82, 88} (**Figura 10**).

Figura 10. Fluoroscopia en un paciente con parálisis diafragmática unilateral izquierda. El hemidiafragma izquierdo no se moviliza durante la inspiración.



Con la inspiración máxima, el diafragma en condiciones normales desciende aproximadamente 5-10 cm, de modo que un descenso menor a 5 cm puede ser considerado como un signo indirecto de paresia o parálisis completa, aunque no específico de ésta, ya que puede observarse en otras patologías de origen muy diverso (v.g., un enfisema). En términos generales, el ascenso del hemidiafragma, la movilidad disminuida, ausente o paradójica, durante la realización de esta maniobra, o la danza mediastínica durante la respiración se han considerado signos clásicos de parálisis diafragmática⁸⁹.

La fluoroscopia ha demostrado ser una técnica inespecífica en diversos estudios. Alexander y colaboradores⁸⁶ mostraron que un 9% de sus 776 sujetos normales presentaban movimiento paradójico unilateral durante la realización de la fluoroscopia, en proyección posteroanterior, con maniobra de husmeo. Un 2% de los sujetos explorados en esta misma serie, presentó movimiento paradójico bilateral. De todos modos, el porcentaje de falsos positivos puede reducirse a la mitad si se utiliza la proyección oblicua.

Finalmente, algunos pacientes adoptan estrategias durante la respiración que contrarrestan su incapacidad para activar el diafragma durante la fase inspiratoria, relajando la musculatura abdominal abruptamente al inicio de la misma, provocando el descenso pasivo del diafragma y dando una falsa apariencia de normalidad⁹⁰.

1.5.3 ECOGRAFÍA DEL DIAFRAGMA

La introducción de los ultrasonidos en el estudio de las alteraciones diafragmáticas ha supuesto una mejora importante en el diagnóstico. El diafragma es fácilmente visible en los cortes sagitales, donde el hígado provee una buena ventana acústica. En el lado izquierdo, sin embargo, las dificultades para la visualización del diafragma son mayores.

La exploración mediante ultrasonidos se ha venido utilizando, al igual que la fluoroscopia, para evaluar el desplazamiento de la cúpula diafragmática, pero con la ventaja de no exponer al paciente a la radiación. Además, esta técnica, a

diferencia de la fluoroscopia, facilita la visualización de la silueta diafragmática aún en presencia de atelectasias o derrames pleurales (**Figura 11**).

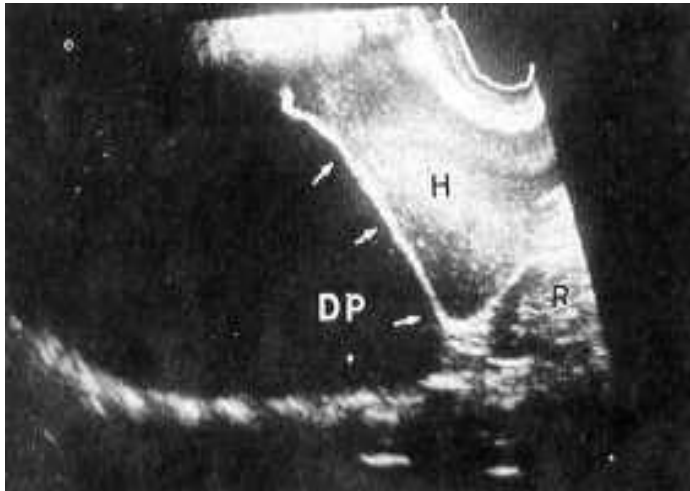


Figura 11.

Corte sagital ultrasonográfico del hipocondrio derecho en un paciente con derrame pleural masivo derecho (**DP**), que desplaza e invierte el diafragma (**flechas**).

La ausencia de movilidad o la confirmación de movimiento paradójico durante la inspiración son criterios de parálisis, pero las dificultades mayores radican en los casos de paresia con disminución parcial de su movilidad. Algunos estudios han sugerido que desplazamientos inferiores a 2 cm pueden indicar una hipomotilidad del músculo⁸³, aunque no dejaría de ser una vez más un dato poco específico. El grado de asimetría observado con relación a la movilidad de ambos hemidiafragmas también se ha propuesto como parámetro diagnóstico indicativo de parálisis unilateral⁹¹.

Recientes estudios han utilizado esta técnica para medir el grosor del músculo diafragmático en la zona de aposición^{92, 93}, con el objetivo de valorar su capacidad para distinguir entre un diafragma funcionalmente normal y otro paralizado. Teóricamente, el diafragma crónicamente paralizado desarrollaría una atrofia por denervación y por consiguiente un progresivo adelgazamiento

observable en reposo, así como una ausencia de engrosamiento durante la inspiración debido a la falta de acortamiento⁹⁰. Sin embargo esta técnica no esta exenta de limitaciones, especialmente en sujetos con parálisis incompletas o en fase aguda de evolución, en pacientes con debilidad muscular generalizada en ausencia de parálisis diafragmática, o en individuos de corta estatura⁹⁴. La gran limitación de esta técnica, por otro lado, es su dependencia del esfuerzo, dado que las determinaciones con relación al grosor de la pared muscular se efectúan en condiciones de capacidad pulmonar total y capacidad residual funcional; siendo el grado de colaboración, una vez más, un factor importante a considerar.

Finalmente, la ecografía del diafragma tiene limitaciones similares a las expuestas para la fluoroscopia: Una vez más, la relajación de la musculatura espiratoria durante la fase inicial de la inspiración puede provocar el descenso pasivo del músculo en sujetos con parálisis diafragmática, aunque este fenómeno suele ser menos frecuente dado que el paciente es explorado en decúbito supino. Por otro lado, la presencia de gas intestinal puede dificultar la visualización de la cúpula diafragmática, especialmente en el lado izquierdo.

1.5.4 RESONANCIA MAGNÉTICA DEL DIAFRAGMA

La descripción del movimiento diafragmático mediante resonancia magnética (*RM*) exige la disponibilidad de un equipo capaz de aplicar gradientes de campo magnético de gran intensidad para lograr la adquisición de imágenes a intervalos de 1 segundo de duración, o incluso menos, en un único plano durante la respiración⁸⁵.

Esta técnica presenta algunas ventajas con relación a la fluoroscopia como el disponer de un mayor campo de visión, la relativa facilidad para realizar mediciones muy precisas a expensas de la propia calibración espacial digital del equipo y la ausencia de magnificación de la imagen, así como la posibilidad de visualizar los movimientos de diferentes segmentos del diafragma en múltiples planos. Sin embargo presenta como principales desventajas la resolución temporal limitada (habitualmente 3-5 imágenes por segundo), la necesidad de efectuar la exploración con el paciente en decúbito supino y la imposibilidad de disponer de equipos portátiles; siendo además una prueba de gran duración y costo económico que, como el resto de las técnicas morfológicas, no aporta información directa sobre la función del nervio o el músculo, estando expuesta a las mismas limitaciones⁹⁵.

1.6 PRUEBAS DE VALORACIÓN GLOBAL DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

Los músculos tienen un doble efecto; el desarrollo de fuerza y el acortamiento. La fuerza habitualmente es medida, en el sistema respiratorio, mediante la estimación de las presiones desarrolladas; y el acortamiento, se expresa en términos de cambios de volumen pulmonar o desplazamiento de las estructuras de la pared torácica. Por tanto, la evaluación cuantitativa de la actividad muscular respiratoria se ha basado clásicamente en la medición de volúmenes, desplazamientos, presiones, así como el cambio evolutivo de estas variables.

La reducción de la capacidad vital forzada (CVF) es un dato muy usado en el diagnóstico de los trastornos neuromusculares en general, aunque resulta inespecífico y poco sensible, ya que es necesaria una reducción de la fuerza de los músculos respiratorios superior al 50% para que la CVF disminuya significativamente⁹⁶. Puede considerarse que el componente “capacidad inspiratoria” de la CVF informa de la función de los músculos inspiratorios y el “volumen de reserva espiratorio” de los músculos espiratorios⁷¹.

La postura, debido al efecto gravitatorio de las vísceras abdominales sobre el diafragma, influye también sobre la CVF, lo que puede tener interés en la detección precoz de la parálisis diafragmática. Cuando, al realizar la prueba en supino, se observa una pérdida de CVF de un 25-50%, se debe sospechar el

diagnóstico de parálisis diafragmática, habitualmente bilateral^{71, 79}. Sin embargo, se trata de una exploración que carece de suficiente sensibilidad y especificidad⁹⁷.

La exploración de la fuerza de los músculos respiratorios valora la máxima tensión que éstos son capaces de generar en una inspiración forzada⁹⁸. La fuerza muscular no sólo depende de la propia masa muscular y su contractilidad, sino de otros factores como la carga mecánica, la longitud muscular o la velocidad de acortamiento.

Las maniobras requeridas para efectuar el esfuerzo respiratorio máximo pueden ser estáticas (sin flujo aéreo, reflejando la contracción a isovolumen pulmonar), o dinámicas. A su vez, el esfuerzo máximo puede ser de carácter voluntario o inducido por estimulación nerviosa. El método más accesible en nuestro medio es la determinación de las presiones estáticas máximas en la boca y de forma voluntaria, con la colaboración del paciente.

Durante la relajación muscular estática, la presión en boca está determinada por la presión de retracción elástica del sistema respiratorio. Cuando se produce la contracción de la musculatura respiratoria, la presión ejercida por los mismos ocasiona cambios en la presión pleural, que acaban trasladándose a la boca. El procedimiento empleado para determinar las presiones máximas en boca es el clásico descrito por Black y Hyatt⁹⁹. La PIM se determina partiendo de un volumen residual, mediante una inspiración máxima sostenida durante 3-5 segundos, con la vía aérea ocluida (maniobra de Müller). Para la lectura de la presión se considera aquella que resulta mantenida tras el primer segundo,

debiéndose realizar un mínimo de seis maniobras correctas, con un descanso de un minuto entre ellas; eligiéndose la tres con mayor reproducibilidad (diferencia $< 5\%$ o $< 5 \text{ cm H}_2\text{O}$)¹⁰⁰.

La PIM, considerada una técnica no invasiva, sencilla y con una reproducibilidad aceptable, presenta sin embargo una serie de inconvenientes como la incapacidad para discriminar grupos musculares, englobando a todos los músculos inspiratorios y a algunos espiratorios; estando su registro influenciado además por la contracción de los músculos bucinadores. Por otro lado, debido a que la PIM se determina partiendo del volumen residual, ésta refleja la fuerza activa de los músculos inspiratorios y la presión de retracción elástica del sistema respiratorio. Se calcula que esta última puede suponer una presión adicional de $30 \text{ cm de H}_2\text{O}$ ⁹⁸. Por otro lado, la PIM depende también del volumen pulmonar, de modo que al aumentar el volumen pulmonar, la PIM se reduce, como consecuencia de las propiedades longitud-tensión de los músculos respiratorios, y en especial del diafragma.

Pero la gran limitación de esta técnica es su dependencia del esfuerzo, estando condicionada por múltiples factores como el nivel de esfuerzo voluntario desarrollado por el paciente, su grado de alerta, atención, motivación, capacidad de aprendizaje y por las propias instrucciones dadas por el técnico. Además, la reproducibilidad del registro no garantiza el esfuerzo máximo. De hecho, los sujetos sanos pueden realizar de forma voluntaria esfuerzos submáximos reproducibles¹⁰¹. Aunque estos inconvenientes pueden evitarse parcialmente

mediante la contracción diafragmática provocada mediante estimulación magnética o eléctrica, ésta no está exenta de limitaciones que posteriormente serán comentadas.

En general se acepta que una PIM > 80 cm de H₂O permite excluir una afectación neuromuscular, y valores < 50 cm de H₂O deben sugerirla¹⁰². Habitualmente se considera que una PIM < 30% del valor teórico se asocia a una insuficiencia respiratoria hipercápnica y un paciente con una PIM < 20 cm de H₂O precisa ventilación mecánica.

Sin embargo, la PIM disminuida no es exclusiva de la patología neuromuscular con afectación de la musculatura respiratoria y puede observarse en otras patologías como la enfermedad obstructiva crónica, debido a la hiperinsuflación, obteniéndose hasta un 14% de falsos diagnósticos de debilidad muscular respiratoria en estos pacientes¹⁰³.

1.7 PRUEBAS ESPECÍFICAS DE VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR RESPIRATORIA

1.7.1 PRESIÓN TRANSDIAFRAGMÁTICA

Durante la inspiración el diafragma se contrae y desplaza su cúpula hacia abajo, produciendo una presión negativa en el tórax y una presión positiva en el abdomen. La presión gástrica (P_{ga}) refleja la presión abdominal, mientras que la presión esofágica (P_{es}) se corresponde con la presión intratorácica. La diferencia entre ambas recibe el nombre de presión transdiafragmática (P_{di}).

El registro de las presiones esofágica y gástrica sirve para conocer el estado de los músculos inspiratorios y espiratorios. De modo que, el registro de la P_{es} durante la tos, refleja la actividad de los músculos espiratorios; pero es la relación entre la P_{ga} y la P_{es} , respirando a volumen corriente, la que permite evaluar de forma indirecta la fuerza desarrollada por el músculo diafragma, siempre y cuando otros músculos no contribuyan a generar presión.

Durante la respiración en reposo las presiones generadas tienen signos opuestos, de modo que la P_{ga} aumenta y la P_{es} disminuye. En los casos de parálisis diafragmática el cociente entre ambas presiones es positivo; es decir, la variación de la P_{es} es igual a la variación de la P_{ga} .

Existen varios métodos de registro para medir la P_{di} . Los sistemas catéter-balón son los más utilizados, con la consiguiente incomodidad, y el método de

activación se lleva a cabo de forma voluntaria, requiriendo la colaboración del paciente. La activación voluntaria del diafragma se puede realizar en diferentes situaciones temporales, que van desde la respiración a volumen corriente (Pdi_{media}) hasta la realización de maniobras voluntarias máximas (Pdi_{max}). La relación entre ambas, Pdi_{media} y la Pdi_{max} da una idea de la reserva funcional del diafragma ante los diferentes grados de trabajo muscular respiratorio (Pdi_{media}/Pdi_{max}).

Aunque algunos autores han considerado esta técnica como “patrón oro” para el diagnóstico de la parálisis diafragmática bilateral, lo cierto es que esta técnica mide de un modo indirecto la capacidad contráctil del diafragma para provocar variaciones de presión, estando condicionada por varios factores. En aquellos casos en los que el registro se efectúa tras una maniobra voluntaria, el grado de colaboración del paciente es decisivo, siendo necesarias un número mínimo de maniobras para obviar el efecto aprendizaje. De hecho, para lograr una Pdi_{max} con resultados óptimos y reproducibles es necesario que el paciente, sentado, realice una inspiración máxima combinando la maniobra de Müller con un esfuerzo expulsivo abdominal simultáneo, con control visual para facilitar el aprendizaje de la maniobra y conseguir un mayor activación, isométrica, del diafragma¹⁰⁴. La maniobra mediante inspiración máxima forzada con la vía aérea permeable ($Pdi_{max} sniff$) es una buena alternativa a las maniobras estáticas, pero sigue siendo necesario un cierto grado de práctica y la repetición de al menos 10 maniobras para lograr la máxima reproducibilidad.

Aquellos pacientes encamados, con deterioro general del nivel de conciencia y de su estado físico, difícilmente van a permitir obtener parámetros reproducibles y fiables. Por otro lado, los cambios en el volumen pulmonar pueden influir de forma determinante en los resultados. La coexistencia de patología neuromuscular con afectación de la musculatura respiratoria, patología respiratoria (neumotórax, derrame pleural, atelectasias, condensaciones parenquimatosas, etc.) o cardíaca puede condicionar los resultados añadiendo inespecificidad a la técnica.

1.7.2 PRESIÓN TRANSDIAFRAGMÁTICA PROVOCADA TRAS ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA O MAGNÉTICA

La determinación de la presión transdiafragmática mediante estimulación magnética o eléctrica del nervio (*Pdi twitch*) se suele llevar a cabo, en la mayoría de los estudios, con el paciente sentado. No obstante, la presión obtenida suele alterarse poco con la posición del paciente. La correcta ejecución de la técnica exige una adecuada relajación de la musculatura respiratoria en situación de capacidad residual funcional o con 500 ml aproximadamente. La sujeción del abdomen no parece tener una gran influencia sobre la *Pdi* voluntaria, pero, sin embargo, sí que incrementa significativamente los valores de la *Pdi twitch*¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Por consiguiente, la sujeción de la pared abdominal, durante la estimulación nerviosa eléctrica o magnética, garantiza una contracción diafragmática prácticamente isométrica, y debe tenerse en cuenta durante la realización de la

exploración, dificultando la estandarización de la técnica en la práctica clínica diaria.

1.7.2.1 ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NERVIO FRÉNICO

La estimulación eléctrica debe aplicarse bilateralmente, empleándose normalmente un electrodo de superficie bipolar sobre la superficie de la piel, en el borde posterolateral del músculo esternocleidomastoideo, y preferiblemente mediante un estímulo simple. La estimulación tetánica, con la que se logran las máximas presiones, se tolera mal, siendo dolorosa y causando una contracción intensa y mantenida de la musculatura cervical.

La Pdi *twitch* obtenida depende de varios factores, como el grado de activación del nervio frénico, la contracción de los músculos abdominales, los cambios de postura y los cambios en los volúmenes pulmonares.

La invasividad del método, la dificultad inherente a la propia técnica para garantizar estímulos bilaterales supramaximales y simétricos, sin una coestimulación del plexo nervioso adyacente que modifique las características mecánicas de la caja torácica, así como el fenómeno de potenciación *twitch* como consecuencia de la estimulación reiterada del nervio, la convierten en una técnica con importantes limitaciones en la práctica clínica diaria.

1.7.2.2 TÉCNICAS DE EXPLORACIÓN MEDIANTE ESTIMULACIÓN

MAGNÉTICA

La introducción de estimuladores magnéticos, capaces de vencer la resistencia de los tejidos para estimular las neuronas, abre una nueva posibilidad en el campo de los estudios electrofisiológicos de las vías nerviosas centrales. Se trata de una técnica de fácil aplicación, efectuada con el sujeto consciente y pudiendo contar por consiguiente con su colaboración activa.

El método de activación diafragmática mediante estimulación magnética se puede realizar no sólo a nivel cortical (estimulación transcraneal) sino también a nivel cervical, o incluso focal sobre el propio nervio, de forma bilateral.

La estimulación magnética cervical es molesta, ya que suele ser inevitable la estimulación de otros grupos musculares, troncos y raíces nerviosas próximas al área de estímulo, causando frecuentemente la contracción dolorosa de la musculatura del cuello, con la flexión brusca del mismo, e incluso la contracción de la musculatura superior de la caja torácica a intensidades altas¹⁰⁸. Hay que recordar, por otro lado, la dificultad inherente a la propia técnica para saber si se alcanza la estimulación supramaximal del nervio, que nos garantice un registro lo más fisiológico posible de las presiones desarrolladas por el diafragma. De hecho, es necesario recurrir a las técnicas de registro neurofisiológicas para confirmar este extremo.

Con este método no se produce el fenómeno de potenciación *twitch*; sin embargo, al ser la estimulación magnética menos selectiva que la eléctrica, la Pdi *twitch* obtenida es mayor que la Pdi *twitch* eléctrica, debido a la coactivación de los músculos accesorios del cuello.

Para la estimulación magnética focal del nervio frénico se utilizan dos pequeñas bovinas con forma de “mariposa”, aplicadas sobre el cuello en el mismo punto de estimulación empleado para la estimulación eléctrica percutánea del nervio. El estímulo puede ser aplicado al paciente en diferentes circunstancias, incluso en decúbito supino. Una alternativa interesante es la estimulación bilateral simultánea del nervio frénico mediante una bovina circular de 90 mm de diámetro aplicada sobre la parte superior del esternón¹⁰⁹, aunque aún se carece de suficiente experiencia clínica.

Esta técnica, mejor tolerada por los pacientes, suele evitar la coactivación de estructuras nerviosas o musculares próximas al área de estímulo, obteniéndose resultados similares a la estimulación eléctrica, pero no estando exenta de limitaciones muy parecidas a ésta. Una vez más, las presiones obtenidas no dependen sólo de las propiedades mecánicas del diafragma sino también de las de la propia caja torácica y la pared abdominal; y tanto la posición del paciente como las condiciones de estimulación son factores determinantes.

Por último, la estimulación magnética transcraneal del diafragma se lleva a cabo mediante la aplicación de un campo magnético variable, de muy breve duración y alta intensidad, a nivel craneal¹¹⁰. La estimulación en sí misma es

indolora aunque la determinación de las presiones exige, como en las técnicas precedentes, una metodología igualmente invasiva y molesta para el paciente. Aunque es cierto que el registro de la presión nasal *twitch* y el de la presión en boca *twitch* son alternativas menos agresivas que la medida de la Pdi *twitch*, la correlación entre ellas, en sujetos sanos, no está confirmada para algunos autores.

Finalmente, la técnica es muy dependiente del diseño, así como de la forma y posición del estimulador, pudiendo activar otras áreas y vías motoras. Además, el umbral de respuesta está condicionado por la actividad cortical subyacente y el grado de inhibición o facilitación cortical existente, por lo que la reproducibilidad es cuestionable.

1.8 EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA DEL NERVIO FRÉNICO Y EL DIAFRAGMA

La electromiografía constituye el método de elección para el diagnóstico de la patología neuromuscular periférica. La neurografía frénica y la electromiografía tanto del diafragma como del resto de la musculatura implicada en la respiración, constituyen herramientas indispensables de diagnóstico cuando se sospecha el origen neurológico del fallo respiratorio, y debe considerarse como una parte de la valoración neurofisiológica global del paciente sometido a estudio.

Ambas técnicas representan una profundización del diagnóstico neurológico clínico, aportando información cuantitativa y por consiguiente ofreciendo una mayor precisión y exactitud en el diagnóstico de las alteraciones neuromusculares. Su elevada sensibilidad permite la detección incluso de trastornos subclínicos, aportando información fisiopatológica, y facilitando la distinción entre procesos clínicamente similares.

1.8.1 ESTUDIO DE CONDUCCIÓN DEL NERVIO FRÉNICO

1.8.1.1 INTRODUCCIÓN

La exploración electrofisiológica del nervio frénico juega un papel destacado en la valoración de la función respiratoria en pacientes con lesión de dicho nervio, bien de forma aislada o en el contexto de enfermedades neuromusculares de origen muy diverso. El uso adecuado de estas técnicas permite la confirmación de la lesión del nervio, el tipo de lesión, el grado de severidad, así como establecer un pronóstico de recuperación funcional y efectuar un seguimiento evolutivo preciso.

Algunas de las ventajas más relevantes de esta técnica fueron ya destacadas por De Troyer , en 1982¹¹¹. Su capacidad para aportar información cuantitativa sobre la función del nervio frénico, especialmente en los casos de afectación incompleta; así como la valoración fiable de la función del nervio en presencia de atelectasias, derrames o adherencias pleurales, o cualquier otro tipo de patología pulmonar congénita o adquirida le confiere una gran ventaja con respecto a las técnicas de exploración por imagen.

Esta técnica fue originalmente descrita por Delhez en el año 1965¹¹² y, desde entonces, se han descrito varias modificaciones a la misma con diferentes métodos de estimulación del nervio y registro de la respuesta correspondiente al músculo diafragmático. A pesar de ello, continúa siendo una técnica relativamente desconocida y en ocasiones poco asequible, que se sigue considerando, erróneamente, poco precisa, molesta para el paciente así como técnicamente difícil y laboriosa para el propio explorador.

Las diferentes técnicas de estimulación y registro del nervio descritas en la literatura muestra una metodología muy variable e incluyen la estimulación eléctrica percutánea en el borde posterior del músculo esternocleidomastoideo (*ECM*) a nivel de la fosa supraclavicular^{113, 114}, en el borde superior del cartílago tiroides^{115, 116} o el cartílago cricoides^{117, 118}; la estimulación con electrodo de aguja detrás de éste músculo a la altura del cartílago tiroides¹¹⁹ o la estimulación magnética¹²⁰. Para el registro de la respuesta diafragmática se han usado electrodos intraesofágicos¹¹⁷, electrodos de superficie sobre la pared torácica anterior o lateral, con diferentes posiciones, e incluso electrodos de aguja insertados directamente en el músculo diafragma¹²¹. Esta gran variabilidad metodológica incluye también el uso de diferentes tipos de electrodos de aguja para el registro (bipolar o monopolar). La variabilidad metodológica y los diferentes criterios de selección de sujetos estudiados justifican las diferencias observadas respecto a los valores de normalidad de los diferentes parámetros electrofisiológicos, así como los límites de normalidad establecidos (**Tabla 1**). El parámetro más ampliamente valorado en la literatura es la latencia de la

respuesta del nervio, con un valor medio de 7.5 ms y un amplio rango de los valores extremos entre 5.5 ms y 9.5 ms.

Tabla 1.

Resumen de resultados de 12 estudios representativos, realizados en los últimos 40 años, sobre el tiempo de conducción del nervio frénico mediante estimulación eléctrica percutánea.

Autor, año	Nº	Latencia	Latencia-D	Latencia-I
Delhez, 1965	30		7.50 ± 0.53	8.2 ± 0.71
Newsom-Davis, 1967	18	7.70 ± 0.80		
Delhez, 1979	30		7.50 ± 0.53	8.2 ± 0.71
Shaw et al., 1980	60	8.40 ± 0.78		
MacLean y Mattioni, 1981	30	7.44 ± 0.59	(D vs I ≠ 0.08 ± 0.42)	
De Troyer y Vanderhoeft, 1982	31	7.00 ± 0.90		
Markand et al, 1984	50		7.77± 0.77	7.74± 0.76
McKenzie y Gandevia, 1985	20		7.68 ± 0.56	7.92 ± 0.92
Mier et al., 1987	83		6.94 ± 0.77	6.61 ± 0.77
Swenson y Rubenstein, 1992	20		6.87± 1.37	6.72± 1.15
Chen et al., 1995	25	6.54 ± 0.77	(D vs I ≠ 0.34 ± 0.27)	
Similowski et al., 1997	7	6.41± 0.84	6.57 ± 0.97	6.24 ± 0.72

Valores: Media±DE. Latencia-D: Latencia del nervio frénico derecho. Latencia-I: Latencia del nervio frénico izquierdo. D vs. I: Diferencia de latencias entre lados.

Bolton¹²² y Chen et al¹¹³. describieron en 1993 y 1995, respectivamente, una técnica de conducción motora del nervio frénico, modificación de la descrita por Markand¹¹⁶ y Newsom-Davis¹¹⁵ con anterioridad. Este grupo de investigación estableció una metodología de fácil aplicación, útil en pacientes con un acceso

difícil, especialmente durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o en el postoperatorio, debido a la presencia de electrodos, catéteres y vías centrales en el cuello.

1.8.1.2 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

El paciente es explorado mientras permanece en posición de decúbito supino con el cuello en posición neutra o ligeramente extendido. La estimulación del nervio frénico, supramaximal, se realiza en el borde posterior del músculo ECM, aproximadamente a 2 cm por encima de la clavícula. La estimulación se realiza mediante un electrodo de superficie bipolar, con el cátodo orientado distalmente;

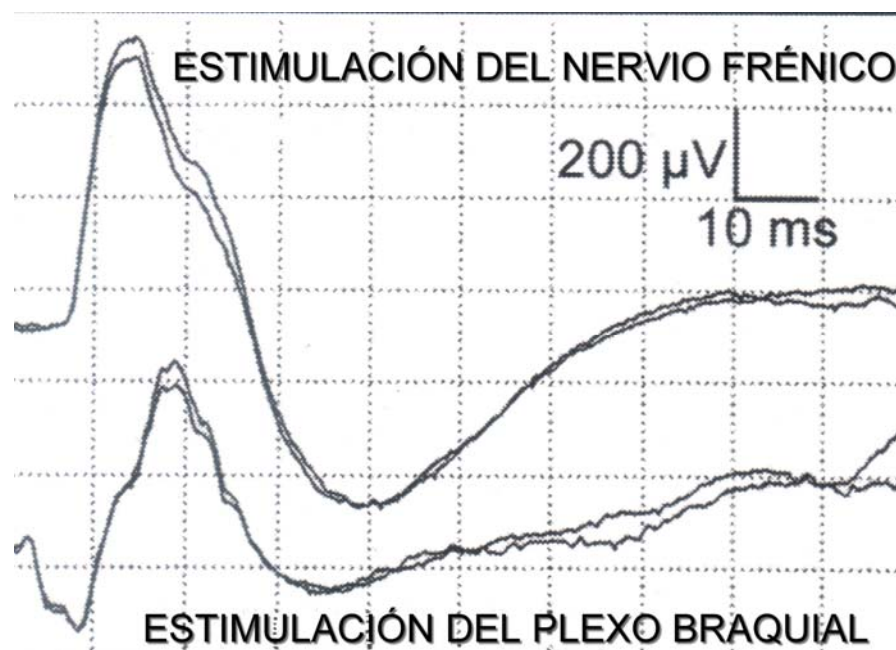
Habitualmente se emplean estímulos de 0.1-0.2 ms de duración, con una frecuencia de 1 Hz; pero en pacientes obesos, con un cuello grueso, o en aquellos casos de hipoexcitabilidad del nervio por lesión suelen ser necesarias duraciones de 0,5 milisegundos o incluso 1 milisegundo de duración. En cualquier caso debe evitarse intensidades de estímulo que excedan los valores supramáximos, ya que la estimulación puede resultar dolorosa.

La coestimulación del plexo braquial es evitable mediante la recolocación del electrodo de estímulo. En cualquier caso, la respuesta es fácilmente identificable al tratarse de un potencial con una latencia acortada, de baja amplitud y con una deflexión inicial positiva (**Figura 12**). Por otro lado, el paciente experimenta habitualmente parestesias así como un desplazamiento brusco del

hombro y el brazo adyacente al estímulo. La estimulación pura del nervio frénico es indolora, provoca una sensación de hipo o inspiración involuntaria brusca e intensa, con una expansión del abdomen.

Figura 12.

Técnica de estimulación del nervio frénico. En el trazado superior se muestra el registro del potencial de acción motor compuesto (PAMC). La estimulación inadvertida del plexo braquial produce una respuesta de baja amplitud, latencia acortada y deflexión inicial positiva.



El registro se realiza mediante dos electrodos de superficie, el primero de ellos colocado a 5 cm por encima del apéndice Xifoides (G_1) y el segundo sobre el margen costal, a una distancia de 16 cm respecto al primero (G_2) (**Figura 13**).

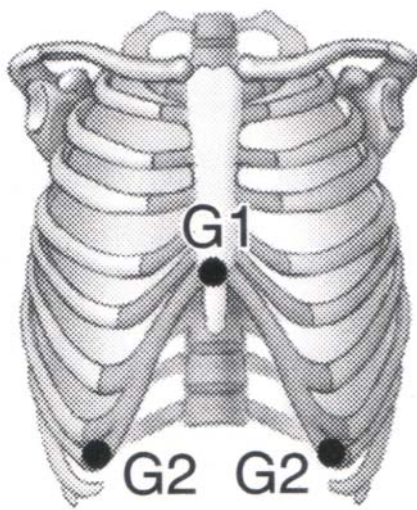


Figura 13.

Estudio de conducción del nervio frénico.

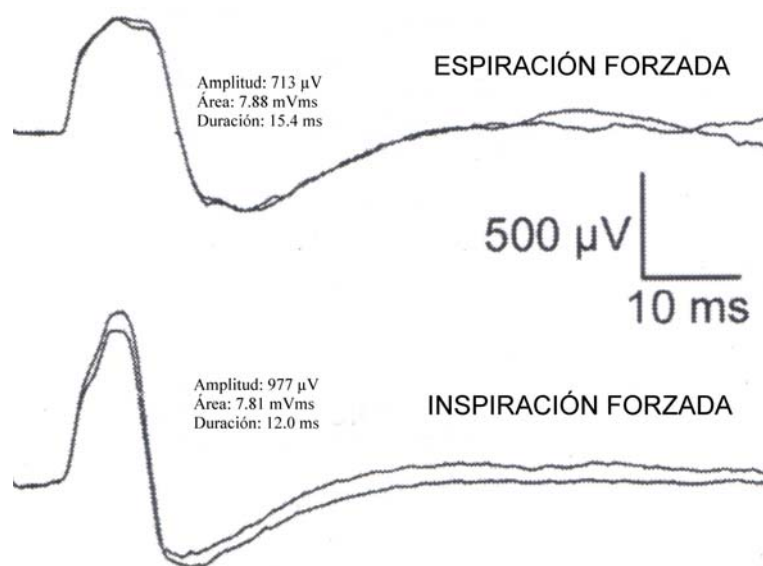
Representación esquemática de la colocación de los electrodos de registro.

Los filtros utilizados para el registro se sitúan entre 5 Hz y 5 kHz, con una sensibilidad inicial de 500 mV por división (variable en función de la amplitud obtenida) y un barrido de pantalla de 10 ms por división.

Debido a la posición de los electrodos de registro, la señal correspondiente al nervio frénico puede verse interferida por la señal electrocardiográfica (*ECG*), que en cualquier caso es fácilmente reconocible y no ocasiona especiales dificultades en sujetos adultos. Se trata de un potencial de gran amplitud y duración evitable mediante la repetición del estímulo y la obtención de un nuevo registro.

La apariencia del potencial registrado se ve influenciada por las diferentes fases del ciclo respiratorio. En particular, durante la fase inspiratoria, el tamaño de la señal registrada es mayor que durante la fase espiratoria, acortándose su duración pero sin observarse una variación del área negativa de la señal o en la latencia (**Figura 14**).

Figura 14.
Morfología del PAMC del diafragma con relación al ciclo respiratorio



Sin embargo, en condiciones normales (volumen corriente) la morfología y amplitud de las respuestas no se ven influenciadas por las fases del ciclo respiratorio, siendo fácilmente reproducible la señal y considerándose innecesaria su promediación.

Los parámetros electrofisiológicos valorados en la respuesta obtenida son la amplitud, la latencia, la duración y el área. La latencia aporta información sobre la velocidad de conducción del nervio y por tanto nos informa fundamentalmente de la situación funcional de las fibras mielinizadas, y en particular de las fibras de conducción más rápidas. La amplitud se mide desde la línea de base hasta el pico negativo, la duración desde el inicio de la deflexión del potencial hasta que vuelve a la línea de base y la superficie situada debajo de esta onda se conoce como área del pico negativo, la cual se calcula automáticamente por el equipo de electromiografía. La amplitud y el área son índices muy precisos del número de

fibras musculares activadas y, por consiguiente, del número de axones funcionantes. Por último, la morfología del potencial aporta información sobre el grado de sincronización de la conducción nerviosa.

Uno de los aspectos a considerar con relación a los parámetros descritos es la probable influencia de la edad del paciente sobre la latencia del nervio, aspecto que ha sido destacado por diferentes investigadores. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar esta relación. Esta aparente contradicción en los resultados puede deberse fundamentalmente a la limitación en los rangos de edad de las muestras seleccionadas para el estudio, ya que la velocidad de conducción comienza a disminuir a partir de la tercera década de edad, habiéndose comprobado, en la sexta década de edad, reducciones del 10% en los promedios de las velocidades de conducción de los nervios habitualmente explorados en las extremidades, fenómeno que probablemente está relacionado con la degeneración axonal y la pérdida desproporcionada de fibras de grueso calibre, altamente mielinizadas, con la edad.

Robert Chen y colaboradores¹¹³ han descrito, para el nervio frénico, incrementos de latencia de 0,32 ms por década, lo cual posiblemente puede tener un efecto clínicamente significativo cuando se exploran pacientes adultos con rangos de edad extremos. Del mismo modo, recientemente hemos podido comprobar que la latencia del nervio frénico se correlaciona con la edad durante la infancia, disminuyendo drásticamente durante el primer año de vida, conforme

progresa el proceso de mielinización del nervio, siendo necesario adoptar criterios de normalidad corregidos para la edad en pacientes pediátricos¹²³.

Parámetros antropométricos como la talla o el peso, así como el sexo de los pacientes adultos carecen de importancia en la práctica clínica diaria dada la ausencia de correlación estadística observada en la mayoría de las publicaciones.

La técnica de conducción del nervio frénico muestra un excelente grado de concordancia de los diferentes parámetros electrofisiológicos entre ambos lados, destacando especialmente la latencia y la amplitud, característica de gran ayuda en la valoración de los pacientes con parálisis unilateral del nervio frénico, por ejemplo tras intervenciones quirúrgicas.

La diferencia estadísticamente significativa observada entre las latencias de ambos lados y descrita inicialmente por Delhez¹¹², fue atribuida a una diferencia en la longitud de ambos nervios, hallazgo que sin embargo no se ha observado en posteriores estudios. Según Chen et al.¹¹³, la amplitud del lado no afectado sirve como referencia en las lesiones unilaterales del nervio, pudiéndose considerar anómalas las diferencias superiores al 40%.

Finalmente, la reproducibilidad de la técnica es buena, comparable a la de los estudios de conducción nerviosa convencionales en las extremidades y por consiguiente puede usarse para el seguimiento evolutivo de los pacientes.

1.8.2 EXPLORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA DEL DIAFRAGMA

1.8.2.1 INTRODUCCIÓN

La exploración electromiográfica del diafragma mediante electrodo de aguja sin duda es una técnica extraordinariamente útil en la valoración de la patología respiratoria de origen neuromuscular. El músculo diafragmático puede afectarse como consecuencia de traumatismos uni o bilaterales del nervio frénico, o en el contexto de enfermedades neurológicas generalizadas que pueden afectar al propio músculo, al nervio o la combinación de ambos.

La exploración selectiva a este nivel puede confirmar la presencia de signos de degeneración axonal, establecer cuantitativamente el grado de afectación, así como registrar actividad de reinervación que, en combinación con la neurografía, ayuden a establecer un pronóstico de recuperación funcional del nervio.

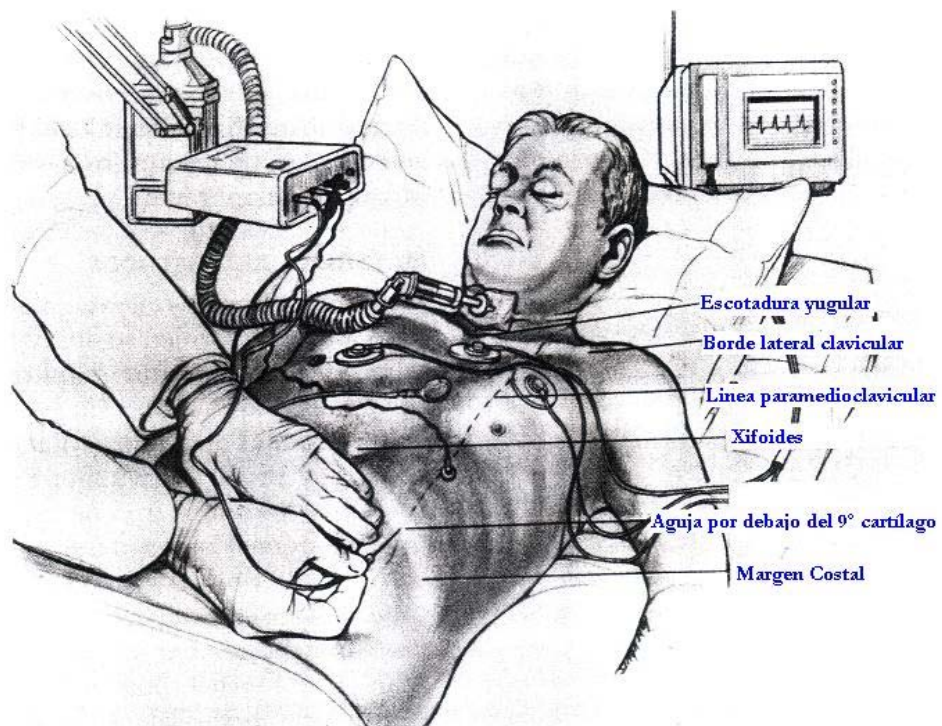
1.8.2.2 DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

Las primeras publicaciones sobre la técnica, describieron la inserción de un electrodo de aguja en el diafragma a través de la pared abdominal, orientándolo proximalmente por debajo de la zona adyacente al apéndice Xifoides¹²⁴ o bien en una posición más lateralizada por debajo del margen costal^{125, 126}, lo que implicaba un elevado riesgo de punción inadvertida de las vísceras abdominales, la cavidad pleural o incluso el propio pulmón. Esta técnica entraña una especial dificultad en sujetos obesos, donde son necesarias agujas inusualmente largas

que se insertan a través de la pared abdominal con cierto grado de angulación, mientras se comprime con la otra mano el abdomen (**Figura 15**).

Figura 15.

Electromiografía del diafragma.
Representación esquemática de la técnica descrita por Saadeh et al.

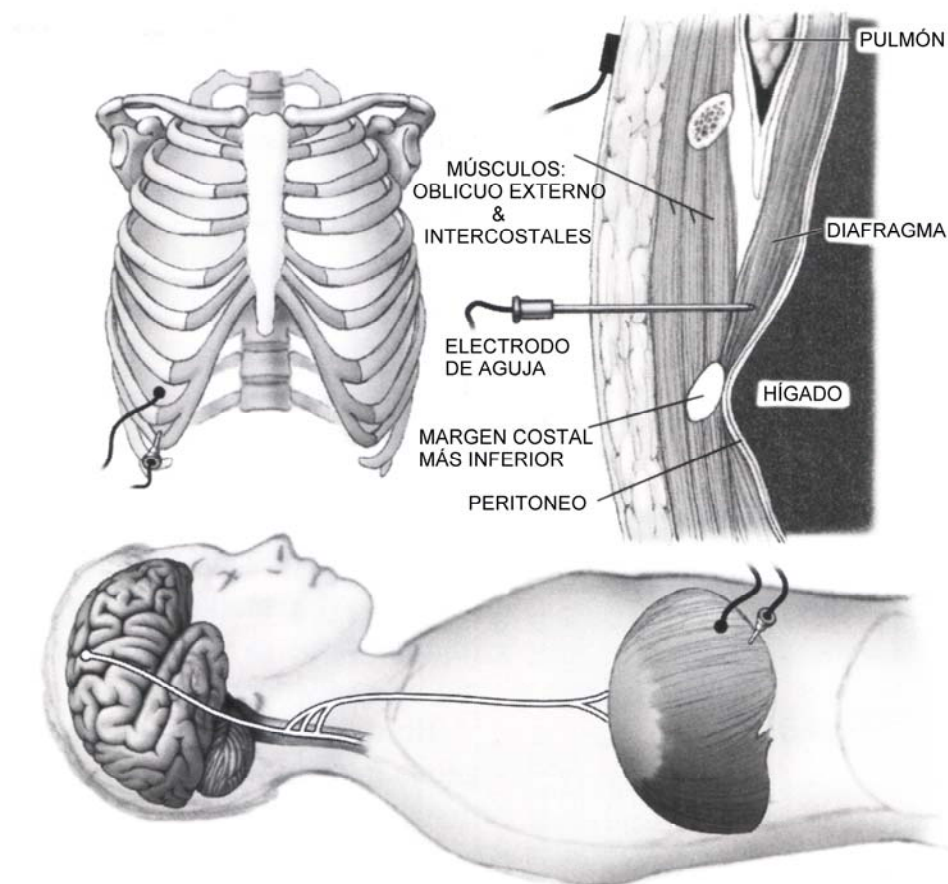


La metodología descrita por Bolton et al.¹²⁷ simplifica la exploración y la hace más segura. En esta técnica, la inserción del electrodo de aguja, preferiblemente monopolar, se lleva a cabo a través del espacio intercostal, justo por encima del margen costal más bajo, entre la línea axilar anterior y la línea media clavicular, con el paciente en decúbito supino. El electrodo de referencia (un electrodo de superficie autoadhesivo) se coloca próximo al punto de inserción

de la aguja, mientras que el electrodo de tierra, igualmente de superficie autoadhesivo, se coloca sobre la pared torácica (**Figura 16**).

Figura 16.

Electromiografía del diafragma.
Representación esquemática de la técnica descrita por Bolton et al.



Los filtros utilizados para el registro se sitúan entre 100 Hz y 10 kHz, con una sensibilidad de 100-200 μ V por división y un barrido total de pantalla de 1-2 segundos para valorar el patrón de reclutamiento de las unidades motoras durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio. Un barrido más rápido (v.g., 5

segundos), permite distinguir fácilmente los potenciales de unidad motora (*PUMs*) agrupados durante la fase inspiratoria del ciclo respiratorio, así como los intervalos libres de actividad durante la fase espiratoria. Para el análisis de la actividad espontánea del músculo en reposo (fase espiratoria) se puede utilizar una sensibilidad de 50-100 μV por división con un barrido total de pantalla de 100-200 ms, desaconsejándose la utilización del filtro de corriente alterna. Para el análisis del potencial de unidad motora se utilizan normalmente sensibilidades de 100-200 μV por división y un barrido total de pantalla de 1-2 segundos. En cualquier caso estos parámetros son orientativos y será la propia experiencia del explorador la que determine finalmente los parámetros más idóneos.

Durante la exploración el paciente debe permanecer completamente relajado, respirando de una forma pausada y evitando movimientos bruscos. El electrodo de aguja tras su inserción en la piel y el tejido celular subcutáneo, atraviesa diversos planos musculares, comenzando por el músculo oblicuo externo o el recto abdominal, hasta finalmente alcanzar los músculos intercostales externo e interno. La inserción de la aguja en la piel y el tejido subcutáneo se caracteriza por la ausencia de actividad insercional y es bien tolerada por el paciente, pero una vez alcanzado el espacio intercostal, la punción inadvertida del periostio costal puede ser especialmente dolorosa.

Durante la inserción y avance progresivo de la aguja es recomendable efectuar maniobras de activación (tos, contracción abdominal, inspiración forzada) que nos permitan identificar los diferentes planos musculares alcanzados por el

electrodo. La localización de la musculatura intercostal no entraña grandes dificultades y, alcanzada esta posición, es habitual escuchar la actividad contráctil del diafragma, sirviendo de referencia al explorador para poder orientar adecuadamente el electrodo y finalmente alcanzar el diafragma con éxito. La punción inadvertida de la pleura costal, la serosa peritoneal o cualquier víscera ocasiona un intenso dolor en el paciente, pudiendo desarrollar incluso un síndrome vasovagal.

En los pacientes ventilados es conveniente interrumpir transitoriamente la ventilación mandatoria intermitente (*VMI*), reduciendo la presión de soporte hasta cifras, habitualmente de 8 a 10 cm de agua, que garantizan la permeabilidad de la vía aérea. En estas condiciones y con el paciente permanentemente monitorizado, se puede registrar la actividad del diafragma bajo condiciones de respiración espontánea.

1.8.3 RECOMENDACIONES DE SEGURIDAD CONCERNIENTES A AMBAS TÉCNICAS

Los pacientes de cirugía cardíaca con frecuencia llevan vías centrales, electrodos, marcapasos implantados o desfibriladores, por lo que es necesario aplicar las siguientes medidas de seguridad:

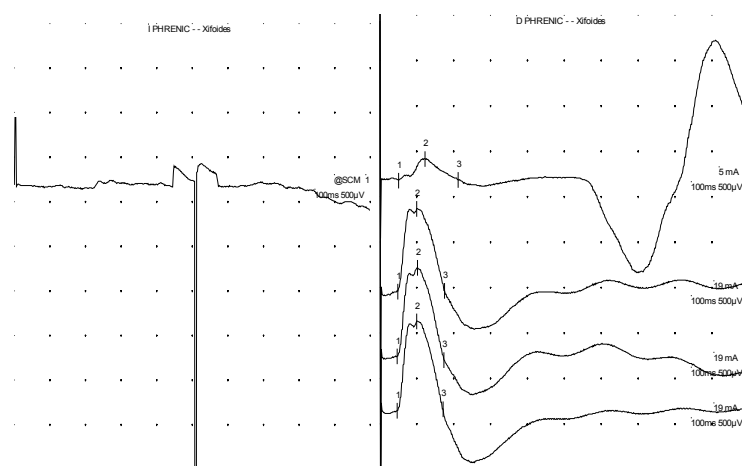
- 1.- No realizar esta exploración en pacientes con electrodos de marcapaso externos, limitar el número y la presencia de electrodos (incluido el de tierra) al

área objeto del estudio, evitando la proximidad a los electrodos o los propios dispositivos cardiacos, y mantener una distancia de seguridad de al menos 15 cm.

2.- Utilizar estímulos con una duración máxima de 0,2 ms y frecuencias iguales o inferiores a 1 Hz, para evitar que la señal de estímulo se confunda con un ritmo cardiaco anómalo o incluso con la propia señal ECG, inhibiendo la actividad de aquellos marcapasos a demanda con pulsos de duración que excedan los 0,5 ms y frecuencias superiores a 1 Hz (**Figura 17**). Con los pacientes con desfibriladores cardioversores implantados es aconsejable la consulta previa con el cardiólogo ante la posibilidad de desencadenar arritmias cardiacas precipitadas por los pulsos de estimulación liberados durante la realización de la prueba electrodiagnóstica. Los pacientes con catéteres colocados en las venas yugular interna o subclavia, presentan un riesgo potencialmente más bajo.

Figura 17.

Imagen izquierda: Registro de actividad de marcapasos (lado izquierdo).
 Imagen derecha: Señal electrocardiográfica característica en un niño de 11 meses de edad (trazado superior).



La complicación más importante de la electromiografía del diafragma es el neumotórax causado por la punción inadvertida de la pleura. La técnica descrita previamente reduce este riesgo. La disposición anatómica del diafragma (insertado a lo largo del margen costal más inferior) y la pleura garantizan un margen de seguridad superior a 1,5 cm cuando la aguja se inserta entre las líneas clavicular media y axilar anterior, inmediatamente por encima del margen costal más bajo. Para extremar las medidas de seguridad es recomendable orientar la aguja hacia la posición más medial y caudal del espacio intercostal.

Aunque no se han establecido contraindicaciones absolutas para la técnica, es recomendable evitar esta exploración en los siguientes supuestos: Pacientes no colaboradores, discrasias sanguíneas con tendencia al sangrado o estados de hipocoagulabilidad, aquellos casos en los que es difícil identificar el punto apropiado de inserción, pacientes con obesidad mórbida o ascitis, pacientes con infección de la cavidad pleural, sospecha de hemangiomas o tumores vasculares en la región, tumor o infección local, presencia de abscesos subdiafragmáticos o sospecha de quistes hepáticos de origen hidatídico.

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada presentan un estado de hiperinsuflación pulmonar que se evidencia en la radiografía de tórax mediante un aplanamiento y descenso del diafragma, con distensión del tórax y aumento del espacio aéreo retroesternal y retrocardiaco. En estos pacientes existe un elevado riesgo de neumotórax por punción inadvertida con el electrodo de aguja. Como medida de precaución en todos los pacientes

debería realizarse una exploración radiológica previa que aporte información sobre la localización del diafragma.

A todos los pacientes sometidos a electromiografía diafragmática, con electrodo de aguja, es recomendable que se les efectúe un control clínico al menos durante la hora siguiente a la finalización del procedimiento diagnóstico, para detectar precozmente posible signos y síntomas clínicos de neumotórax.

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se plantea la hipótesis de que a pesar de los avances técnicos, la afectación del nervio frénico sigue teniendo una incidencia significativa como complicación de la cirugía coronaria y que la diabetes es un factor de riesgo para su desarrollo. También se plantea que las técnicas exploratorias utilizadas habitualmente (pruebas de imagen y funcionales) y el examen clínico no tienen suficiente sensibilidad y especificidad, y que es necesario el estudio neurofisiológico para conocer si existe lesión del nervio frénico, su gravedad y evolución.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar la lesión del nervio frénico en pacientes intervenidos de cirugía coronaria de revascularización miocárdica, analizando fundamentalmente los siguientes aspectos:

1. La incidencia de afectación frénica en cirugía cardíaca, su severidad y repercusión clínica.
2. La diabetes como factor de riesgo de neuropatía frénica.

3. Análisis de otros factores de riesgo para el desarrollo de lesión frénica.
4. La sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de diagnóstico empleados en relación a la exploración neurofisiológica del nervio frénico y el diafragma: Radiografía de tórax, ecografía diafragmática, pruebas funcionales respiratorias y manifestaciones clínicas.
5. La evolución de la lesión nerviosa, en los casos que ésta se produzca.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO Y ÁMBITO DEL ESTUDIO.

El diseño de la presente tesis doctoral se ha realizado siguiendo la metodología de los estudios de cohortes. Es un estudio longitudinal, prospectivo de grupos paralelos.

El ámbito de estudio ha sido la sala de hospitalización del Servicio de Cirugía Cardíaca del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (*CHGUV*). El CHGUV da cobertura sanitaria al área 08 que cuenta con 326.667 habitantes. El Servicio de Cirugía Cardíaca atiende a una población total de 896.429 habitantes, ya que actúa también como servicio de referencia para las áreas 07 (Hospital de Requena), 12 (Hospital de la Marina Alta), 13 (Hospital Lluís Alcanyis) y 15 (Hospital de la Vila-Joiosa); con un promedio de 500 intervenciones al año, de las cuales el 63% corresponden a CCRM.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA DEL ESTUDIO.

La población de estudio está constituida por todos los pacientes sometidos a CCRM, en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Consorcio Hospital General de

Valencia, desde febrero de 2000 hasta febrero de 2002. De ésta, se seleccionaron por muestreo de conveniencia un total de 56 pacientes no diabéticos y 53 pacientes diabéticos sometidos a CCRM,

El tamaño muestral se calculó considerando que la incidencia de la lesión del nervio frénico en pacientes intervenidos de cirugía coronaria de revascularización en el grupo control era de 0.15 tras la intervención y que en los pacientes diabéticos fuera de 0.40; para un valor de alfa de 0.05 en una hipótesis unilateral y una potencia del 80%, con unas pérdidas previstas de un 10%.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del CHGUV.

3.3 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes seleccionados para el estudio cumplían los siguientes criterios de inclusión: Estar programados para una intervención de cirugía coronaria de revascularización y tras haber sido informados, dar su consentimiento por escrito para participar.

Los pacientes diabéticos incluidos en el estudio cumplieron los siguientes requisitos: Diagnóstico previo de DM del adulto de larga evolución (>10 años), y con PNP clínica o subclínica confirmada con un estudio neurofisiológico. La exploración electrofisiológica incluyó la exploración neurográfica bilateral de los nervios peroneal común, tibial posterior y sural en los miembros inferiores, así como el estudio de conducción de la onda F del nervio tibial posterior y el reflejo H en

ambos gemelos. Ante la evidencia de anomalías en la conducción nerviosa de ambos miembros inferiores, la exploración se amplió a las extremidades superiores efectuándose una exploración neurográfica sensitiva y motora de los nervios mediano y cubital, estudio de conducción de la onda F de ambos nervios motores y la exploración neurográfica sensitiva del nervio radial.

Todos los pacientes con evidencia radiológica o neurofisiológica, previa a la intervención, de afectación del nervio frénico, patología crónica respiratoria de causa pulmonar o enfermedad neuromuscular previas conocidas fueron excluidos. Igualmente fueron excluidos del estudio los pacientes con antecedentes de cirugía torácica o cardíaca. Todos aquellos pacientes con un estado de salud médico o psicológico graves o inestables, que en opinión del investigador pudieran poner en peligro la participación en el estudio, así como aquellos con historia de abuso de drogas ilícitas o alcohol, fueron también excluidos de la investigación.

3.4 VARIABLES ESTUDIADAS

La variable principal del estudio es el diagnóstico de lesión del nervio frénico, mediante la técnica neurofisiológica de conducción del nervio. La variable independiente principal fue la presencia o ausencia de DM. También se recogieron los siguientes parámetros, con el fin de evaluar otros factores que pudieran condicionar la aparición de la lesión en el nervio frénico y para poder comparar la fiabilidad de los diferentes métodos utilizados en el diagnóstico de esta lesión:

1).Demográficos: La edad expresada en años y el género de los pacientes.

2).Clínicos: Síntomas y signos respiratorios.

3).Función respiratoria: Capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio máximo forzado durante el primer segundo (VEMs), presiones inspiratoria y espiratorias máximas (PIM y PEM, respectivamente).

4).De imagen: Radiografía de tórax, ecografía diafragmática.

5).En relación con la intervención quirúrgica: el número y tipo de injertos coronarios empleados, la duración de la isquemia miocárdica y la circulación extracorpórea, la FE, el tiempo requerido de intubación, los casos en que se precisó una reintubación y la realización de otra cirugía añadida a la propia de revascularización miocárdica (v.g., cirugía valvular o endoaneurismorrafia). También se recogieron los datos relacionados con el equipo quirúrgico (cirujano principal responsable de la intervención y anestesista).

Otros datos: Días de permanencia en la Unidad de Reanimación Cardiaca (URC) y los días de estancia hospitalaria tras la cirugía cardiaca.

3.5 DESARROLLO DEL ESTUDIO

Como estudio preliminar para validar la técnica de exploración neurofisiológica y fijar criterios de normalidad en nuestra población, se estudiaron 920 controles normales siguiendo la técnica descrita por Chen et al. para el

estudio neurográfico del nervio frénico. También para conocer la reproducibilidad del método de estudio del nervio frénico en el tiempo, se repitió la técnica en 196 pacientes en dos ocasiones separadas entre sí entre 2 y 6 semanas. Se consideró que ésto era fundamental a la hora de analizar los datos obtenidos en los estudios de recuperación de la lesión.

A los paciente incluidos en el estudio de lesión del frénico después de la cirugía (53 diabéticos y 56 sin diabetes) se les realizó una espirometría basal con determinación de la CVF, VEMs, PIM y PEM, así como una radiografía de tórax, ecografía diafragmática y estudio de conducción nerviosa del nervio frénico dentro de los 3 días previos a la cirugía.

En todos los pacientes se usó, como injerto vascular, la AMI. Por otro lado, la cateterización de la vía central se efectuó invariablemente en el lado derecho, con la única excepción de una paciente en la que, tras varios intentos, fue necesaria la colocación de la vía central en la vena yugular izquierda, no siendo excluida del estudio. Las variables relativas a la intervención quirúrgica se obtuvieron del registro de la intervención (parte quirúrgico)

Tras la cirugía, los pacientes fueron ingresados y atendidos por personal especializado en la URC, efectuándoles una radiografía de tórax en las primeras 48 horas postintervención. Durante la primera semana posterior a la cirugía se realizaron sucesivos controles radiológicos del tórax, así como una ecografía selectiva del diafragma, espirometría convencional con determinación de PIM y PEM, estudio de conducción del nervio frénico, y una valoración clínica dirigida

específicamente a la detección precoz de síntomas o signos sugestivos de parálisis diafragmática.

Los pacientes con lesión confirmada del nervio frénico se sometieron a un seguimiento evolutivo, los estudios se repitieron al mes, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses o hasta que se confirmó la normalización de la función del nervio mediante exploración neurográfica. En todos ellos se efectuó una exploración electromiográfica con electrodo de aguja del hemidiafragma afectado.

3.6 VALORACIÓN CLÍNICA, DE IMAGEN Y NEUROFISIOLÓGICA DE LA FUNCIÓN DEL NERVIO FRÉNICO Y EL DIAFRAGMA.

3.6.1 CLÍNICA

La presencia de ortopnea en pacientes con tolerancia al decúbito supino previa a la cirugía, taquipnea o la detección de movimientos toracoabdominales asíncronos o movimiento paradójico abdominal, se consideraron sugestivos de afectación diafragmática. Datos como la disnea con relación a los esfuerzos, la presencia de dolor torácico o la tos ineficaz o persistente fueron excluidos por su gran inespecificidad en pacientes con patología cardíaca de base, sometidos a cirugía con esternotomía longitudinal media.

3.6.2 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax durante la estancia del paciente en la URC se efectuó con una única proyección en decúbito supino dadas las condiciones físicas

de los pacientes tras la cirugía. Una elevación del hemidiafragma igual o superior a dos espacios intercostales con relación a la radiografía previa a la cirugía, una diferencia igual o superior a dos espacios intercostales del hemidiafragma derecho respecto al izquierdo, o una diferencia igual o superior a un espacio intercostal del hemidiafragma izquierdo con relación al derecho, fueron considerados sugestivos de parálisis diafragmática.

3.6.3 ECOGRAFÍA DEL DIAFRAGMA

Debido a las condiciones físicas de los pacientes se consideró poco fiable la exploración fluoroscópica, especialmente durante la etapa más precoz del postoperatorio; siendo sustituida por la ecografía.

El ecógrafo utilizado para el estudio selectivo de la movilidad diafragmática fue un equipo de Hewlett Packard, modelo Image Point, empleándose una sonda sectorial multifrecuencia (3,5-2,5 mHz) con registro doble en pantalla, en modo B y modo M.

A todos los pacientes se les practicó una ecografía en tiempo real de ambos hemidiafragmas durante el movimiento respiratorio, en modo B y modo M. La sonda empleada para la exploración se situó, con el paciente en decúbito supino, sobre la zona de aposición del diafragma, en la línea axilar media, a nivel del 8º y 9º espacio intercostal. Con el modo B, se obtuvo una imagen coronal en dos dimensiones, que permitió identificar al diafragma como una estructura trilaminar, con el músculo, escasamente ecogénico, delimitado por la serosa peritoneal y la pleura diafragmática

Una vez identificado el hemidiafragma con el modo B, se procedió a su exploración dinámica mediante el modo M. El hemidiafragma se identificó como una franja ecogénica que se ondulaba con los movimientos respiratorios espontáneos. Tras captar varias imágenes en distintos puntos del músculo, se midió la máxima excursión respiratoria, durante tres ciclos respiratorios consecutivos, en inspiración y espiración, colocando el primero de los cursores en la línea más baja y el segundo en el pico de la onda, midiendo la distancia entre ambos, y expresando el resultado en centímetros. En aquellos casos en que la interposición de gases gastrointestinales dificultaba la visión del hemidiafragma izquierdo, fue necesario girar al paciente sobre su lado derecho. El hemidiafragma contralateral fue explorado del mismo modo garantizando la posición simétrica de la sonda.

La ausencia de movilidad o la constatación del desplazamiento paradójico del diafragma durante el ciclo respiratorio fueron consideradas como signos de parálisis diafragmática. Los desplazamientos inferiores a los 2 centímetros, fueron valorados como signos de hipomotilidad y sugestivos por consiguiente de paresia del músculo. Los valores obtenidos en el postoperatorio fueron comparados con los valores previos a la intervención quirúrgica.

3.6.4 EXPLORACIÓN FUNCIONAL DEL DIAFRAGMA

La utilización de técnicas específicas de valoración de la fuerza muscular respiratoria y en particular del diafragma se descartó finalmente por considerarse

técnicamente invasivas, dependientes de esfuerzo y de dudosa reproducibilidad en el contexto clínico de nuestros pacientes.

La espirometría se realizó en un Compact Transfer (Erich Jaeger, Inc, Würzburg, Germany) , siguiendo la normativa de la American Thoracic Society ¹²⁸.

Las gasometrías arteriales, cuando fueron necesarias, se realizaron en un analizador de gases de Chiron Diagnostic Corporation (Rapid 850, East Walpole, MA, USA). Las presiones inspiratorias y espiratorias máximas se realizaron con un manómetro Sibelman 163. Las maniobras se hicieron con una pieza bucal de goma que permitía una perfecta hermeticidad al hacer la maniobra. La pieza bucal tenía una pequeña fuga (2 mm) para prevenir el cierre de la glotis al hacer la PIM y el uso de los músculos de la boca al hacer la PEM. Para determinar la PEM se partió de capacidad pulmonar total y para determinar la PIM se partió de volumen residual. Se realizaron 3 maniobras máximas para cada una de las determinaciones y se seleccionó el valor máximo.¹²⁹

Los resultados obtenidos se consideraron anómalos si CVF o VEMS < 80% del predicho o si PIM/PEM <80 cm de H₂O. Como valoración global de los músculos inspiratorios se interpretó que aisladamente una PIM < 50 cm de H₂O ¹⁰², sugería afectación frénica en estos pacientes.

3.6.5 EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA

La técnica “*patrón oro*” utilizada para el diagnóstico de lesión del nervio frénico fue el estudio de conducción del propio nervio mediante estimulación

eléctrica percutánea, siguiendo la metodología y criterios descritos por Chen et al¹¹³.

Los parámetros electrofisiológicos correspondientes a la amplitud, la latencia, la duración y área del pico negativo de las respuestas obtenidas fueron valorados junto con la variación porcentual entre ambos lados y la variación observada con relación a la cirugía. La estimulación supramaximal (incremento del 20% con relación al estímulo maximal) fue igualmente registrada.

La amplitud del potencial de acción muscular compuesto se definió como la máxima diferencia de voltaje obtenida entre la línea de base y el pico negativo de la respuesta. La latencia se definió como el intervalo comprendido entre el inicio del estímulo y el inicio de la deflexión negativa de la respuesta. La duración se midió para el intervalo comprendido entre el inicio de la deflexión de la fase negativa de la respuesta y su retorno a la línea de base (*duración del pico negativo*), mientras que el área se calculó, de forma automática, entre la línea basal y el pico negativo de la respuesta (*área del pico negativo*).

Con objeto de establecer nuestros propios valores de laboratorio con relación a la técnica de conducción del nervio frénico y compararlos con los previamente descritos en la literatura, se llevó a cabo el estudio sobre controles normales referido antes.

El nervio frénico fue estimulado en el borde posterior del músculo ECM, aproximadamente entre el cartílago cricoides y la fosa supraclavicular, habitualmente 2 cm por encima de la clavícula. La exploración se realizó mediante

un equipo de electromiografía, MedelecSynergy, de 5 canales de registro (Oxford Instruments)(**Figura 18**).

Figura 18.

Equipo de electromiografía y potenciales evocados

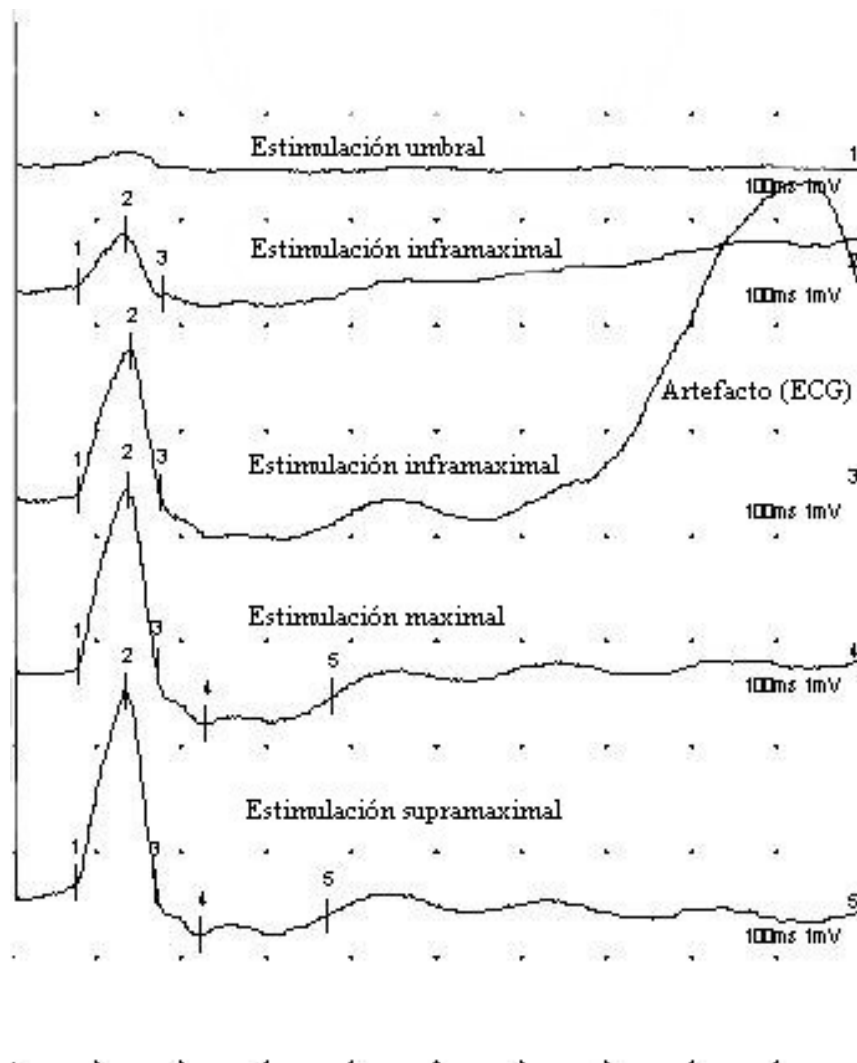


La estimulación se llevó a cabo mediante un estimulador bipolar para adultos (distancia interelectrodo de 2 cm, con electrodos de fieltro empapado en suero fisiológico, de 5 mm de diámetro), con el cátodo orientado distalmente, aplicándose un pulso de onda cuadrada de 0.2 ms de duración y frecuencia de 1 Hz. La intensidad de estímulo se incrementó progresivamente hasta alcanzar una respuesta maximal del potencial de acción (intensidades superiores a ésta no permiten obtener incrementos en la amplitud) (**Figura 19**), aplicándose finalmente

intensidades de estímulo supramaximales y obteniéndose dos respuestas, en cada lado, cuyos valores se promediaron posteriormente.

Figura 19.

Registro del PAMC del diafragma mediante estímulos de creciente intensidad a partir del nivel umbral (canal 1). En el canal 3 se puede observar la señal electrocardiográfica (ECG).



El registro de la señal se realizó mediante dos electrodos de superficie, autoadhesivos (2.5 x 2.5 cm), colocados sobre el margen costal y a 5 cm por encima del apéndice Xifoides, con una distancia entre sí de 16 cm.

Los filtros utilizados estuvieron comprendidos entre 5 Hz y 5 kHz, con un tiempo de análisis de 100 ms y sensibilidad inicial de 500 μ V.

La exploración electromiográfica del diafragma se realizó mediante electrodos de aguja monopolar de teflón, desechables y estériles de 37 mm de longitud, de punta cónica, con un diámetro de 0.46 mm y área de registro de 0.34 mm² (Figuras 20 y 21).

Figura 20.

Electrodos de registro para la exploración neurográfica del nervio frénico (electrodos autoadhesivos) y electromiográfica del diafragma (electrodo de aguja monopolar, electrodos autoadhesivos).

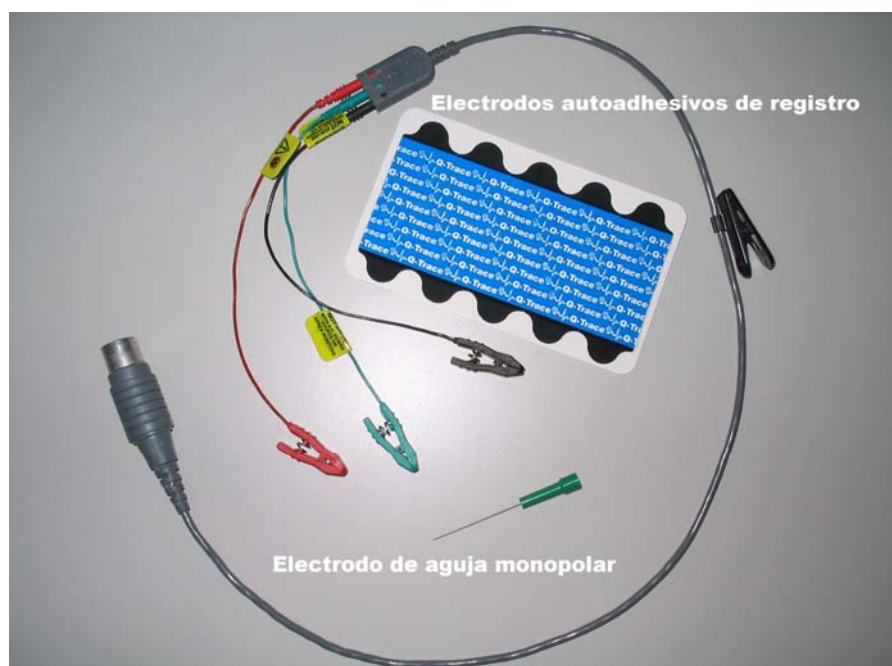
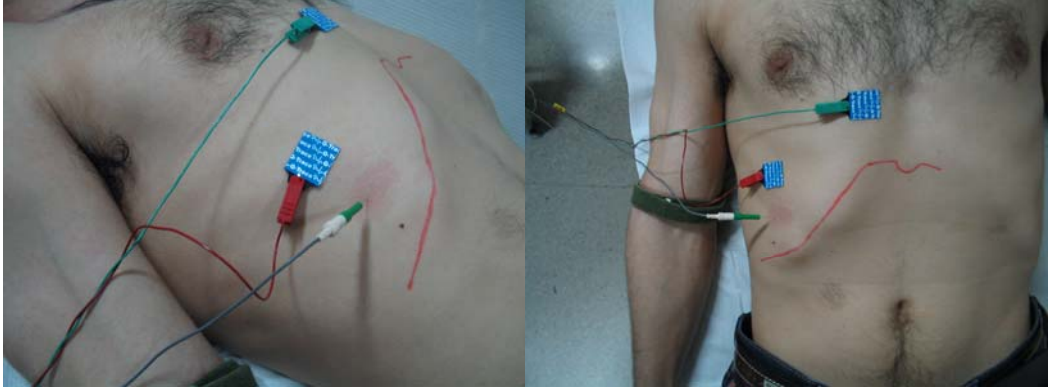
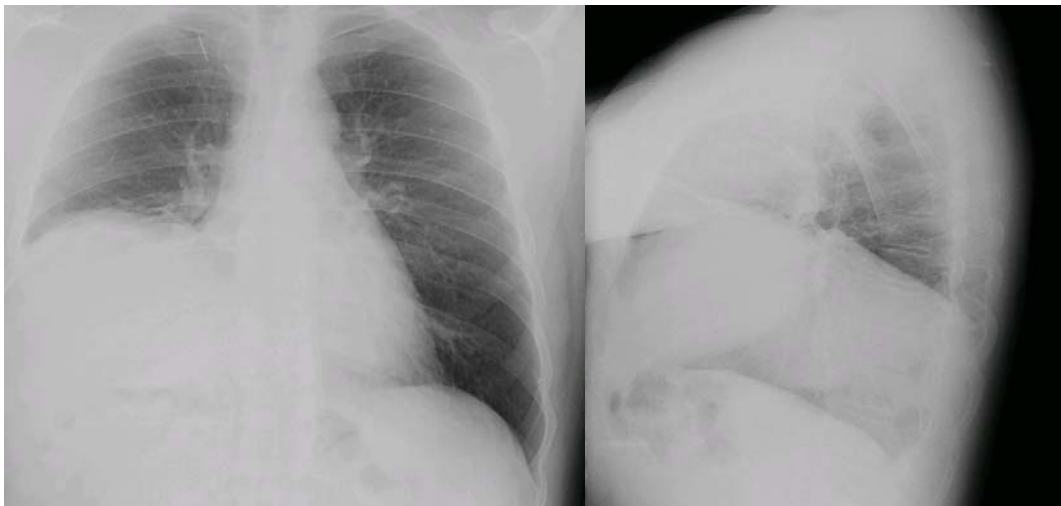


Figura 21.

Exploración electromiográfica del diafragma, con electrodo de aguja monopolar, en un paciente con parálisis diafragmática derecha idiopática



Radiografía simple de tórax en la que se puede valorar el grado de desplazamiento del hemidiafragma derecho.



La metodología y los parámetros de adquisición de la señal electromiográfica se basan en la metodología descrita por Bolton et al.¹²⁷. A todos los pacientes con lesión frénica confirmada mediante exploración neurográfica se les efectuó una exploración electromiográfica transcurrido 1 mes desde la cirugía y posteriormente en cada uno de los estudios de seguimiento evolutivo, para confirmar el posible compromiso axonal del nervio, así como la detección de datos incipientes de regeneración nerviosa.

Las pruebas espirométricas, la ecografía selectiva del diafragma y la exploración neurofisiológica fueron efectuadas por los mismos especialistas, tanto durante la fase previa a la cirugía como en los posteriores controles sucesivos. Los especialistas que interpretaron las pruebas de diagnóstico por imagen (radiografía simple de tórax y ecografía diafragmática) y los parámetros respiratorios, desconocían en todo momento los resultados correspondientes al “patrón oro”.

3.7 PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS

La información recogida se manejó informáticamente mediante el uso de los programas SPSS v.10 y Microsoft Excel 2002, antes del análisis se realizó un control de calidad para evitar inconsistencias, duplicidades y datos erróneos. La presentación de los resultados se realiza mediante tablas y figuras (diagramas de barras, diagramas de caja, gráfico de frecuencias acumuladas y gráficos específicos para la comparación de los diferentes métodos diagnósticos y el análisis de supervivencia).

Se ha realizado un análisis descriptivo de los datos mediante proporciones para las variables cualitativas y medias para las variables cuantitativas con distribución normal y medianas o modas cuando la distribución no se ajusta a una curva normal. El grado de incertidumbre del parámetro se ha estimado mediante el intervalo de confianza correspondiente al 95%. Se ha utilizado el test estadístico de

χ^2 para la comparación de proporciones y la *t* de Student y análisis de varianza para comparación de medias o sus correspondientes pruebas no paramétricas cuando la distribución no es normal. Se aceptó como grado de significación una probabilidad menor de 0.05 ($p < 0.05$).

La influencia de las distintas variables estudiadas sobre la variable respuesta (lesión del nervio frénico) se ha estimado mediante el cálculo del riesgo o incidencia acumulada, en el análisis univariante.

Se ha realizado también un análisis multivariante con finalidad descriptiva, utilizando el modelo de regresión logística.

La variable independiente principal es la ausencia/presencia de diabetes y el resto de variables seleccionadas para el modelo completo se han decidido teniendo en cuenta los diferentes factores que se han relacionado con la aparición de la lesión del nervio frénico según la bibliografía revisada, como se expone en la introducción.

Con el fin de controlar posibles sesgos, también se han incluido las variables que presentaban diferencias, previas o durante la intervención, entre las dos cohortes del estudio.

En el modelo completo no se han incluido términos de interacción considerando el tamaño de la muestra.

La función que define el modelo completo ha sido:

$$p(\text{Lesión Frénico}) = 1 / (1 + \exp[-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6 + b_7x_7 + b_8x_8)]);$$

Donde:

$\exp^{[]}$ representa el número e elevado al valor entre corchetes, $e^{[]}$

b_0 : Constante;

x_1 : Diabetes; codificada como 0 paciente no diabético y 1 paciente diabético

x_2 : Edad, expresada en años;

x_3 : Género; codificada como 0 femenino y 1 masculino;

x_4 : Cirugía extracorpórea; codificada como 0 paciente no sometido a CEC y 1 paciente sometido a CEC;

x_5 : Utilización de la arteria mamaria derecha; codificada como 0 cuando no se utiliza la arteria mamaria derecha y 1 cuando si se utiliza;

x_6 : Fracción de eyección, expresada en ml/min;

x_7 : Número de injertos, codificada como 0 cuando se han utilizado 1 o 2 injertos y como 1 cuando se utilizan 3 o más;

x_8 : Otro tipo de cirugía distinta a CEC, codificada como 0 paciente no sometido a otro tipo de cirugía y 1 paciente sometido a otro tipo de cirugía.

El método para ajustar la función ha sido el método "enter".

El análisis de sensibilidad y especificidad para las diferentes pruebas diagnósticas se ha realizado utilizando la calculadora para pruebas diagnósticas de la red CASPE disponible en la <http://www.redcaspe.org>. La comparación entre las pruebas diagnosticas se ha realizado mediante el cociente de probabilidad positivo y negativo (CP+ y CP- respectivamente). Su capacidad de discriminar se ha representado gráficamente (**Figura 31**).

4 RESULTADOS

4.1 ESTUDIO PRELIMINAR DE VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA DE CONDUCCIÓN DEL NERVIO FRÉNICO EN CONTROLES NORMALES

Mediante la metodología previamente descrita por Chen y colaboradores se ha realizado un estudio de conducción del nervio frénico en un grupo de 920 sujetos sanos, de los cuales 480 eran mujeres (52.2%) y 440 eran varones (47.8%), con edades comprendidas entre los 20 y los 80 años, con una mediana de 47 años, una moda de 59 años y una media de edad de 48.23 (DE: 16.89).

El PAMC se obtuvo en todos los sujetos estudiados, empleándose intensidades de estímulo supramaximales inferiores a 40 mA, con una mediana de 16 mA, una moda de 12 mA y una media de 17.45 (DE: 5.67).

La **tabla 2** muestra los valores obtenidos para la latencia, la amplitud, duración y el área del pico negativo, para cada lado y de forma global, así como la diferencia entre lados para cada uno de los parámetros, calculado como porcentaje del valor absoluto de $(\text{derecho-izquierdo})/(\text{media de derecho} + \text{izquierdo})$.

El valor más bajo obtenido para la amplitud fue de 300 μV , estando comprendidos el 95% de los valores entre 300 μV y 1600 μV , con una mediana de 800 μV y media de 808 μV (DE: 191 μV). La latencia media fue de 6.8 ms (DE: 0.6 ms), con una mediana de 6.9 ms (IC 95%: 5.6-8.1 ms) y valor máximo de 8.4 ms.

La amplitud media obtenida en nuestro grupo control es superior a los valores aportados por Chen y colaboradores (808 μV vs. 660 μV), aunque con rangos y desviaciones estándar muy similares. El valor más bajo obtenido en ambas series es de 300 μV . La latencia media es ligeramente superior en nuestra muestra aunque con una desviación estándar similar a los valores aportados por Chen et al. (6.8; DE 0.6 vs. 6.54; DE 0.77).

La presencia de diferencias significativas entre ambos lados, para la amplitud o la latencia del nervio, posibilita el diagnóstico de la neuropatía unilateral, y especialmente en aquellos casos con afectación parcial del nervio

En este sentido, el cálculo del grado de concordancia entre lados para los dos parámetros principales de conducción nerviosa, amplitud y latencia, muestra valores similares en ambas series. El límite superior, para un intervalo de confianza del 95%, de la amplitud en nuestro estudio, coincide con el límite superior de normalidad sugerido por Chen et al (40.6% vs. 40.0%), de modo que diferencias en la amplitud superiores al 40%, entre ambos lados, podrían considerarse anómalas.

El límite superior para la latencia, con un intervalo de confianza del 95%, en nuestra serie es inferior al aportado por Chen et al (11.6% vs. 12.6%) a expensas

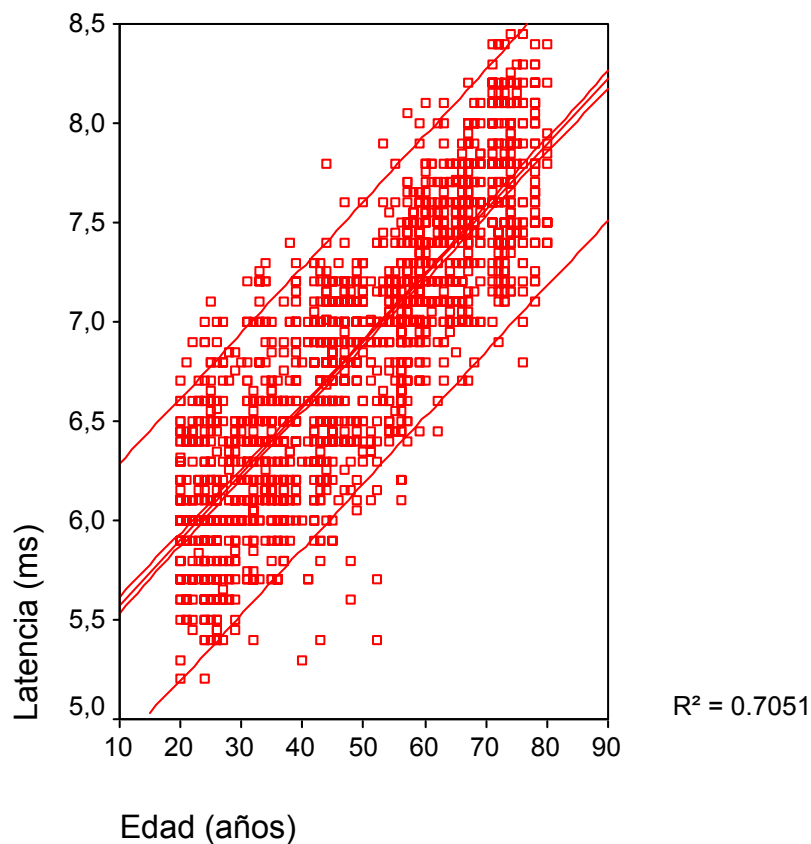
de una menor variabilidad en la distribución de los valores obtenidos (5.4; DE 2.7 vs. 5.2; DE 3.7), mostrando un grado excelente de concordancia entre lados, lo que la convierte en una herramienta útil para el diagnóstico de las lesiones unilaterales del nervio.

Tabla 2. Parámetros neurofisiológicos del nervio frénico correspondientes al grupo control (n=920)[†].				
Parámetros	Lado	Media (DE)	Mediana [IC 95%]	Mín-Máx.
Latencia (ms)	Izquierdo	6.85 (0.68)	6.9 [6.8-6.9]	5.2-8.40
	Derecho	6.84 (0.65)	6.9 [6.8-6.9]	5.4-8.40
	Ambos	6.85 (0.67)	6.9 [6.8-6.9]	5.2-8.40
	Dif. L-L (%) [‡]	5.4 (2.7)	5.3 [5.3-5.6]	0-14.9
Amplitud (µV)	Izquierdo	807 (210)	800 [794-821]	300-1500
	Derecho	809 (169)	800 [799-821]	300-1600
	Ambos	808 (191)	800 [800-817]	300-1600
	Dif. L-L (%) [‡]	19.2 (9.2)	17.3 [18.6-19.8]	0-48.0
Duración (ms)	Izquierdo	18.0 (2.8)	18.0 [17.8-18.2]	10.1-24.8
	Derecho	18.4 (2.6)	18.4 [18.3-18.6]	9.1-25.0
	Ambos	18.2 (2.7)	18.2 [18.1-18.3]	9.1-25.0
	Dif. L-L (%) [‡]	14.0 (5.8)	13.5 [13.7-14.4]	0.4-36.2
Área (µVms)	Izquierdo	8.5 (2.2)	8.4 [8.4-8.7]	4.0-17.2
	Derecho	8.3 (1.8)	8.0 [8.1-8.4]	4.0-17.4
	Ambos	8.4 (2.0)	8.2 [8.3-8.5]	4.0-17.4
	Dif. L-L (%) [‡]	22.1 (10.5)	20.7 [21.4-22.8]	0-54.0
Intensidad Supramaximal (mA)	Izquierdo	17.4 (5.7)	16 [17.1-17.8]	10-39
	Derecho	15.9 (5.5)	14 [15.5-16.2]	9-35
	Ambos	16.7 (5.6)	15 [16.4-16.9]	9-39
[†] 1840 nervios explorados en 920 sujetos normales. Dif. L-L (%) [‡] : Porcentaje de [lado derecho-izquierdo]/(media del lado derecho + izquierdo).				

El análisis de regresión lineal mostró una correlación positiva significativa de la edad con la latencia (**Figura 22**), individualmente para cada lado y de forma global, fenómeno previamente descrito por diversos autores.

Figura 22.

Relación entre la edad y la latencia
(combinación de ambos lados)



El grado de correlación fue de R^2 de 0.81 en el lado izquierdo, un valor de R^2 de 0.61 en el lado derecho; y un valor de R^2 de 0.71 para ambos lados combinados, estadísticamente significativa para un nivel de probabilidad $p < 0.001$. La ecuación de regresión (valores de ambos lados combinados) es: latencia (ms) = $0.033 \times \text{edad (años)} + 5.245$.

No se encontraron correlaciones significativas entre el sexo, la talla (rango: 1.54-1.85) o el índice de masa corporal (rango: 21-36) y los diferentes parámetros electrofisiológicos.

Como se ha comentado, con el fin de estudiar la reproducibilidad de la técnica, hecho fundamental a la hora de analizar estudios seriados en el tiempo, se reexploraron 196 sujetos en dos ocasiones separadas entre 2 y 6 semanas, por el mismo explorador y bajo idénticas condiciones. La diferencia entre ambos estudios se calculó porcentualmente como: $[1^{\text{er}} \text{ estudio} - 2^{\text{o}} \text{ estudio}] / (\text{media de ambos valores})$. Los resultados quedan expuestos en la **tabla 3**, siendo comparados con los valores previamente publicados por Chen et al.

En ambos casos se puede observar que el grado de reproducibilidad para la latencia es bueno, con una media de variación entre 4.7% y 4.3% respectivamente no superándose en ningún caso porcentajes del 12.1%. La amplitud muestra una mayor variabilidad, más marcada en nuestra serie (13.5% vs. 10.9%) y especialmente con relación al lado derecho, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos lados para ambos parámetros ($P < 0.01$), probablemente debido a factores técnicos relacionados con la accesibilidad del nervio para la estimulación y la capacidad del explorador para aplicar el estímulo bajo condiciones muy similares en ambos lados. Tanto el rango como la desviación estándar son similares en ambas series y la mayoría de los valores son inferiores al 34%.

La reproducibilidad del área negativa es similar a la amplitud en nuestra serie e inferior a la observada por Chen et al. y, al igual que sucedía con la

latencia o la amplitud, la variación es mayor en el lado derecho, con una diferencia estadísticamente significativa con relación al lado izquierdo ($P<0.01$). La duración presenta una mayor reproducibilidad con relación a la amplitud y al área en ambas series.

Tabla 3.							
Estudio de conducción del nervio frénico.							
Diferencias entre un primer y un segundo estudio.							
		Datos propios (n=196)			Chen at al (n=23)		
Parámetros	Lado	Media (DE)	Mín-Máx	Media +2DE	Media (DE)	Mín-Máx	Media +2DE
Latencia (ms) [†] Diferencia (%) [‡]	Izqdo	0.3 (0.2) 4.1 (3.0)	0-0.9 0-12.1	0.7 10.1	-	-	-
	Dcho	0.4 (0.2) 5.4 (3.1)*	0-0.9 0-11.2	0.8 11.6	-	-	-
	Ambos	0.3 (0.2) 4.7 (3,1)	0-0.9 0-12.1	0.7 10.9	0.3 (0.2) 4.3 (3.2)	0-0.9 0-11.3	0.7 10.7
Amplitud (µV) [†] Diferencia (%) [‡]	Izqdo	82.3 (77.4) 10.8 (8.9)	0-448 0-41	237.1 28.6	-	-	-
	Dcho	113.4 (68.2) 16.2 (10.5)*	10-349 1-44	249.8 37.2	-	-	-
	Ambos	97.8 (74.4) 13.5 (10.1)	0-448 0.6-39.5	246.6 33.7	66.3 (65.3) 10.9 (10.5)	1.5-305 0.3-40	196.9 31.9
Duración (ms) [†] Diferencia (%) [‡]	Izqdo	1.7 (1.3) 9.6 (7.3)	0-5.3 0-29.9	4.3 24.2	-	-	-
	Dcho	2.0 (1.5) 10.7 (7.7)	0.1-7.2 0.2-34.2	5.0 26.1	-	-	-
	Ambos	1.9 (1.4) 10.2 (7.5)	0-7.2 0-34.2	4.7 25.2	1.53 (1.33) 7.6 (6.3)	0.1-5.8 0.4-29.1	4.2 20.2
Área (µVms) [†] Diferencia (%) [‡]	Izqdo	1.1 (1.0) 11.5 (8.7)	0-5.1 0-37.4	3.1 28.9	-	-	-
	Dcho	1.4 (0.9) 15.9 (10.6)*	0.1-5.0 0.9-40.0	3.2 37.1	-	-	-
	Ambos	1.3 (1.0) 13.7 (9.9)	0-5.1 0-40.0	3.3 33.5	0.86 (0.75) 8.9 (8.1)	0.04-3.5 0.8-38	2.36 25.1
†[1 ^{er} estudio – 2 ^o estudio]							
‡Diferencia porcentual calculada como [1 ^{er} estudio – 2 ^o estudio]/(media de ambos valores)							
*P<0.01							

4.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE NEUROPATÍA

FRÉNICA

Los parámetros electrofisiológicos de nuestro grupo control muestran una gran variabilidad inter e intrasujeto y además no siguen un patrón de distribución normal, lo que añadido a la falta de condiciones ideales de exploración en los pacientes recientemente sometidos a cirugía, justifica el que se adopten criterios más conservadores, con objeto de lograr una mayor especificidad en el diagnóstico.

Como en estudios previos, la amplitud y la latencia fueron consideradas los parámetros electrofisiológicos de referencia para el diagnóstico de neuropatía. El límite de normalidad para la amplitud quedó establecido en 300 μ V en base a los criterios establecidos por Chen et al. (valor más bajo obtenido en su serie, coincidente con nuestros propios valores). Igualmente, en base a nuestros propios datos y a los previamente publicados por Chen et al., diferencias superiores a un 40% entre las amplitudes de ambos lados se consideraron anómalas y compatibles con una lesión unilateral del nervio.

Respecto a la latencia, el límite máximo de normalidad establecido se corresponde con el valor más alto obtenido en las dos series, coincidente a su vez con el valor máximo aportado por la mayoría de las series publicadas (8.4 ms).

Diferencias entre ambos lados, superiores al 12.6% fueron considerados igualmente anómalas y compatibles con una afectación unilateral del nervio.

Aunque la duración, el área o la morfología de la respuesta del PAMC no se utilizan *per sé* como criterios diagnósticos de neuropatía frénica, si pueden aportar información útil sobre la fisiopatología de la lesión. De acuerdo con los criterios publicados por Chen et al. y con los valores máximo y mínimo obtenidos respectivamente para la duración y el área en nuestra propia serie, cifras superiores a 25 ms, para la duración, e inferiores a 4 μ Vms, para el área, fueron consideradas anómalas.

En consecuencia, el diagnóstico de neuropatía frénica se definió de acuerdo con los siguientes criterios (**Tabla 4**):

Tabla 4. Criterios diagnósticos electrofisiológicos de neuropatía frénica.		
	Límites de normalidad	
	Amplitud	Latencia
A. Parámetros absolutos	< 300 μ V	> 8.4 ms
B. Diferencia entre el lado izquierdo y el derecho	>40%	>12.6%
C. Diferencia entre un primer y un segundo estudio	> 34%	> 11%
La respuesta se considera anómala si se cumplen cualquiera de los criterios establecidos para la amplitud y/o la latencia.		

4.3 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ANTES DE LA CIRUGÍA. TÉCNICA QUIRÚRGICA APLICADA.

109 pacientes fueron incluidos inicialmente, de ellos 15 se excluyeron posteriormente debido a: 1) 1 fallecimiento, 2) 1 renuncia a la cirugía, 3) 2 por renuncia al control neurográfico postquirúrgico, 4) Uno por deterioro clínico en relación a un accidente cerebrovascular agudo, 5) En 10 pacientes no fue posible obtener todos los datos previstos en el protocolo.

Quedaron de este modo 94 pacientes en el estudio. De éstos, 48 eran varones (51.1%) y 46 mujeres (48.9%), con edades comprendidas entre los 32 y los 78 años, con una mediana de 64 años, moda de 66 años y una media de edad de 62.7 (DE: 8.7).

La mitad de los pacientes eran diabéticos, con PNP clínica o subclínica confirmada mediante exploración neurofisiológica.

Las variables demográficas de ambos grupos quedan expuestas en la **tabla 5**, observándose que las poblaciones eran únicamente diferentes ($p=0.02$) con relación a la edad, siendo los diabéticos 64.7(7) de mayor edad que los no diabéticos 60.6 (9.8).

Tabla 5. Variables demográficas de los pacientes con y sin diabetes.					
	Número de pacientes (%)	Edad (años)		Género	
		Media (DE)	Mín-Máx	Varones N (%)	Mujeres N (%)
Con diabetes	47 (50)	64.7 (7.0)*	49-78	21 (44.7)	26 (55.3)
Sin diabetes	47 (50)	60.6 (9.8)	32-75	27 (57.4)	20 (42.6)
Total		62.7 (8.7)	32-78	48 (51.1)	46 (48.9)
*p=0.02					

Los parámetros neurofisiológicos del nervio frénico, previos a la intervención, quedan expuestos en la **tabla 6**.

En ella se describen los datos neurofisiológicos del grupo quirúrgico y el de los controles normales del estudio previo. Se puede observar que las latencias de los pacientes quirúrgicos fueron mayores que las del grupo control normal, siendo esta diferencia mayor en los diabéticos de larga evolución (6.8, 7.1 y 7.2 para control, quirúrgicos no diabéticos y quirúrgicos diabéticos); si bien no hay diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se comparan las latencias de los pacientes quirúrgicos con el subgrupo de 564 controles normales, con igual distribución de edad, la latencia fue similar (**Figuras 23a y 23b**).

Tabla 6. Parámetros neurofisiológicos del nervio frénico en el grupo prequirúrgico y su comparación con el grupo control.

		Grupo control (N=920)		Grupo pre-quirúrgico (N=94)			
				Pacientes sin diabetes (N=47)		<i>Pacientes con diabetes (N=47)</i>	
Parámetro	Lado	Media (DE)	Mediana [IC 95%]	Media (DE)	Mediana [IC 95%]	Media (DE)	Mediana [IC 95%]
Latencia (ms)	Izquierdo	6.8 (0.6)	6.8 [5.7-8.0]	7.0 (0.6)	7.0 [5.5-8.1]	7.0 (0.5)	7.0 [6.1-8.3]
	Derecho	6.8 (0.6)	6.9 [5.6-8.2]	7.1 (0.7)	7.0 [5.5-8.3]	7.2 (0.5)	7.1 [6.2-8.3]
	Ambos	6.8 (0.6)	6.9 [5.6-8.1]	7.0 (0.6)	7.0 [5.6-8.2]	7.1 (0.5)	7.1 [6.2-8.1]
	Dif. L-L (%) [‡]	5.4 (2.7)	5.3 [0-11.6]	4.0 (2.9)	3.3 [0.1-10.2]	3.4 (2.5)	2.9 [0-8.4]
Amplitud (µV)	Izquierdo	807 (210)	800 [432-1289]	802 (240)	782 [360-1261]	756 (225)	758 [322-1225]
	Derecho	809 (169)	800 [490-1159]	775 (223)	788 [392-1195]	770 (248)	700 [314-1238]
	Ambos	808 (191)	800 [450-1219]	788 (231)	785 [371-1255]	763 (235)	711 [333-1228]
	Dif. L-L (%) [‡]	19.2 (9.2)	17.3 [1.5-40.6]	12.2 (9.1)	9.9 [1.3-34.1]	12.9 (9.1)	12.2 [1.0-30.4]
Duración (ms)	Izquierdo	18.0 (2.8)	18.0 [11.85-23.6]	17.9 (2.8)	18.2 [12.1-23.6]	17.9 (2.4)	18.0 [13.2-23.6]
	Derecho	18.4 (2.6)	18.4 [13.10-23.5]	18.6 (2.9)	18.6 [13.6-24.0]	18.1 (2.5)	17.9 [13.5-23.9]
	Ambos	18.2 (2.7)	18.2 [12.5-23.5]	18.2 (2.9)	18.2 [13.2-23.7]	18.0 (2.4)	18.0 [13.5-23.8]
	Dif. L-L (%) [‡]	14.0 (5.8)	13.5 [2.7-29.2]	8.8 (6.2)	7.9 [0.3-23.4]	7.8 (5.5)	7.0 [0.1-19.4]
Área (µVms)	Izquierdo	8.5 (2.2)	8.4 [4.8-12.9]	9.3 (2.3)	8.8 [4.9-13.8]	8.7 (2.2)	8.9 [4.2-12.8]
	Derecho	8.3 (1.8)	8.0 [5.1-12.4]	9.3 (2.0)	9.2 [5.6-13.7]	8.9 (2.3)	8.7 [4.4-13.5]
	Ambos	8.4 (2.0)	8.2 [4.9-12.6]	9.3 (2.1)	9.0 [5.7-13.7]	8.8 (2.2)	8.8 [4.4-13.0]
	Dif. L-L (%) [‡]	22.1 (10.5)	20.7 [4.4-46.8]	12.9 (11.1)	9.3 [0-41.6]	12.8 (10.1)	11.4 [0-37.3]

Dif. L-L (%)[‡] : Diferencia entre lados calculado como [lado derecho-izquierdo]/(media del lado derecho + izquierdo).

Figura 23a.

Representación gráfica de la latencia del nervio frénico para cada grupo (lado izquierdo) y comparación entre el grupo de pacientes con y sin diabetes (lado derecho).

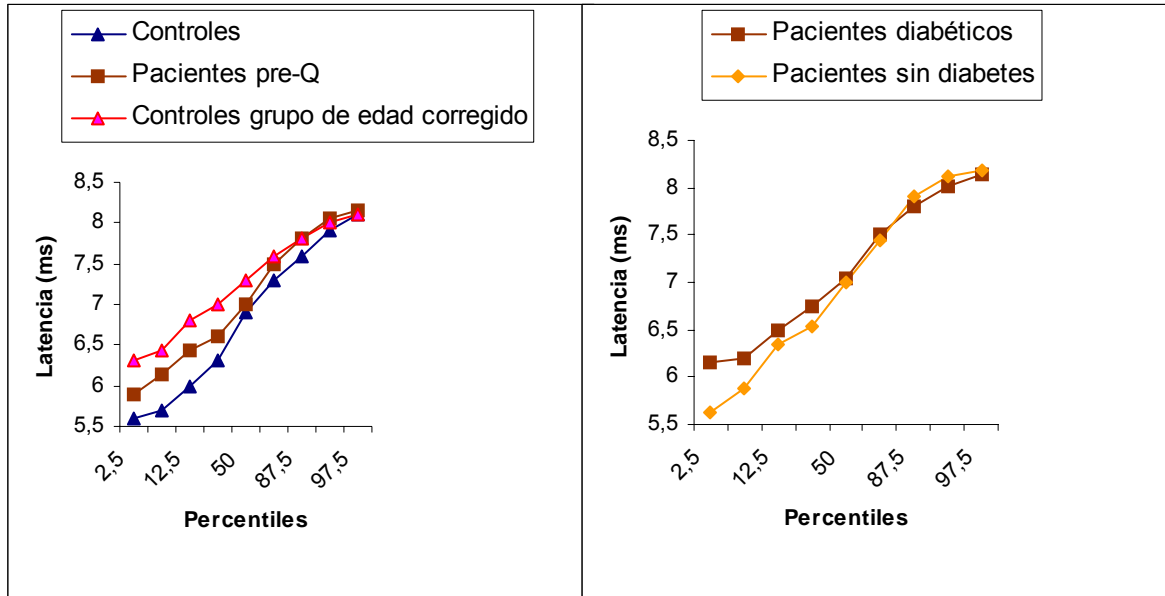
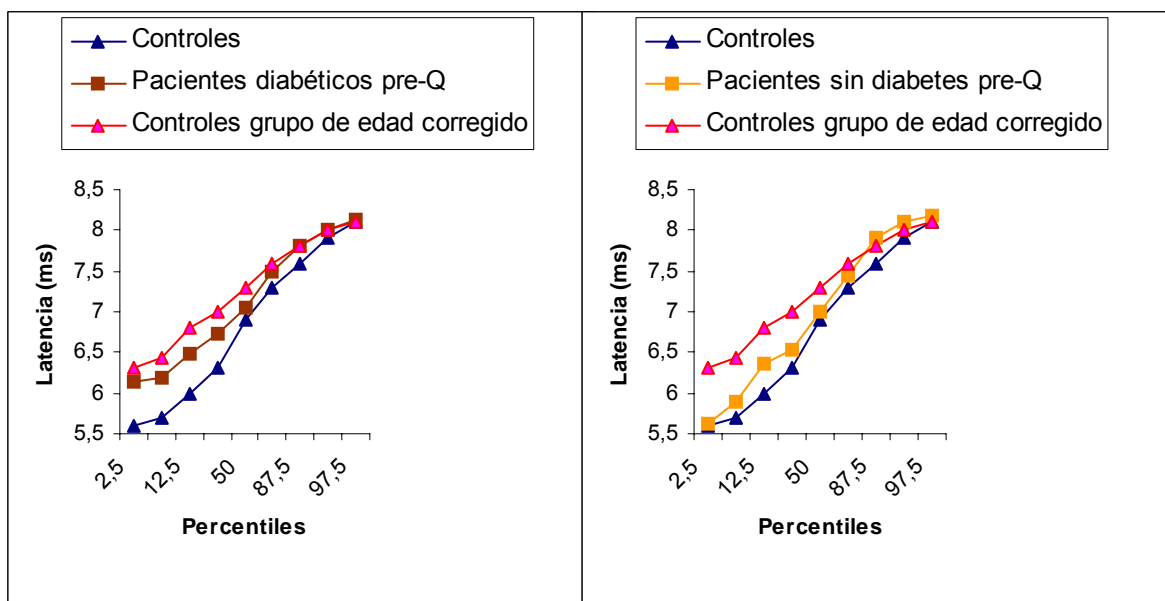


Figura 23b.

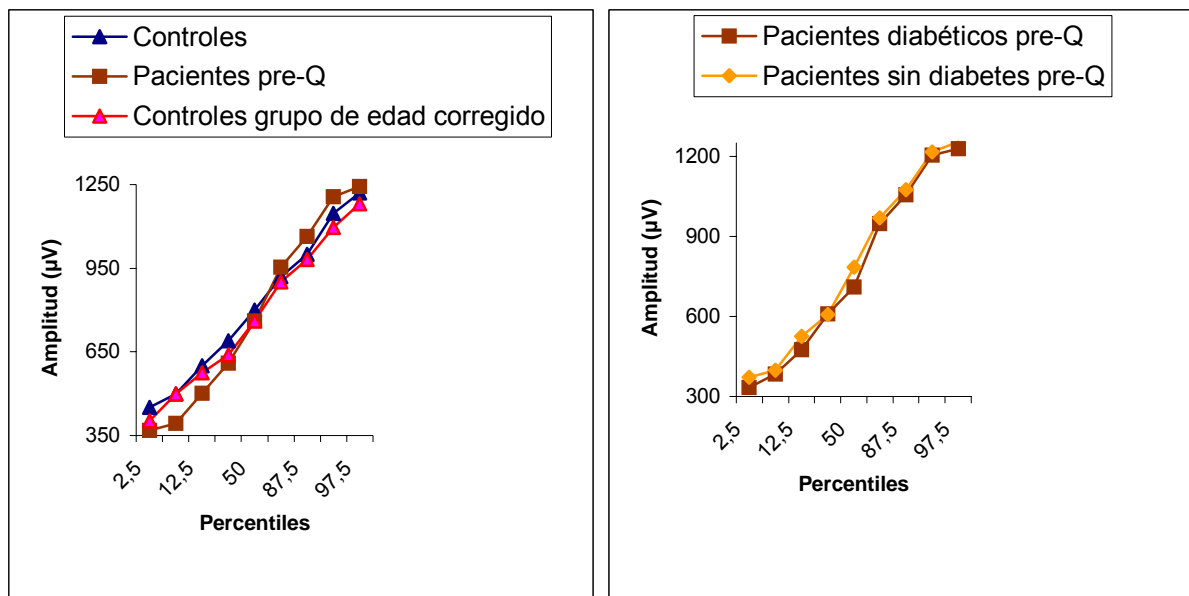
Representación gráfica de la latencia del nervio frénico de los pacientes con diabetes (lado izquierdo) y sin ella (lado derecho). Relación con la totalidad del grupo control y el grupo de sujetos normales con distribución por edades similar al grupo prequirúrgico (grupo de edad corregido)



Por otro lado, los valores obtenidos para la amplitud en el grupo de pacientes prequirúrgicos tienden con mayor frecuencia hacia valores más bajos, próximos al límite inferior del rango de la normalidad. Este comportamiento es muy similar entre el grupo de pacientes con diabetes y sin ella (**Figura 24**). En cualquier caso, al igual que sucediera con la latencia, estas tendencias carecen de significación estadística, electrofisiológica y clínica.

Figura 24.

Representación gráfica de la amplitud del nervio frénico de los pacientes con diabetes (lado izquierdo) y sin ella (lado derecho). Relación con la totalidad del grupo control y el grupo de sujetos normales con distribución por edades similar al grupo prequirúrgico (grupo de edad corregido)



Por último, el análisis univariante de regresión lineal muestra, en el grupo de pacientes prequirúrgicos, una ausencia de correlación significativa entre la edad, el sexo, la talla o el índice de masa corporal y los diferentes

parámetros electrofisiológicos, incluida la latencia (resultado no mostrado). La ausencia de correlación significativa entre este último parámetro y la edad implica un comportamiento que difiere claramente del observado en la población normal y aunque pudiera deberse a la diferencia en el tamaño o los rangos de edad de la muestra, no se pueden descartar cambios relacionados con la fisiología del nervio.

Los parámetros respiratorios previos a la intervención y la FE se muestran en la **tabla 7**, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos quirúrgicos (con y sin diabetes), con excepción del $VEMS_1$ ($p=0.03$), ligeramente más bajo en el grupo de pacientes diabéticos.

Tabla 7. Parámetros respiratorios prequirúrgicos y fracción de eyección ventricular de los pacientes diabéticos y no diabéticos.

Pacientes	Diabéticos		No diabéticos		Grupo total	
	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]
VEMS (%)	91,7 (9,3)*	88.9-94.3	96,3 (11,5)	92.9-99.7	93.9 (10.7)	91.7-96.1
CVF (%)	93,6 (8,7)	93.6-91.0	96,4 (9,6)	93.6-99.3	95.0 (9.2)	93.1-96.9
PIM (cm H ₂ O)	95,2 (12,8)	91-4-98.9	99,3 (18,7)	93.8-104.8	97.2 (16.0)	93.9-100.5
PEM (cm H ₂ O)	119,19 (30,57)	110.2-128.2	128,1 (30,4)	119.2-137.0	123.6 (30.7)	117.4-129.9
FE (%)	53.7 (12.2)	50.2-57.3	56.2 (12.7)	52.2-59.9	54.9 (12.4)	52.4-57.5

*p=0.03

De los 94 pacientes incluidos en el estudio, 70 (74.5%) fueron intervenidos con CEC y de éstos, 36 (51.4%) eran diabéticos. La hipotermia

sistémica aplicada durante la CCECH fue moderada: 29.6 (1.72), con hipotermia intermitente con suero frío a 4 °C en todos los pacientes.

El grado de hipotermia aplicado al grupo de diabéticos fue discretamente más bajo ($p=0.04$) (**Figura 25**), no observándose diferencias significativas en el tiempo de circulación extracorpórea ni en la duración de la isquemia miocárdica entre ambos grupos (**Tabla 8**).

Figura 25.

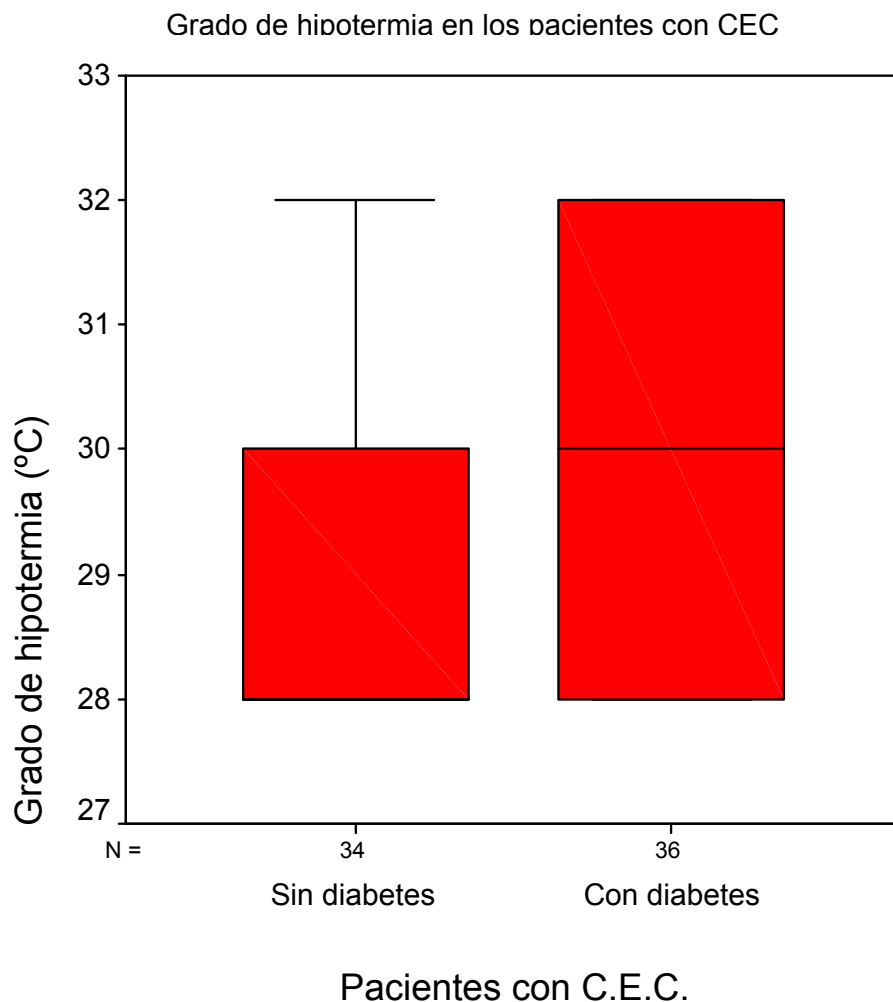


Tabla 8. Comparación entre los pacientes con y sin diabetes *méllitus*

	Pacientes Diabéticos			Pacientes sin Diabetes		
	N	Media (DE)	IC 95%	N	Media (DE)	IC 95%
Duración de la cirugía extracorpórea (minutos)	36	149.5 (31.5)	138.9-160.2	34	146.4 (32.3)	135.1-157.6
Duración de la isquemia miocárdica (minutos).	36	87.6 (24.7)	79.2-95.9	34	88.2 (21.9)	80.5-95.8
Grado de hipotermia (°C)	36	30.0* (1.8)	29.4-30.6	34	29.2 (1.6)	28.7-29.8
* p=0.04						

A todos los pacientes se les realizó cirugía de revascularización mediante injerto de AMI y en 8 de ellos se hizo uso además de la AMD.

El número total de injertos coronarios y de AMD, usados en el grupo de pacientes con DM y sin ella fue similar (**Tabla 9**). A 6 de los 94 pacientes intervenidos se les efectuó además un implante de prótesis valvular: 4 pacientes con recambio valvular aórtico, 1 con reemplazamiento de la válvula mitral, y otro paciente con recambio de las dos válvulas. A 6 pacientes se les practicó de forma adicional una endoaneurismorrafia ventricular izquierda.

24 pacientes (25.5%) fueron intervenidos quirúrgicamente sin CEC, bajo condiciones de normotermia, de los cuales, 11 (45.8%) eran diabéticos. En la **tabla 10** puede observarse cómo el porcentaje de intervenciones quirúrgicas añadidas a la propia CCRM fue prácticamente el doble en el grupo de pacientes con diabetes.

Tabla 9.

Número de injertos coronarios empleados durante la intervención quirúrgica.

	Injertos de AMD N (%)		Injertos coronarios Número de pacientes (%)							Número total de injertos (%)
	Sí	No	1 Inj*.	2 Inj*.	3 Inj*.	4 Inj*.	5 Inj*.	6 Inj*.	7 Inj*.	
Diabéticos N=47 (50)	5 (62.5)	42 (48.8)	1 (33.3)	10 (47.6)	20 (66.7)	12 (38.7)	3 (42.9)	1 (100.0)	0 (0.0)	150 (48.9)
Sin diabetes N=47 (50)	3 (37.5)	44 (51.2)	2 (66.7)	11 (52.4)	10 (33.3)	19 (61.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	1 (100.0)	157 (51.1)
Total N=94	8 (8.5)	86 (91.5)	3 (3.2)	21 (22.3)	30 31.9)	31 (33.0)	7 (7.4)	1 (1.1)	1 (1.1)	307

Inj*: N° de injertos coronarios

Tabla 10. Procedimientos quirúrgicos empleados en los pacientes incluidos en el estudio.

	Cirugía Extracorpórea. N (%)		Otros procedimientos quirúrgicos. N(%)		
	Sí	No	Valvuloplastia	Aneurismorrafia	Total
Diabéticos	36 (51.4)	11 (45.8)	3 (6.4)	5 (10.6)	8 (17.0)
Sin Diabetes	34 (48.6)	13 (54.2)	3 (6.4)	1 (2.1)	4 (8.5)
Total	70 (74.5)	24 (25.5)	6 (6.4)	6 (6.4)	12 (25.5)

4.4 RESULTADOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA.

4.4.1 INCIDENCIA DE NEUROPATÍA FRÉNICA TRAS LA CIRUGÍA.

15 de los 94 pacientes intervenidos quirúrgicamente (15.96%) presentaron anomalías en la conducción del nervio frénico durante la primera semana del postoperatorio: 3 de ellos con una alteración bilateral de las respuestas (20%), 9 con anomalías en el lado izquierdo (60%) y 3, en el derecho (20%). La incidencia de neuropatía frénica (*NF*) durante la primera semana tras la cirugía de revascularización en las condiciones estudiadas en la presente Tesis Doctoral es del 16.0 % con un intervalo de confianza al 95% de 19.7% a 12.2%.

Se puede observar que la lesión del nervio frénico izquierdo es el triple que en el derecho. La diferencia entre proporciones es de 6,6 (IC95%: 1.9-11.3). El paciente sometido a cirugía de revascularización presenta un riesgo de lesión en el nervio frénico izquierdo 1.6 (IC95%:1.1-2.2) veces superior a que se produzca en el lado derecho, valor estadísticamente significativo ($p=0.07$).

La **tabla 11** presenta la distribución de la lesión del nervio frénico en los pacientes con o sin DM.

Tabla 11.

Distribución por lados de la lesión del nervio frénico entre los pacientes con y sin diabetes.

	Lesión frénico derecho N (%)		Lesión frénico izquierdo N (%)		Lesión ambos frénicos* N (%)	
	Si	No	Si	No	Si	No
Diabéticos	4 (8,5)	43 (91,5)	7 (14,9)	40 (85,1)	2 (4,3)	45 (95,8)
Sin Diabetes	2 (4,3)	45 (95,8)	5 (10,6)	42 (89,4)	1 (2,1)	46 (97,9)
Total	6 (6,4)	88 (93,6)	12 (12,8)	82 (87,2)	3 (3,2)	81 (86,2)

*Estas lesiones están incluidas en el lado correspondiente.

El riesgo relativo de tener una lesión del nervio frénico en los pacientes diabéticos es 1,5 (IC95%: 0,6-3,9) respecto al de los pacientes que no son diabéticos. Dado que el intervalo de confianza al 95% incluye el valor 1, podemos decir que los resultados obtenidos no permiten confirmar que existe asociación entre la diabetes y la lesión del nervio frénico.

Si consideramos los dos lados de forma independiente, el riesgo de lesión en el frénico izquierdo es de 1,4 (IC95%: 0,5-4,1) y en el derecho es de 2,0 (IC95%:0,4-10,4), ambos estadísticos no difieren significativamente de la unidad. En ambos casos el riesgo atribuible a la presencia de diabetes es de 0.4 (DE:0.07 y DE:0.05, para el frénico izquierdo y derecho respectivamente), valores que no son estadísticamente significativos.

En las condiciones estudiadas en el presente trabajo de investigación, no se ha observado asociación alguna entre la neuropatía frénica y el género o la edad de los pacientes.

Tampoco se ha observado que la lesión del frénico este asociada con la fracción de eyección o con diferentes características de la cirugía realizada, como la utilización de la AMD, el uso de más de dos injertos, la utilización de CEC o la realización de otras técnicas quirúrgicas además de la cirugía de revascularización.

Sólo cuando se considera el lado de la lesión, hay una asociación significativa entre la utilización de la AMD y la lesión en el nervio frénico derecho. El riesgo de lesión en este lado es al menos dos veces y media más cuando se utiliza la AMD que si no se utiliza.

En el caso del número de injertos utilizados, se observa que no hay ninguna lesión en el frénico derecho cuando el número de injertos es menor de tres. Esto impide el cálculo del riesgo relativo (RR), por lo que se ha estimado el RR tomando como grupo de base los que tienen más de tres injertos.

El valor del RR (IC95%) es 0.9 (0.85-0.98) e indica, al no incluir la unidad, una protección para sufrir lesión del frénico derecho cuando se utilizan menos de tres injertos vs. 3 o más.

Estos resultados se presentan en la siguiente tabla, teniendo en cuenta el lado lesionado (**Tabla 12**).

Tabla 12		Lesión del nervio frénico N(%)					
		Izquierdo		Derecho		Indistinto	
		Sí	No	Sí	No	Sí	No
Mujeres (N:46)		5 (10.9)	41 (89.1)	1 (2.2)	45 (97.8)	6 (13.0)	40 (87.0)
Hombres (N:48)		7 (14.6)	41 (85.4)	5 (10.4)	43 (89.6)	9 (18.8)	39 (72.2)
RR (IC95%)		0.75 (0.26 - 2.18)		0.21 (0.03 - 1.72)		0.70 (0.27 –1.80)	
Utilización de AMD	Sí (N: 8)	1 (12.5)	7 (81.5)	3 (37.5)	5 (62.5)	3 (37.5)	5 (62.5)
	No (N: 86)	11 (12.8)	75 (81.2)	3 (3.5)	83 (96.5)	12 (14.0)	74 (86.0)
RR (IC95%)		0.98 (0.14-6.6)		10.8 (2.6 - 44.8)*		2.68 (0.95 –7.58)	
Utilización de más de 2 injertos	Sí (N: 70)	14 (20.0)	56 (80.0)	6 (8.6)	64 (91.4)	11 (15.7)	59 (84.3)
	No (N: 24)	1 (4.2)	23 (95.8)	0 (0)	24 (100)	1 (4.2)	23 (95.8)
RR (IC95%)		4.8 (0.7-34.6)		[0.9 (0.85-0.98)]**		3.8 (0.5 –27.7)	
Cirugía Extracorpórea	Sí (N: 70)	10 (14.3)	60 (85.7)	4 (5.7)	66 (94.3)	12 (17.1)	58 (82.9)
	No (N: 24)	2 (8.3)	22 (91.7)	2 (8.3)	22 (91.7)	3 (12.5)	21 (87.5)
RR (IC95%)		1.7 (0.4 -1.2)		0.7 (0.1 - 3.5)		1.4 (0.4 –4.5)	
Otro procedimiento quirúrgico	Sí (N: 12)	2 (16.6)	10 (83.3)	0 (0.0)	12 (100.0)	2 (16.6)	10 (83.3)
	No (N: 82)	10 (12.2)	72 (87.8)	6 (7.3)	76 (92.6)	13 (15.9)	69 (84.2)
RR (IC95%)		1.4 (0.3-5.5)		1.1 (1.0 - 1.2)		1.1 (0.3 –4.1)	

* Estadísticamente significativo

** RR (IC95%) tomando como grupo de referencia los que tienen más de tres injertos. Estadísticamente significativo

4.4.2 EVOLUCIÓN CLÍNICA

La evolución clínica de los pacientes intervenidos quirúrgicamente fue satisfactoria en la mayoría de los casos, tanto durante el postoperatorio inmediato como durante la totalidad de su estancia hospitalaria.

La complicación cardíaca postoperatoria más habitual fue la arritmia cardíaca (24.5% de los pacientes), siendo frecuente la fibrilación auricular (60.9%), seguida del *flutter* auricular (21.7%) y la taquicardia supraventricular (13.0%), sin diferencia significativas entre el grupo de pacientes con diabetes y sin ella.

Un paciente, diabético, desarrolló un bloqueo AV completo y un derrame pleural serohemático bilateral masivo que justificaron su reintervención, con una buena evolución tras la misma. Tres pacientes sin diabetes, fueron reintervenidos durante el postoperatorio inmediato por taponamiento cardíaco, con *éxitus* en uno de los casos y evolución favorable en el resto. Ninguno de los pacientes desarrolló, tras la intervención, un infarto de miocardio.

El tiempo medio de estancia en la unidad de reanimación cardíaca fue de 5.4 días (DE: 3.8), con una mediana de 5 días y moda de 3 días. El tiempo mínimo de estancia fue de 2 días y el máximo de 12 días.

El tiempo medio de estancia hospitalaria tras la intervención fue de 10.5 días (DE: 4.9), con una mediana de 9 días y moda de 7 días.

El tiempo mínimo de ingreso postquirúrgico fue de 6 días y el máximo de 37 días (paciente con accidente cerebrovascular isquémico que fue excluido del estudio).

El tiempo de intubación orotraqueal requerido tras la cirugía fue de 10.2 (12.7) horas, con una mediana de 8 horas, moda de 6 horas y rango entre 4 y 120 horas. El tiempo de intubación se consideró prolongado cuando excedió las 24 horas en pacientes intervenidos bajo CEC y las 12 horas en pacientes con normotermia (sin CEC). Sólo 4 de los 94 pacientes (4.3%), todos ellos sin diabetes, requirieron intubación prolongada. En el paciente con intubación más prolongada (120 horas) se demostró una NF unilateral incompleta con afectación axonal, que se recuperó 6 meses más tarde.

No se observaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con y sin diabetes con relación al tiempo de estancia en la unidad de reanimación cardiaca o el tiempo requerido de intubación, pero sí ($P < 0.05$) cuando se consideró individualmente el tiempo total de estancia hospitalaria, tras la cirugía; siendo mayor en el grupo de pacientes con DM.

Tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes con CEC y sin ella, para cada uno de los parámetros anteriores, así como entre aquellos con lesión del nervio frénico y el grupo de pacientes normales tras la cirugía (**Tabla 13**).

Tabla 13				
Tiempos de estancia hospitalaria y tiempo de intubación respiratoria de los pacientes con y sin diabetes <i>méllitus</i>.				
Pacientes	<i>Con diabetes</i> N = 47		<i>Sin diabetes</i> N = 47	
	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
†U.R.C (días)	5.9 (4.9)	3-12	4.83 (2.13)	2-12
‡Ingreso hospitalario (días)	11.5 (5.8)	6-37	9.49 (3.7)*	6-23
‡Extubación (horas)	8.8 (3.6)	4-20	11.6 (17.5)	4-120
*P=0.047				
Tiempos de estancia hospitalaria y tiempo de intubación respiratoria de los pacientes con y sin CEC				
Pacientes	<i>Con CEC.</i> N = 70		<i>Sin CEC</i> N = 24	
	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
†U.R.C (días)	5.4 (3.8)	2-12	4.0 (2.1)	2-12
‡Ingreso hospitalario (días)	10.5 (4.9)	6-37	7.9 (1.8)	6-14
‡Extubación (horas)	10.2 (12.7)	4-120	7.2 (4.5)	4-22
Tiempos de estancia hospitalaria y tiempo de intubación respiratoria de los pacientes con y sin neuropatía frénica				
Pacientes	<i>Con neuropatía</i> N = 15		<i>Sin neuropatía</i> N = 79	
	Media (DE)	Min-Max	Media (DE)	Min-Max
†U.R.C (días)	5,0 (1,9)	3-10	5,4 (4,1)	2-12
‡Ingreso hospitalario (días)	9,9 (4,1)	6-23	10,6 (5,1)	6-37
‡Extubación (horas)	16,9 (28,8)	5-120	8,9 (5,6)	4-48
†Tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación Cardíaca.				
‡Tiempo total de estancia hospitalaria tras la intervención quirúrgica.				
‡Retirada de la intubación (horas).				

4.4.3 PRUEBAS FUNCIONALES Y SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA

Las pruebas funcionales respiratorias no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con diabetes y sin ella, ni entre la totalidad de los pacientes sin lesión del nervio y aquellos con afectación confirmada neurofisiológicamente durante la primera semana tras la intervención quirúrgica (**Tabla 14**).

Tabla 14

Variación con relación a la cirugía de los diferentes parámetros respiratorios.

Parámetros respiratorios PREQUIRÚRGICOS

Pacientes	Sin desarrollo posterior de neuropatía frénica						Con desarrollo posterior de neuropatía (n=15)	
	Totales (n=79)		Con diabetes (n=38)		Sin diabetes (n=41)			
	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]
VEMS (%)	94.9 (12.2)	90.9-99.0	91.3 (9.5)	88.2-94.5	95.5 (11.7)	91.6-99.4	95.9 (10.3)	85.1-106.8
CVF (%)	97.3 (9.8)	93.9-100.0	93.4 (9.3)	90.3-96.5	96.2 (10.2)	92.8-99.6	95.6 (7.1)	88.1-102.9
PIM (cm H ₂ O)	98.9 (19.8)	92.3-105.5	92.7 (11.1)	88.9-96.4	98.9 (19.8)	92.3-105.5	110.8 (16.5)	93.5-128.2
PEM (cm H ₂ O)	128.9 (31.2)	118.5-139.4	118.0 (30.9)	107.7-128.3	128.9 (31.2)	118.5-139.4	137.7 (37.9)	97.8-177.5

Parámetros respiratorios POSTQUIRÚRGICOS (1ª semana).

Pacientes	Sin desarrollo de neuropatía frénica						Con neuropatía (n=15)	
	Totales (n=79)		Con diabetes (n=38)		Sin diabetes (n=41)			
	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]	Media (DE)	IC [95%]
VEMS (%)	60.4 (14.2)	57.2-63.6	58.5 (14.2)	53.9-63.2	62.1 (14.1)	57.7-66.6	62.4 (16.7)	53.2-71.7
CVF (%)	60.3 (15.9)	56.8-63.9	57.3 (14.6)	52.5-62.1	63.1 (16.6)	57.9-68.4	60.8 (16.2)	51.8-69.8
PIM (cm H ₂ O)	54.5 (16.3)	50.8-58.1	54.7 (16.0)	49.4-59.9	54.3 (16.7)	49.1-59.6	56.5 (18.5)	46.2-66.7
PEM (cm H ₂ O)	75.9 (20.9)	71.2-80.6	74.7 (22.7)	67.3-82.2	77.0 (19.5)	70.9-83.1	78.2 (27.6)	62.9-93.5

Con relación a la variación de los diferentes parámetros respiratorios (VEMS, CVF, PIM y PEM) tras la cirugía, se observa una disminución global de los valores que es estadísticamente significativa ($P < 0.001$).

Cuando se valora el comportamiento por separado de estas variables, comparando el grupo de pacientes con diabetes y sin ella se observa el mismo fenómeno ($P < 0.001$). Por otro lado, el desarrollo de neuropatía frénica no implica un comportamiento diferente al observado con los anteriores grupos, con una caída de los valores muy similar (VEMS₁, PIM y PEM con $P < 0.001$; y CVF con $P = 0.012$) (**Figuras 26 y 27**).

El VEMS y la PIM fueron patológicos en 87 de los 94 pacientes intervenidos (92.6%), 13 de los cuales presentaron lesión del nervio frénico. Dos pacientes con afectación del nervio mostraron cifras normales.

Cuarenta y tres pacientes, 8 de ellos con NF, presentaron una PIM con valores inferiores a 50 cm de H₂O, sugestivos de afectación neuromuscular. No obstante, 7 de los 15 pacientes con lesión frénica (46.7%) presentaron cifras superiores a este valor.

La PEM se consideró patológica en 63 pacientes (67%), 9 de ellos con lesión del nervio frénico. Los 6 pacientes restantes con afectación de este nervio, mostraron valores normales.

Figura 26.

Comportamiento del VEMS₁ y la CVF con relación a la cirugía. Comparación entre los grupos con neuropatía frénica y sin ella.

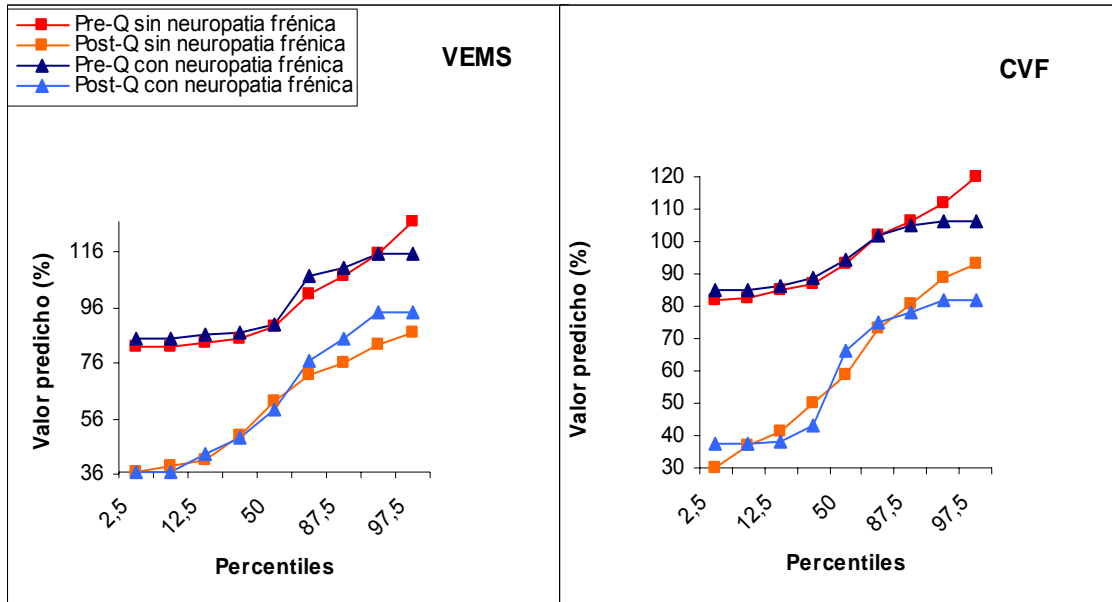
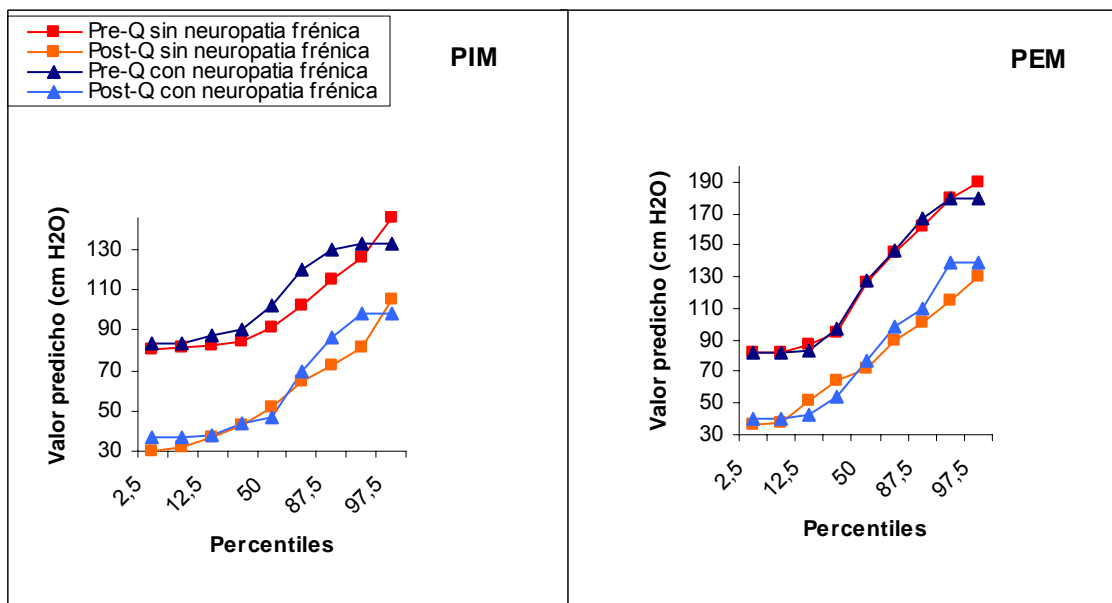


Figura 27.

Comportamiento del PIM y PEM con relación a la cirugía. Comparación entre los grupos con neuropatía frénica y sin ella.



La CVF fue anómala en 83 pacientes (88.3%), 14 de los cuales presentaron una afectación del nervio. Este parámetro fue normal en uno de los pacientes con neuropatía.

Si consideramos de forma combinada los parámetros fisiológicos respiratorios correspondientes al VEMS y la CVF, 90 pacientes de los 94 operados (97.7%) y la totalidad de los pacientes con NF presentaron cifras anómalas en al menos uno de ellos.

Con relación a los resultados combinados del PIM y el PEM, 88 pacientes (93.6%), mostraron resultados patológicos en al menos uno de ellos. Sin embargo, dos pacientes con lesión frénica mantuvieron cifras normales en ambos parámetros.

Los resultados quedan resumidos en la siguiente tabla de contingencia (Tabla 15):

Tabla 15.		VEMS o CVF postcirugía [†]		Total	PIM o PEM postcirugía [†]		Total	PIM < 50 cm H ₂ O postcirugía		Total
		Sí	No		Sí	No		Sí	No	
Neuropatía frénica*	Si	15	0	15	13	2	15	8	7	15
	No	75	4	79	75	4	79	35	44	79
Total		90	4	94	88	6	94	43	51	94
*Diagnóstico neurofisiológico										
†Valor inferior al 80%										

Los resultados correspondientes a la valoración de las citadas pruebas con relación al diagnóstico de la lesión del nervio frénico, quedan expuestos en la **tabla 16**. De esos resultados se desprende que en presencia de parámetros respiratorios con cifras normales ($> 80\%$ para el VEMS o CVF, y >80 cm H₂O para el PIM o el PEM), es poco probable el diagnóstico de NF, con una proporción de falsos negativos ínfima.

La valoración específica de cifras de PIM inferiores a 50 cm H₂O (compatibles teóricamente con una afectación neuromuscular) por otro lado no aporta información al verse prácticamente igualadas la sensibilidad y especificidad de la prueba.

El VPP (probabilidad de tener neuropatía frénica si las pruebas son positivas) y el VPN (probabilidad de no tener neuropatía frénica si las pruebas son negativas) también quedan reflejados en la **tabla 16**. Parámetros como el “VEMS o CVF” y el “PIM <50 cm H₂O, con un elevado VPN, ayudan a descartar la lesión del nervio frénico en presencia de resultados normales.

La prueba con una exactitud más elevada (probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes) correspondió al parámetro respiratorio “PIM <50 cm H₂O”. Finalmente, la razón de verosimilitud (“LR”), tanto para valores positivos como negativos, muestra como todos los parámetros respiratorios evaluados, presentan un intervalo de confianza al 95% que incluye el 1, por lo que éstos tienen una capacidad prácticamente nula o muy baja de discriminar a aquellos pacientes con lesión frénica de los que no la tienen.

Tabla 16	<i>VEMS o CVF Postquirúrgico Valor (IC 95%)</i>	<i>PIM o PEM Postquirúrgico Valor (IC 95%)</i>	<i>PIM < 50 cm H₂O Postquirúrgico Valor (IC 95%)</i>
Sensibilidad	1.0 (0.79-1.0)	0.87 (0.62-0.96)	0.53 (0.30-0.75)
Especificidad	0.05 (0.02-0.12)	0.05 (0.02-0.12)	0.56 (0.45-0.66)
VPP [†]	0.17 (0.10-0.26)	0.15 (0.09-0.24)	0.19 (0.10-0.33)
VPN [‡]	1.0 (0.51-1.0)	0.67 (0.30-0.90)	0.86 (0.74-0.93)
Proporción de falsos positivos	0.95 (0.88-0.98)	0.95 (0.88-0.98)	0.44 (0.34-0.55)
Proporción de falsos negativos	0.0 (0.0-0.20)	0.13 (0.04-0.38)	0.47 (0.25-0.70)
Exactitud	0.20 (0.13-0.29)	0.18 (0.12-0.27)	0.55 (0.45-0.65)
LR [‡] (+)	1.05 (1.0-1.11)	0.91 (0.74-1.12)	1.20 (0.71-2.05)
LR [‡] (-)	0.0 (0.04-11.23)	2.63 (0.54-12.73)	0.84 (0.46-1.53)
[†] VPP: Valor predictivo positivo. [‡] VPN: Valor predictivo negativo. [‡] LR: Cociente de probabilidad o razón de verosimilitud.			

En relación con la sintomatología respiratoria, sólo 5 de los 15 pacientes con lesión confirmada del nervio frénico (33.3%), presentaron datos clínicos sugestivos de afectación diafragmática, uno de ellos precedido de un periodo de intubación prolongado en la unidad de reanimación cardiaca. Esta clínica estuvo ausente en los 89 pacientes restantes (**Tabla 17**).

Tabla 17		Clínica respiratoria sugestiva de parálisis diafragmática		Total
		Sí	No	
Neuropatía frénica*	Si	5	10	15
	No	0	79	79
Total		5	89	94

*Diagnóstico neurofisiológico.

Los resultados correspondientes a la capacidad diagnóstica de la exploración clínica con relación a la lesión del nervio frénico, quedan expuestos a continuación (**Tabla 18**):

Tabla 18	Clínica respiratoria sugestiva de parálisis diafragmática <i>Valor (IC 95%)</i>
Sensibilidad	0.33 (0.15-0.58)
Especificidad	1.0 (0.95-1.0)
Valor predictivo positivo (VPP)	1.0 (0.57-1.0)
Valor predictivo negativo (VPN)	0.89 (0.81-0.94)
Proporción de falsos positivos	0 (0-0.05)
Proporción de falsos negativos	0.67 (0.42-0.85)
Exactitud	0.89 (0.82-0.94)
Razón de verosimilitud (LR) +	53.0 (3.05-920.21)
Razón de verosimilitud (LR) -	0.67 (0.47-0.95)

Así pues, el 33% de los pacientes con afectación del nervio frénico presentan datos clínicos sugestivos de parálisis diafragmática (ver *Material y Métodos*), mientras que el resto no presentaron alteraciones suficientes para sugerir la lesión del nervio. Sin embargo, en todos los pacientes con clínica de afectación frénica se demostró que efectivamente tenían la lesión. Finalmente, la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes puede considerarse elevada (0.89) y la probabilidad de que exista lesión del nervio frénico cuando el paciente presenta esta clínica es como mínimo tres veces más que un paciente que no la tenga.

4.4.4 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

4.4.4.1 RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

El derrame pleural fue el hallazgo radiológico más habitual durante la primera semana tras la intervención, estando presente en 59 de los 94 pacientes intervenidos (62.8%). El lado más habitual fue el izquierdo, con 45 pacientes afectados (76.3%). Sólo dos pacientes (3.4%) lo presentaron de forma aislada en el lado derecho y los 12 restantes (20.3%) de forma bilateral. La mayoría de los derrames fueron de escasa cuantía, no obstante 10 de los pacientes desarrollaron un derrame abundante, dificultando la visualización del diafragma, aunque en ninguno de los casos se confirmó con posterioridad la

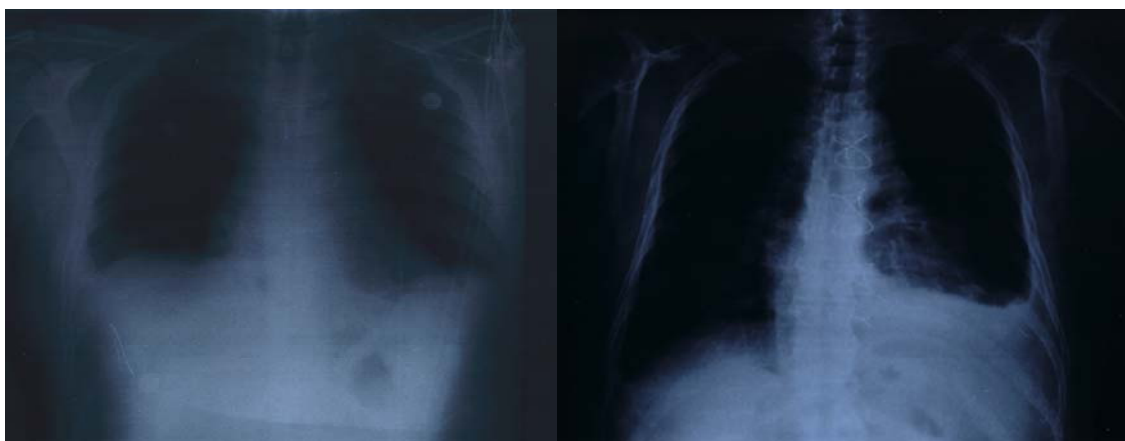
presencia de NF (**Figura 28**). Ocho de los 15 pacientes con afectación del nervio frénico (53.3%) presentaron un derrame pleural, de escasa importancia.

La presencia de atelectasias pulmonares fue menos frecuente, detectándose en 8 pacientes (8.5%) y siendo más habitual en el lado izquierdo (5 pacientes).

La localización en todos los casos fue a nivel del lóbulo inferior, siendo de escasa importancia (atelectasias laminares, microatelectasias) y reversibles precozmente mediante fisioterapia respiratoria. Cinco pacientes (5.3%) presentaron simultáneamente, durante el postoperatorio inmediato, atelectasia y derrame pleural.

Figura 28.

Ejemplos de derrame pleural bilateral (lado izquierdo) y unilateral izquierdo (lado derecho) en dos pacientes ingresados en la URC tras la intervención quirúrgica.



La presencia de derrame pleural y atelectasia pulmonar no se asoció significativamente con el desarrollo de NF (**Tabla 19**).

Tabla 19		Lesión del nervio frénico*		Total
		Si. N (%)	No. N (%)	
Atelectasia pulmonar	Izquierda	1 (20.0%)	4 (80.0%)	5
	Derecha	1 (33.3%)	2 (66.6%)	3
Derrame pleural	Izquierdo	7 (12.3%)	50 (87.7%)	57
	Derecho	3 (21.4%)	11 (78.6%)	14

*Diagnóstico neurofisiológico.

El diagnóstico radiográfico de parálisis diafragmática se llevó a cabo en 4 de los 15 pacientes con diagnóstico de neuropatía frénica (26.7%), con una frecuencia idéntica para ambos lados.

En ninguna de las radiografías de tórax de los 79 pacientes restantes se estableció el diagnóstico de parálisis diafragmática, ya fuera durante el postoperatorio inmediato en la URC o durante la fase de convalecencia en el hospital.

Estos resultados quedan resumidos en la siguiente tabla de contingencia, tanto por lados como de forma global (**Tabla 20**).

Tabla 20		Diagnóstico neurofisiológico de neuropatía frénica		Total
		Si	No	
Radiografía* (Lado izquierdo)	Si	2	0	2
	No	10	82	92
Total		12	82	94

Radiografía* (Lado derecho)	Si	2	0	2
	No	4	88	92
Total		6	88	94

Radiografía* (Ambos lados)	Si	4	0	4
	No	14	170	184
Total		18	179	188

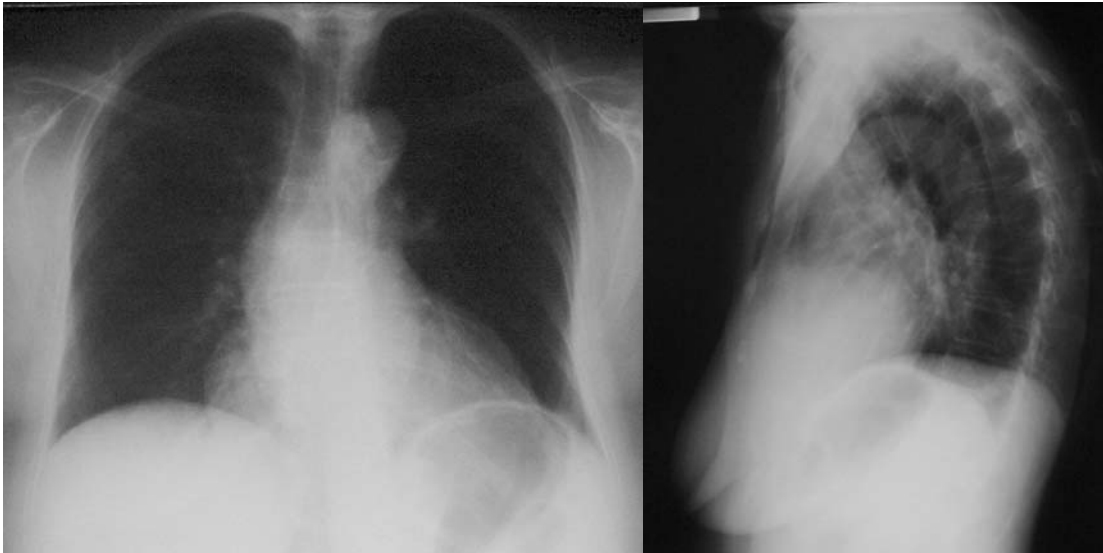
*Diagnóstico de parálisis diafragmática realizado mediante radiografía simple de tórax (1ª semana postquirúrgica).

La sospecha de parálisis diafragmática tuvo lugar precozmente en todos los casos, durante la estancia en la URC (**Figuras 29a-29f**).

Figuras 29a-29f.

Ejemplo de paciente con lesión axonal completa del nervio frénico izquierdo tras la intervención y sospecha precoz de parálisis diafragmática. Serie de imágenes radiográficas previas a la cirugía y evolución posterior.

29a. Imagen prequirúrgica (día previo a la intervención)



29b. Imagen postquirúrgica (transcurridas unas horas tras la cirugía)

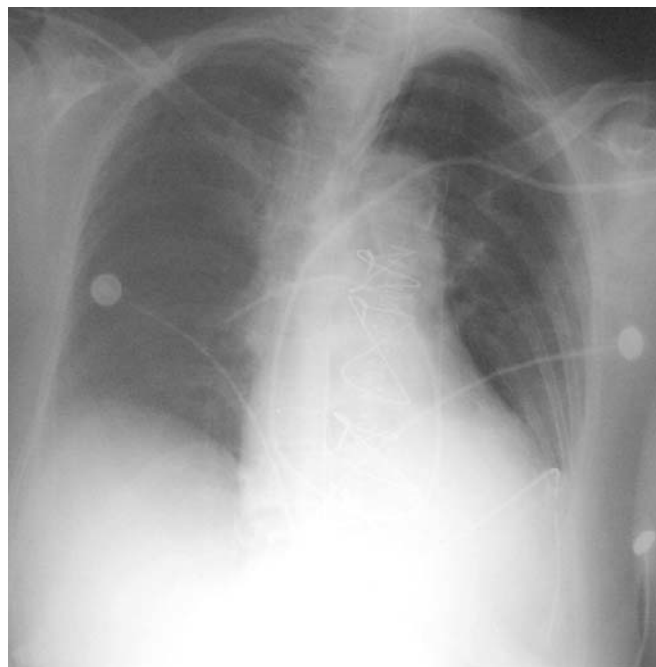


Figura 29c.

Imagen postquirúrgica (48 horas de evolución)

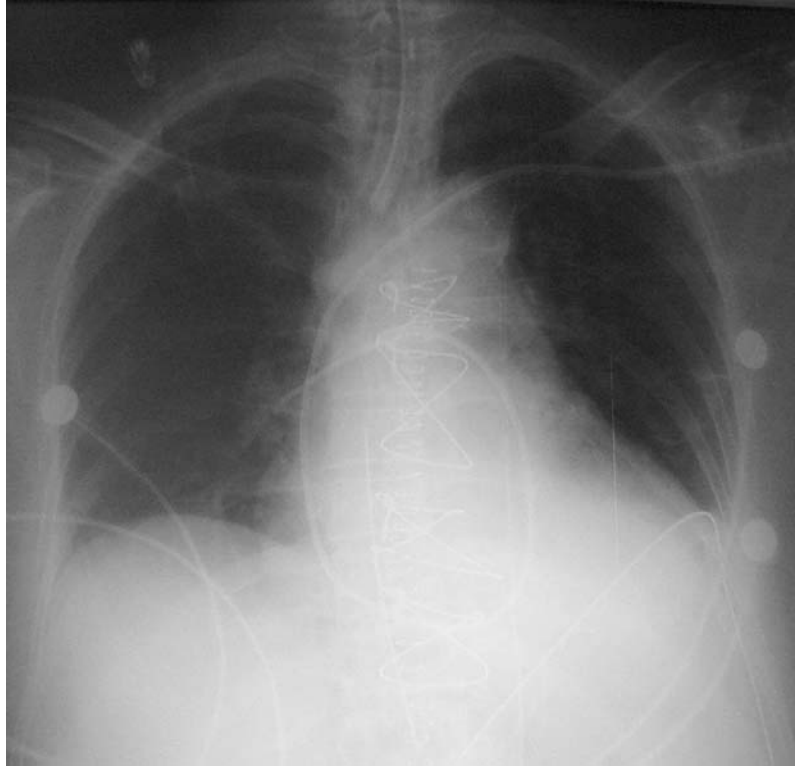


Figura 29d.

Imagen postquirúrgica (5º día de evolución)

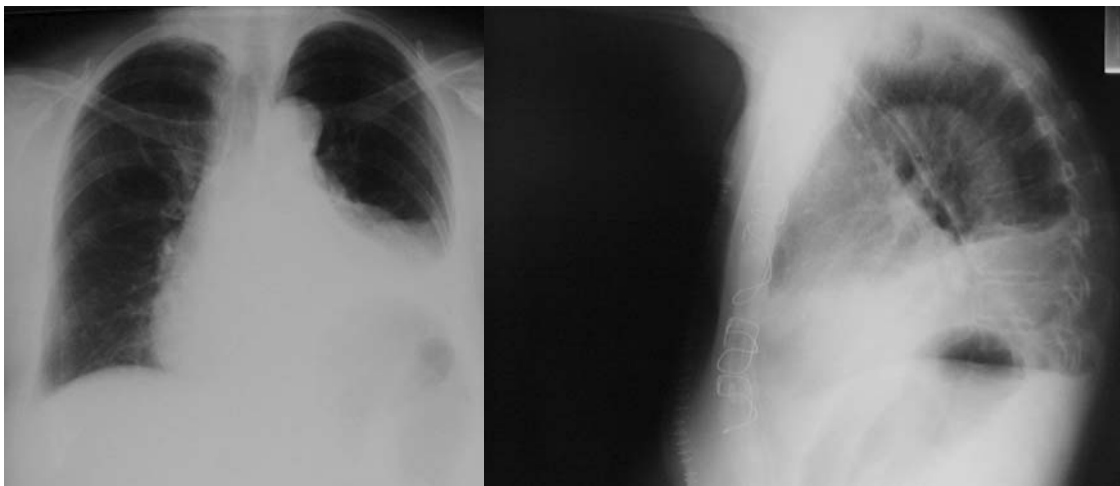


Figura 29e

Imagen postquirúrgica (12 meses de evolución)

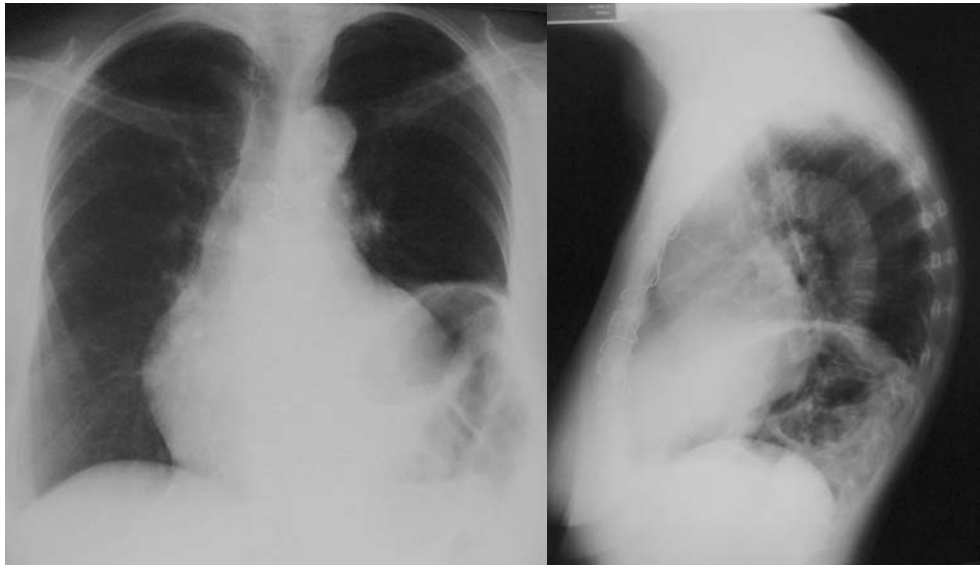
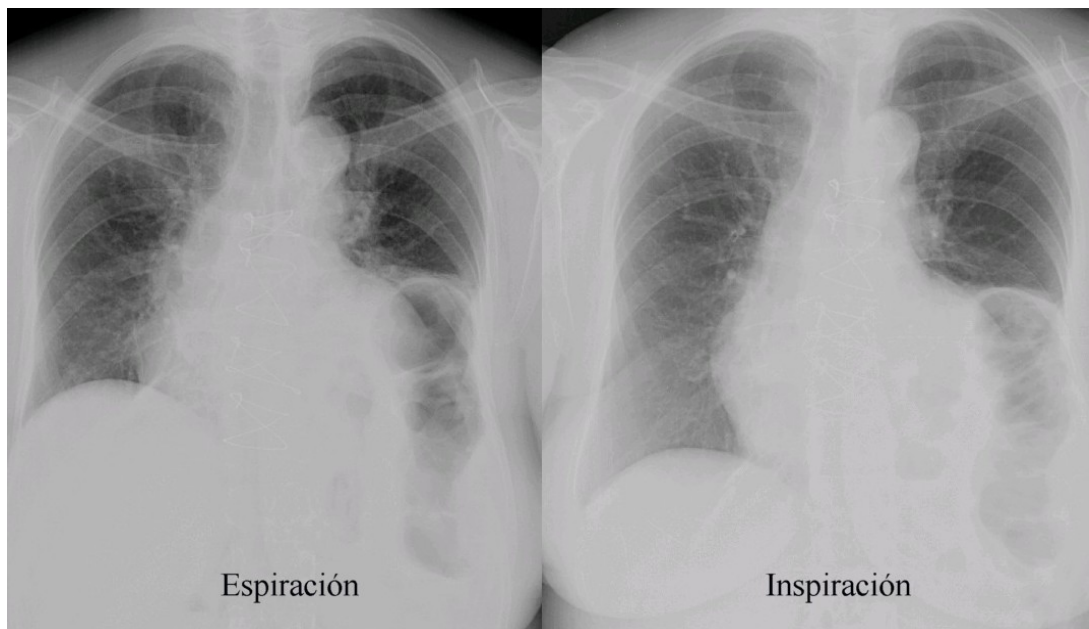


Figura 29f

Radiografía simple de tórax en inspiración y espiración, tras 2 años de evolución, con persistencia de la parálisis en el lado izquierdo.



Los resultados correspondientes a la capacidad diagnóstica global de la exploración radiográfica, respecto a la lesión del nervio frénico, quedan expuestos a continuación (**Tabla 21**):

Tabla 21	Imagen radiográfica compatible con parálisis diafragmática* Valor (IC 95%)
Sensibilidad	0.22 (0.09-0.45)
Especificidad	1.0 (0.98-1.0)
Valor predictivo positivo (VPP)	1.0 (0.51-1.0)
Valor predictivo negativo (VPN)	0.92 (0.88-0.95)
Proporción de falsos positivos	0 (0-0.02)
Proporción de falsos negativos	0.78 (0.55-0.91)
Exactitud	0.93 (0.88-0.96)
Razón de verosimilitud (LR) +	75.78 (4.17-1376.64)
Razón de verosimilitud (LR) -	0.78 (0.61-1.0)
*Cálculo efectuado combinando los dos lados.	

El 22% de los pacientes con afectación del nervio frénico presentaron un resultado positivo, mientras que la totalidad de los pacientes sin lesión del nervio tuvieron un resultado radiológico normal. Todos los pacientes con un resultado radiológico positivo tenían afectado el nervio frénico, mientras que el 92% de los pacientes con una radiografía normal no presentaban lesión del nervio (con una prevalencia de neuropatía frénica en el estudio del 9.6%).

Ninguno de los pacientes considerados electrofisiológicamente como normales tuvo una exploración radiográfica anómala. Sin embargo, el 78% de los pacientes con lesión presentaron un resultado aparentemente normal.

La presencia de una elevación significativa del diafragma aumenta considerablemente, al menos cuatro veces más (4.17 veces) la probabilidad de que el paciente tenga afectado el nervio frénico, mientras que un resultados radiológico normal produce un descenso no significativo de la probabilidad (0.78 veces) de tener una afectación del nervio frénico.

Finalmente, la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes puede considerarse muy elevada (0.93%).

Hay que destacar no obstante que, en todos estos pacientes fue posible la correcta visualización de la silueta diafragmática gracias a la ausencia de derrames pleurales o atelectasias pulmonares significativas, lo que añadido a la marcada elevación del hemidiafragma como consecuencia de una afectación acusada del nervio en estos cuatro pacientes, probablemente posibilitó un diagnóstico acertado.

Por otro lado, ninguno de los pacientes con derrames pleurales de mayor cuantía, en los que la visualización del diafragma se vió especialmente dificultada, desarrollaron parálisis diafragmática.

4.4.4.2 ECOGRAFÍA DIAFRAGMÁTICA.

Un total de 35 pacientes (37.2%) presentaron una alteración significativa de la movilidad del diafragma tras la cirugía, bajo criterio del ecografista, siendo el lado izquierdo, con 25 pacientes (71.4%), el más frecuentemente afectado. Ninguno de los pacientes intervenidos mostró una alteración bilateral de la movilidad diafragmática.

La exploración ecográfica se realizó bajo condiciones técnicas subóptimas en 18 de los 94 pacientes operados (19.1%), debido a la interposición de gas de origen gástrico o intestinal, habitualmente en el lado izquierdo; prolongándose la duración habitual de la exploración y valorando sólo pequeñas áreas visibles del diafragma.

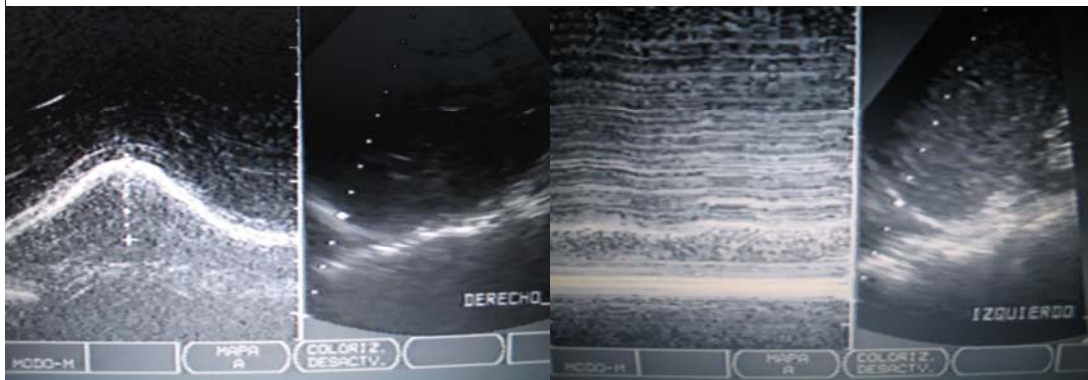
En cinco pacientes la presencia de gas interpuesto fue particularmente acusada dificultando la exploración de ambos hemidiafragmas.

De los 15 pacientes con lesión confirmada del nervio frénico, 7 presentaron una exploración ecográfica con resultados anómalos.

La hipocinesia diafragmática estuvo presente en 5 pacientes, 4 de ellos en el lado izquierdo. Dos pacientes adicionales mostraron acinesia (**Figura 30**), con desplazamiento paradójico en uno de ellos.

Figura 30.

Ecografía diafragmática en modo M de un paciente con parálisis diafragmática izquierda. La imagen de la izquierda muestra la curva ecogénica provocada por el desplazamiento normal del hemidiafragma en este lado. La imagen de la derecha, por el contrario, muestra una imagen ecogénica plana.



El conjunto de resultados para la ecografía quedan resumidos en la siguiente tabla de contingencia, tanto por lados como de forma global (**Tabla 22**):

Tabla 22		Diagnóstico neurofisiológico de neuropatía frénica		Total
		Sí	No	
Ecografía * (Lado izquierdo)	Si	5	20	25
	No	7	62	69
Total		12	82	94
Ecografía * (Lado derecho)	Si	2	9	11
	No	4	79	83
Total		6	88	94
Ecografía * (Ambos lados)	Si	7	29	36
	No	11	141	152
Total		18	170	188
*Diagnóstico de parálisis diafragmática realizado mediante ecografía diafragmática (1ª semana postquirúrgica).				

Con el relación a la validación de la ecografía diafragmática en modo M para el diagnóstico de parálisis diafragmática encontramos que sólo el 39% de los pacientes con afectación del nervio frénico presentaron un resultado positivo mientras que el 83% de los pacientes sin lesión del nervio tuvieron un resultado ecográfico normal.

Únicamente el 19% de los pacientes con movilidad diafragmática disminuida (< 2 cm) tenían afectado el nervio frénico. Un 93% de los pacientes con exploración ecográfica normal, no presentaron NF (con una prevalencia de neuropatía frénica en el estudio del 10%).

El 17% de los pacientes sin NF tuvieron una ecografía patológica. Sin embargo, el 61% de los pacientes con lesión presentaron un resultado completamente normal. La presencia de un desplazamiento del diafragma inferior a 2 cm aumenta, como media, 2.28 veces la probabilidad de que el paciente tenga afectado el nervio frénico, lo que debe considerarse sólo como un pequeño incremento,

Por otro lado, la observación durante la exploración ecográfica del diafragma de un desplazamiento superior a 2 cm no modifica la probabilidad de que el paciente tenga una afectación del nervio frénico.

Finalmente, la probabilidad de que la prueba clasifique correctamente a los pacientes puede considerarse elevada (79%). El conjunto de todos estos resultados quedan expuestos a continuación (**Tabla 23**).

Tabla 23	Ecografía diafragmática compatible con parálisis o paresia del músculo* <i>Valor (IC 95%)</i>
Sensibilidad	0.39 (0.20-0.61)
Especificidad	0.83 (0.77-0.88)
Valor predictivo positivo (VPP)	0.19 (0.10-0.35)
Valor predictivo negativo (VPN)	0.93 (0.88-0.96)
Proporción de falsos positivos	0.17 (0.12-0.23)
Proporción de falsos negativos	0.61 (0.39-0.80)
Exactitud	0.79 (0.72-0.84)
Razón de verosimilitud (LR) +	2.28 (1.17-4.44)
Razón de verosimilitud (LR) -	0.74 (0.50-1.10)
*Cálculo efectuado combinando los dos lados.	

4.4.5 VALORACIÓN COMPARATIVA DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE PARÁLISIS DIAFRAGMÁTICA.

Si consideramos los coeficientes o razones de verosimilitud positivos (LR+) de las diferentes pruebas utilizadas para la detección de la parálisis diafragmática, utilizando como patrón de referencia la exploración neurográfica, observamos que la radiografía simple es mejor que la valoración clínica del paciente y ésta, a su vez, mejor que la ecografía diafragmática para confirmar la presencia de neuropatía frénica. Las pruebas funcionales respiratorias, no hemos encontrado que aporten alguna capacidad para confirmar el diagnóstico.

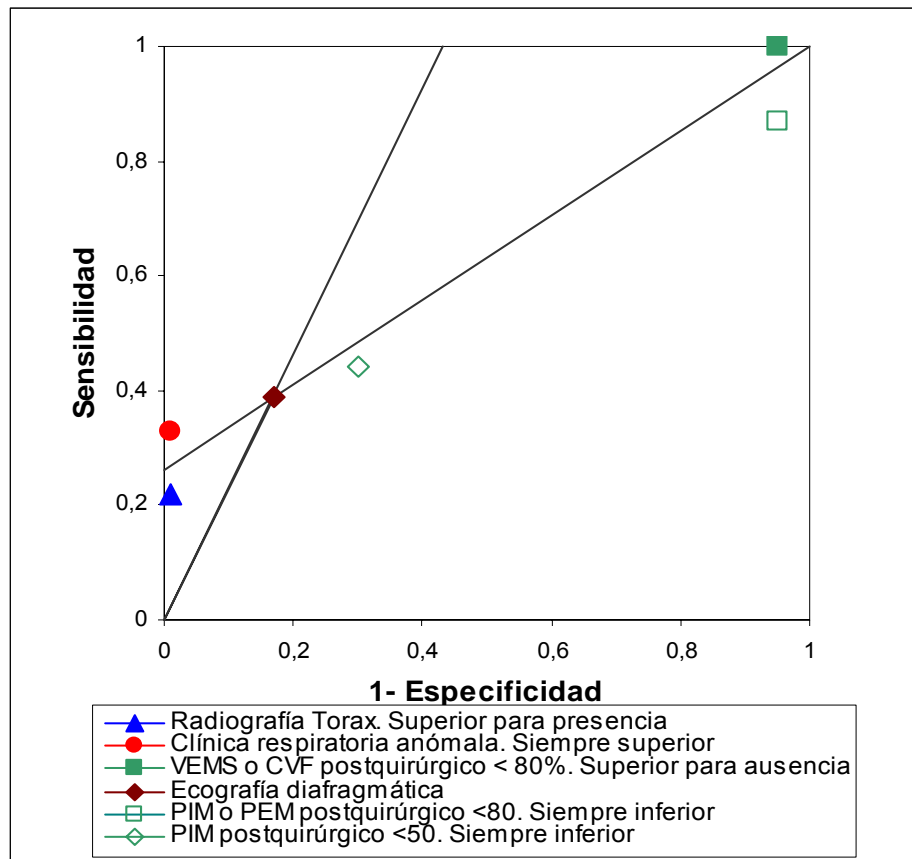
Si tomamos en cuenta los cocientes de verosimilitud o probabilidad negativos (LR-) de los diferentes criterios empleados para el diagnóstico de parálisis diafragmática, vemos que la exploración clínica es la prueba que mejor predice la ausencia de enfermedad; las pruebas respiratorias, la ecografía diafragmática y la exploración radiográfica no hemos observado que aporten valor alguno.

Otra forma de analizar globalmente los resultados obtenidos con los diferentes criterios diagnósticos es a través de la representación gráfica. Se ha utilizado la ecografía diafragmática para establecer los cuatro posibles resultados. El área completa de la gráfica se correspondería con el valor 1 de probabilidad obtenido por la exploración neurofisiológica.

En el eje de abscisas representamos la sensibilidad y en el de coordenadas, (1-Especificidad). El punto representa los valores de sensibilidad y (1-Especificidad) observados para la ecografía diafragmática. Trazando dos líneas, una desde el origen (0,0) y otra desde el valor (1,1) que pasen por ese punto, dejamos dividido el gráfico en cuatro zonas, de tal manera que el resultado de cualquier otra prueba que representemos en esa gráfica, estará en alguna de las cuatro zonas (**Figura 31**).

Figura 31.

Gráfico comparativo de la capacidad diagnóstica de las diferentes exploraciones respecto a la ecografía diafragmática



En la gráfica se observa cómo la valoración de la clínica del paciente es siempre superior a la ecografía diafragmática, tanto para confirmar la presencia como ausencia de enfermedad. Las pruebas respiratorias con valores de $VEMS_1$ o CVF inferiores al 80% sólo son superiores a la ecografía para confirmar la ausencia de enfermedad; mientras que las pruebas respiratorias con valores de PIM o PEM inferiores a 80 cm H₂O, o aquellas con cifras de PIM compatibles con una afectación neuromuscular (< 50 cm H₂O), no aportan ninguna información, siendo inferiores a la ecografía para confirmar tanto la

presencia como ausencia de parálisis respiratoria. Finalmente la radiografía de tórax, es siempre superior a la ecografía diafragmática para confirmar la presencia de enfermedad.

En definitiva, si llevásemos a cabo de forma seriada las diferentes exploraciones, podríamos observar que en el supuesto de utilizar primero el criterio clínico y a continuación las pruebas respiratorias de VEMS₁ y CVF, el paciente tendría una probabilidad prácticamente del 100% de presentar una lesión del nervio frénico si ambas mostrasen resultados anómalos, y tanto la ecografía diafragmática como la radiografía simple de tórax no aportarían información adicional. A la inversa (para descartar la lesión) sucedería lo mismo: Todo paciente sin sintomatología y exploración clínica sugestivas de parálisis diafragmática y con pruebas respiratorias (VEMS₁ y CVF) normales, no tendrían NF.

4.4.6 RESULTADOS NEUROFISIOLÓGICOS POSTQUIRÚRGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES SIN NEUROPATÍA.

De los 94 pacientes sometidos a la intervención quirúrgica, 79 (84%) presentaron parámetros neurofisiológicos normales en el estudio de conducción del nervio frénico, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas para la latencia o la amplitud de las respuestas entre el grupo de paciente con diabetes y sin ella, así como con relación a los valores previos a la cirugía (**Tabla 24**).

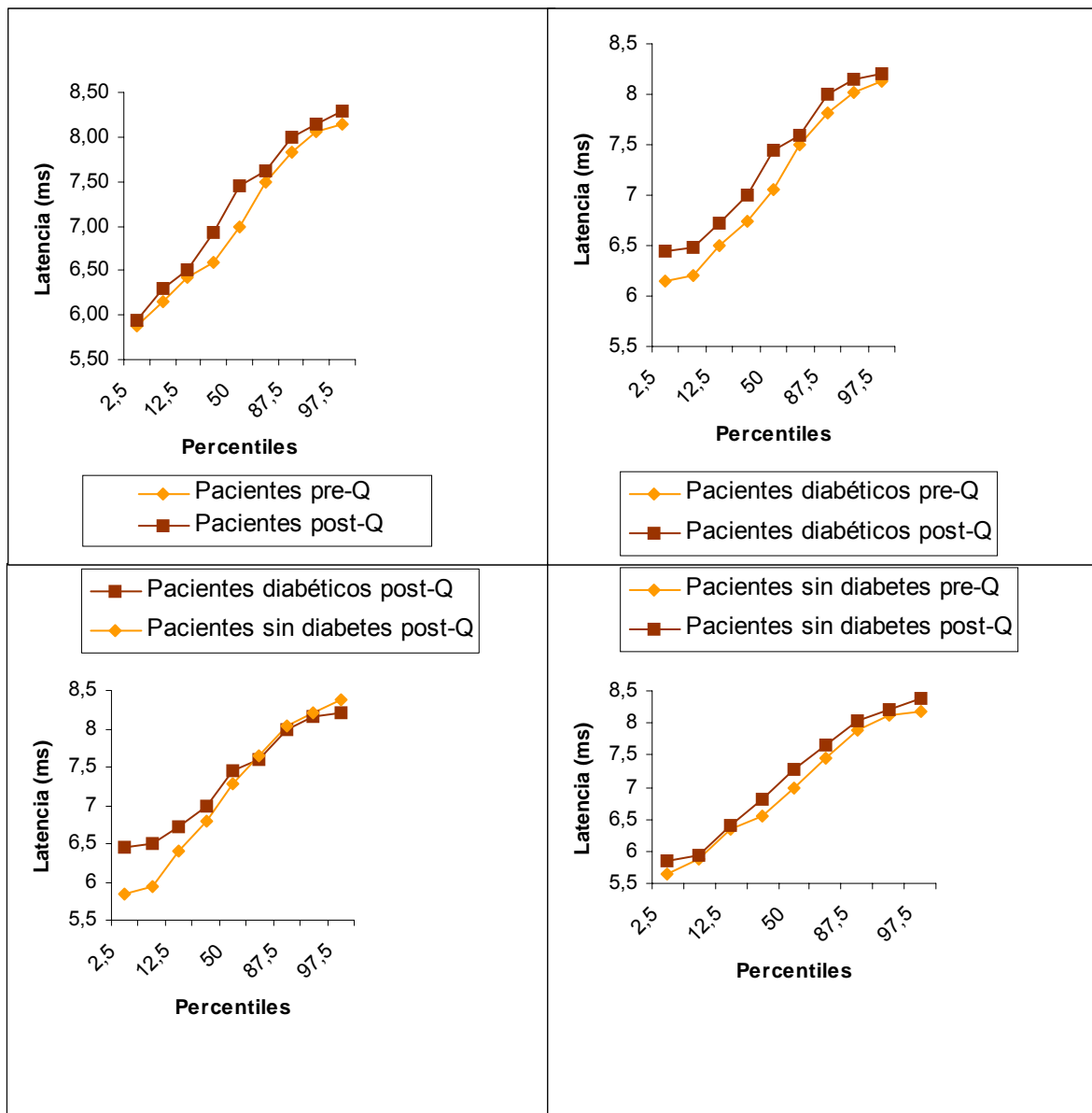
Tabla 24. Parámetros electrofisiológicos de los pacientes sin parálisis frénica durante la primera semana post-intervención.

		Pacientes diabéticos. N= 38			Pacientes sin diabetes. N= 41		
Parámetros neurofisiológicos	Lado	Media (DE)	Mediana [IC 95%]	Mín-Máx	Media (DE)	Mediana [IC 95%]	Mín-Máx
Latencia (ms)	Izqdo	7.3 (0.5)	7.2 [6.4–8.2]	6.4-8.2	7.2 (0.7)	7.2 [5.9-8.4]	5.9-8.4
	Dcho	7.4 (0.5)	7.5 [6.5–8.3]	6.5-8.3	7.3 (0.7)	7.5 [5.8-8.4]	5.8-8.4
	Ambos	7.3 (0.5)	7.5 [6.4–8.2]	6.4-8.3	7.2 (0.7)	7.3 (5.9-8.4)	5.8-8.4
	Dif L-L (%) [‡]	4.5 (3.0)	4.2 [0.0-10.4]	0.0-10.4	3.8 (2.9)	2.9 [0.0-10.3]	0.0-10.3
Amplitud (mV)	Izqdo	667 (188)	700 [300–1035]	300-1035	707 (229)	700 [311-1200]	310-1200
	Dcho	696 (212)	691 [328–1100]	328-1100	697 (197)	700 [314-1070]	310-1070
	Ambos	681 (200)	700 [301–1090]	300-1100	703 (213)	700 [312-1194]	310-1200
	Dif L-L (%) [‡]	12.2 (7.8)	11.6 [0.0-31.2]	0.0-31.2	13.3 (9.8)	12.1 [0.1-32.4]	0.0-32.4
Duración (ms)	Izqdo	17.9 (2.6)	17.6 [13.8–23.8]	13.8-23.8	18.3 (3.1)	18.0 [11.9-23.1]	11.9-23.1
	Dcho	18.3 (2.6)	18.3 [12.0–23.5]	12.0-23.5	18.6 (2.9)	18.9 [12.0-23.2]	11.9-23.2
	Ambos	18.1 (2.6)	18.3 [12.1–23.5]	12.0-23.8	18.5 (3.0)	18.6 (11.9-23.2)	11.9-23.2
Área (µVms)	Izqdo	8.5 (1.9)	8.5 [4.6-12.6]	4.6-12.6	8.5 (1.9)	8.2 [5.1-12.9]	5.0-13.0
	Dcho	7.9 (1.9)	7.6 [4.0-12.1]	4.0-12.1	8.3 (1.9)	7.8 [5.8-12.9]	5.8-12.9
	Ambos	8.2 (1.9)	8.2 [4.2-12.5]	4.0-12.6	8.4 (1.9)	8.0 [5.8-12.8]	5.0-13.0
Variación de la amplitud. Antes-después de la cirugía (%) [†]	Izqdo	14.1 (9.3)	12.9 [0.0-30.7]	0.0-30.7	11.2 (7.9)	10.8 [0.4-25.7]	0.4-25.8
	Dcho	10.4 (8.3)	8.4 [0.0-31.7]	0.0-31.7	11.1 (7.9)	10.5 [0.0-29.7]	0.0-30.0
	Ambos	12.2 (8.9)	10.0 [0.0-30.7]	0.0-31.7	11.1 (7.9)	10.6 [0.3-25.7]	0.0-30.0
Variación de la latencia Antes-después de la cirugía (%) [†]	Izqdo	4.2 (3.0)	3.5 [0.0-9.9]	0.0-9.9	3.8 (2.6)	3.6 [0.0-8.7]	0.0-8.8
	Dcho	3.6 (2.2)	3.1 [0.0-9.6]	0.0-9.6	4.1 (2.8)	4.3 [0.0-9.7]	0.0-9.8
	Ambos	3.9 (2.7)	3.2 [0.0-9.6]	0.0-9.9	3.9 (2.7)	3.7 [0.0-8.8]	0.0-8.8

[†] Calculado como el porcentaje de [1^{er} estudio – 2^o estudio]/(media de ambos valores).
[‡] Dif. L-L (%)[‡] : Porcentaje de [lado derecho-izquierdo]/(media del lado derecho + izquierdo).

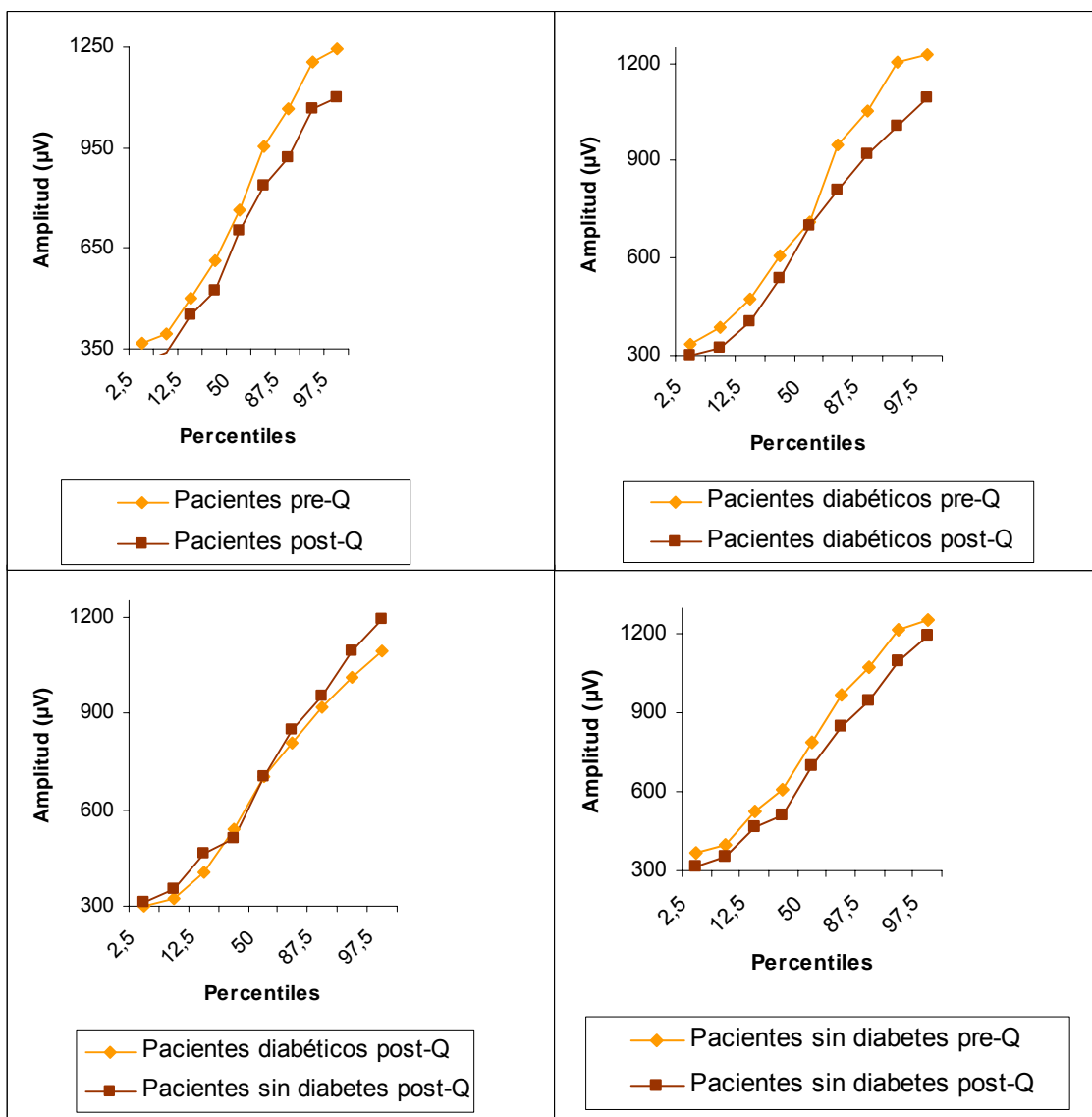
No obstante, al igual que sucediera con los datos prequirúrgicos de ambos parámetros, se observa una tendencia de la latencia hacia valores más altos con relación al grupo control y los valores previos a la cirugía, tanto de forma global como considerando cada uno de los grupos por separado, aunque este comportamiento es especialmente acentuado con el grupo de pacientes diabéticos tras la cirugía (**Figura 32**).

Figura 32. Gráfico comparativo entre los diferentes grupos sometidos a cirugía y el grupo control. Variación de la latencia con relación a la intervención quirúrgica.



En relación con la amplitud, el comportamiento es igualmente similar al observado de forma previa a la intervención observándose amplitudes más bajas tras la cirugía, tanto de forma global como considerando cada grupo de pacientes por separado (pacientes con diabetes y sin ella), observándose una tendencia prácticamente idéntica en ambos grupos (**Figura 33**).

Figura 33. Gráfico comparativo entre los diferentes grupos sometidos a cirugía y el grupo control. Variación de la amplitud con relación a la intervención quirúrgica.



4.4.7 RESULTADOS NEUROFISIOLÓGICOS POSTQUIRÚRGICOS DEL GRUPO DE PACIENTES CON NEUROPATÍA.

15 de los 94 pacientes intervenidos quirúrgicamente (15.9%) presentaron anomalías en la conducción del nervio frénico durante la primera semana del postoperatorio: 3 de ellos con una alteración bilateral de las respuestas (20%), 9 con anomalías en el lado izquierdo (60%) y 3, en el derecho (20%).

Las anomalías electrofisiológicas más habituales fueron el incremento de la latencia y/o la disminución de la amplitud del PAMC, no obteniéndose respuestas en dos de los pacientes intervenidos (**Figura 34**)(**Tabla 25**).

Figura 34. Mujer de 71 años, con lesión axonal completa del nervio frénico en el lado izquierdo tras la cirugía y sin recuperación tras 2 años de seguimiento evolutivo. En el lado izquierdo puede observarse la ausencia de respuesta.

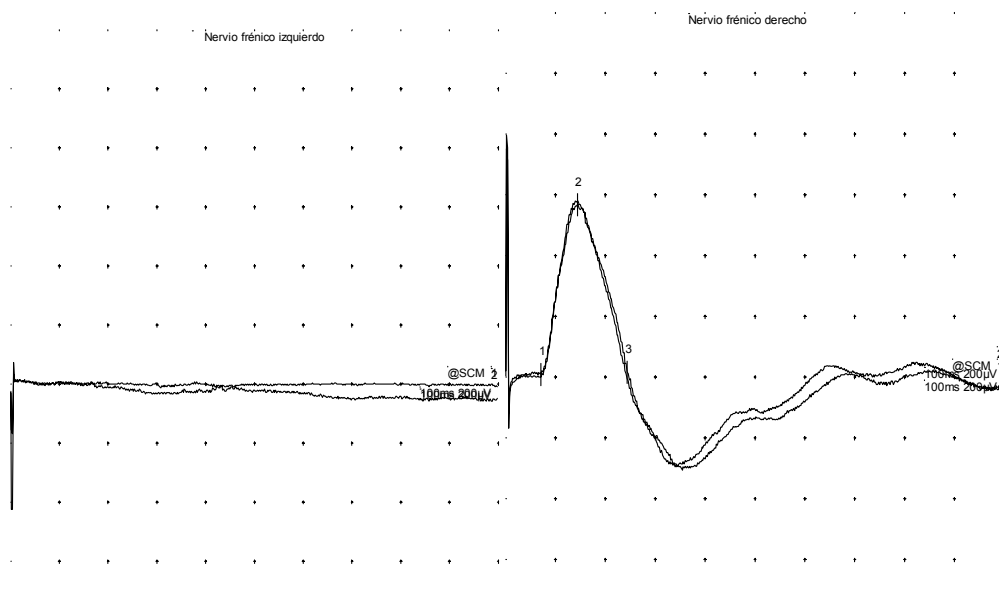


Tabla 25.

Relación de pacientes con anomalías en la conducción del nervio frénico durante la primera semana post-intervención

		Pacientes con DM									Pacientes sin DM					
Paciente		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sexo (♀/♂)		♀	♂	♀	♀	♂	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♀	♂	♀	♂
Edad (años)		66	60	62	73	71	69	49	69	69	49	65	71	74	67	62
CEC (Si/No)		Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
Latencia (ms)	I	8.2	8.6	9.1	6.3	10.3	8.1	6.5	8.3	12.3	7.1	8.2	NR	9.4	8.5	6.6
	D	6.7	7.6	6.5	6.8	9.2	8.0	NR	7	9.6	7.5	7.0	6.5	7.1	7.00	8.1
Amplitud (mV)	I	868	1326	560	426	410	117	915	110	220	740	298	NR	118	1023	621
	D	630	1216	560	135	795	612	NR	612	456	566	533	680	708	1043	643
Duración (ms)	I	22.4	16.2	20.3	23.2	18.3	19.9	18.4	19.5	29.8	25.4	25.9	NR	12.7	22.7	19.4
	D	21.4	13.4	24.0	29.8	20.0	19.4	NR	17.8	25.0	29.7	24.2	24.9	15.2	24.0	22.3
Área (µVms)	I	7.0	10.1	8.0	6.8	5.0	1.1	8.1	0.9	2.6	8.1	5.1	NR	0.8	11.0	7.0
	D	5.5	9.3	7.2	3.0	9.1	6.9	NR	5.0	5.5	8.0	8.0	8.8	5.5	10.1	9.0
Amplitud 1°-2°(%) [†]	I	0.9	22.8	12.9	0.7	60.8	141	9.7	125	139	52.2	102	NR	159	20.4	23.0
	D	5.4	7.2	7.7	105	17.6	10.8	NR	5.4	92.5	72.2	19.8	14.7	10.9	8.8	33.3
Latencia 1°-2°(%) [†]	I	21.6	24.8	36.4	2.4	19.8	7.0	6.4	19.3	54.3	5.1	8.9	NR	41.0	26.8	3.1
	D	1.5	8.9	1.5	9.2	15.9	3.2	NR	0.0	29.9	6.9	1.4	6.0	9.6	9.0	24.2
Latencia (L-L%) [‡]	-	20.1	11.7	33.3	7.6	11.3	1.2	NR	16.4	24.7	5.5	15.8	NR	27.9	18.8	20.4
Amplitud (L-L%) [‡]	-	31.8	8.7	0.0	104	63.9	135	NR	139	69.8	26.6	56.6	NR	143	1.9	3.5

[†]Diferencia entre el estudio previo a la intervención y los valores obtenidos durante el postoperatorio (1ª semana), calculado como: [1^{er} estudio – 2^o estudio]/(media de ambos valores), calculado para cada lado.

[‡]Diferencia entre el lado derecho (D) y el izquierdo (I) durante el postoperatorio (1ª semana), calculado como: [lado derecho-izquierdo]/(media del lado derecho + izquierdo).

Tres pacientes (2 de ellos diabéticos) mostraron un incremento selectivo de la latencia del nervio en el lado izquierdo tanto en términos absolutos (> 8.4 ms) como relativos ($> 11\%$) sin cambios estadísticamente significativos en la amplitud, el área o la duración de la respuesta. Un cuarto paciente, diabético, mostró una variación significativa de la latencia con relación al valor previo a la cirugía ($> 11\%$) y al obtenido contralateralmente ($> 12.6\%$), siendo el resto de los parámetros electrofisiológicos normales.

Cuatro pacientes, presentaron una alteración combinada de la amplitud y la latencia de la respuesta del nervio, 3 de ellos en el lado izquierdo y un cuarto, en el derecho. Tres de estos pacientes mostraron además una reducción del área.

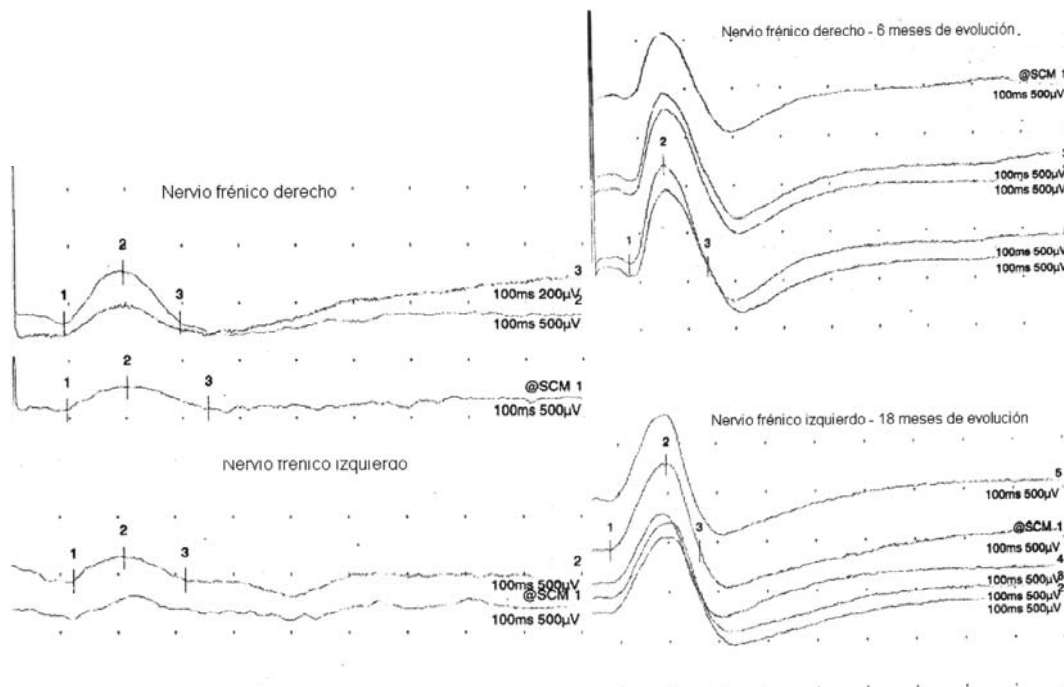
Dos pacientes presentaron una reducción severa y unilateral de las amplitudes, sin cambios significativos en el resto de los parámetros, salvo el área de la respuesta, también disminuida.

Finalmente, 3 pacientes mostraron anomalías electrofisiológicas en ambos lados. El primero de ellos presentó una reducción bilateral de la amplitud y el área con un aumento de la duración de la respuesta, permaneciendo inalterada la latencia. El segundo de los pacientes mostró una reducción de la amplitud y área junto a un aumento muy destacado de la latencia en el lado izquierdo, mientras que en el lado derecho se produjo un incremento de la latencia con normalidad en el resto de los parámetros electrofisiológicos.

El último de los pacientes, presentó una alteración bilateral de la amplitud y la latencia, con un mayor grado de afectación en el lado izquierdo (Figura 35).

Figura 35.

Varón de 69 años, diabético, con una lesión parcial y bilateral del nervio frénico, predominantemente axonal, parcial y con mayor grado de severidad en el lado izquierdo. Posteriores controles confirmaron una recuperación completa del nervio a los 6 meses en el lado derecho y 18 meses después, en el izquierdo.



4.4.8 FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN, EVOLUCIÓN Y DESCRIPCIÓN INDIVIDUAL DE LOS CASOS CON NEUROPATÍA FRÉNICA.

Aunque es habitual el compromiso conjunto de la mielina y el axón en las lesiones nerviosas y se han propuesto diferentes criterios de clasificación por diversos investigadores, la presencia de determinadas características electrofisiológicas permite establecer con fiabilidad la fisiopatología de la lesión.

En este sentido, la reducción severa de la amplitud, con ausencia de cronodispersión o alteración destacada de la duración de la respuesta (salvo en presencia de actividad reinervante) e incremento de la latencia inferior a un 50% con relación a su valor previo, son datos característicos de degeneración axonal. En los casos más acusados el nervio llega a ser inexcitable.

No obstante la reducción severa de la amplitud de la respuesta o incluso su anulación puede deberse a un bloqueo severo de la conducción nerviosa por desmielinización segmentaria.

Debido a la inaccesibilidad del nervio frénico, no es posible la estimulación de éste en dos puntos diferentes, proximal y distal, con objeto de localizar la presencia de posibles bloqueos a lo largo de su recorrido, por lo que la exploración electromiográfica del músculo diafragmático permitirá la detección de signos de denervación secundarios a una afectación axonal (**Figura 36**) o bien su exclusión, además de ayudar a evitar posibles interpretaciones erróneas en pacientes con respuestas anómalas del nervio debidas a una estimulación subumbral o inframaximal.

Figura 36

Actividad espontánea de denervación en paciente con lesión axonal del nervio frénico derecho (registro durante la fase espiratoria).



Presencia de ondas positivas y fibrilaciones.

Presencia abundante de ondas positivas.

Las **tablas 26a y 26b** muestra los valores de los diferentes parámetros electrofisiológicos (amplitud, latencias, duración y área) en términos absolutos, antes y después de la intervención:

Tabla 26a. Pacientes con neuropatía frénica unilateral.
Comparación con los resultados previos a la cirugía.

		Pacientes con DM						Pacientes sin DM					
Paciente		1	2	3	4	6	7	8	11	12	13	14	15
Sexo (♀/♂)		♀	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Edad (años)		66	60	62	73	69	49	69	65	71	74	67	62
CEC (Si/No)		Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	No
Latencia (ms)	Pre-Q	6.6	6.7	6.3	6.2	7.6	6.2	6.8	7.5	6.5	6.2	6.5	6.4
	Post-Q	8.2	8.6	9.1	6.8	8.1	NR	8.3	8.2	NR	9.4	8.5	8.1
Amplitud (mV)	Pre-Q	860	1055	637	436	676	1041	480	923	798	1031	1255	900
	Post-Q	868	1326	560	135	117	NR	110	298	NR	118	1023	643
Duración (ms)	Pre-Q	20.2	16.4	19.9	24.0	16.6	19.0	13.8	19.9	20.4	14.6	21.5	18.2
	Post-Q	22.4	16.2	20.3	29.8	19.9	NR	19.5	25.9	NR	12.7	22.7	19.4
Área (µVms)	Pre-Q	6.9	11.4	8.2	6.9	6.2	13	4	11	8.5	9.8	13.1	7.5
	Post-Q	7.0	10.1	8.0	3.0	1.1	NR	0.9	5.1	NR	0.8	11.0	7.0

Tabla 26b. Pacientes con lesión bilateral del nervio frénico.
Comparación con los resultados previos a la cirugía.

Identificación del paciente		5 Varón 71 años Con CEC		9 Varón 69 años Sin CEC		10 Varón 49 años Con CEC	
Diabetes		Si		Si		No	
Lado afectado		Izqdo	Dcho	Izqdo	Dcho	Izqdo	Dcho
Latencia (ms)	Pre-Q	8.4	7.8	7.1	7.1	6.7	7.0
	Post-Q	10.3	9.2	12.3	9.6	7.1	7.5
Amplitud (mV)	Pre-Q	768	948	1211	1240	1263	1205
	Post-Q	410	795	220	456	740	566
Duración (ms)	Pre-Q	16.2	17.0	18.4	17.0	15.9	18
	Post-Q	18.3	20.0	29.8	25.0	25.4	29.7
Área (µVms)	Pre-Q	7.6	8.8	9.6	8.8	13.8	14.0
	Post-Q	5.0	9.1	2.6	5.5	8.1	8.0

Respecto a los datos obtenidos en los 15 pacientes con afectación del nervio frénico, observamos que en tres de ellos (pacientes **2**, **3** y **14**) se produce un incremento selectivo de la latencia, con valores que exceden los 8.4 ms establecidos como límite de normalidad. Dos pacientes más (pacientes **1** y **15**), experimentaron un cambio significativo de la latencia con relación al valor previo a la cirugía y con una evidente asimetría respecto al valor obtenido en el nervio contralateral.

En los cinco pacientes se produjo una normalización completa de este parámetro al mes de evolución, con una exploración electromiográfica del diafragma, por otro lado, normal. El conjunto de estos hallazgos orientan hacia un compromiso selectivo de la mielina (neuroapraxia), completamente reversible.

Los pacientes **4** y **6** muestran una severa reducción de la amplitud y área de la respuesta correspondiente a los nervios frénico derecho e izquierdo respectivamente tras la intervención, con un incremento muy discreto de su duración, inferior al 30% con relación al valor previo a la cirugía, permaneciendo inalterada la latencia. La normalización en los parámetros de conducción nerviosa se produjo al mes y 3 meses de la cirugía, respectivamente, sin que se detectaran signos de degeneración axonal mediante la exploración electromiográfica, durante la fase de seguimiento evolutivo. Estos hallazgos y su posterior evolución fueron compatibles con un bloqueo de conducción nerviosa “definitivo”, por desmielinización segmentaria.

El paciente **10**, presentó cambios similares a los dos anteriores, con una reducción bilateral de las amplitudes, más destacada en el lado derecho, permaneciendo inalteradas tanto la latencia como el área de las respuestas, probablemente a expensas éstas últimas de un incremento significativo en su duración ($\geq 60\%$, con relación al valor inicial) mayor en el lado derecho, sugiriendo un bloqueo parcial a la conducción. La exploración neurográfica confirmó la normalización de estos parámetros 1 mes y 3 meses más tarde en los lados izquierdo y derecho respectivamente, no observándose una vez más anomalías electromiográficas durante la fase de seguimiento evolutivo, a nivel del diafragma.

El paciente **8** mostró, tras la cirugía, una reducción abrupta de la amplitud y el área, con un leve aumento de la latencia, permaneciendo inalterada tanto su duración como la morfología de la respuesta, sugiriendo un fenómeno de desmielinización segmentaria con bloqueo a la conducción. Un mes más tarde, la exploración electromiográfica descartó la presencia de signos de degeneración axonal, con normalización de los parámetros neurográficos.

Tres pacientes (**9**, **11** y **13**) presentaron una reducción destacada de las amplitudes del nervio, el primero de ellos de forma bilateral con un predominio del lado izquierdo, y los dos restantes con afectación unilateral (lado izquierdo), con un incremento aparentemente proporcional de la latencia. El área experimentó una reducción similar a la observada con las amplitudes, no

apreciándose una dispersión temporal en la morfología de la respuesta aunque sí un aumento significativo de la duración en dos de ellos (pacientes 9 y 11). La exploración electromiográfica del diafragma confirmó la presencia de signos de degeneración axonal, con una recuperación parcial de los parámetros de conducción nerviosa al mes. El conjunto de hallazgos orientan por consiguiente hacia una afectación predominantemente axonal aunque no se puede excluir una afectación mixta con presencia de bloqueos parciales a la conducción que justifiquen los cambios neurográficos relativamente precoces desde el punto de vista evolutivo observados en dos de los pacientes (11 y 13) y en el nervio frénico derecho del paciente 9, con afectación bilateral. La normalización completa de los parámetros de conducción nerviosa se alcanzó a los 6 meses en los pacientes 11 y 13. El paciente con compromiso bilateral del nervio normalizó completamente los parámetros neurográficos del lado derecho e izquierdo a los 6 y 18 meses de la intervención, respectivamente.

El paciente 5, de forma similar a los observado con el paciente 8, desarrolló una disminución destacada de la amplitud de la respuesta del nervio frénico izquierdo tras la cirugía (-46.6% respecto a su valor inicial), con incremento de la latencia y sin cambios significativos en la morfología y duración de la respuesta (inferior a un 30% con relación a su valor previo), sugiriendo un fenómeno de desmielinización segmentaria con un probable bloqueo de la conducción nerviosa. Con posterioridad, al mes, la exploración electromiográfica descartó la presencia de signos de denervación, normalizándose la conducción nerviosa en este lado. Este mismo paciente

presentó un incremento moderado de la latencia en el lado derecho, con normalización de la misma al mes, en ausencia de datos electromiográficos que sugirieran una afectación del componente axonal.

Finalmente, dos pacientes (7 y 12) presentaron inexcitabilidad nerviosa tras la cirugía en los lados derecho e izquierdo respectivamente. Al mes de la intervención la exploración electromiográfica mostró signos claros de degeneración axonal en ambos pacientes y el estudio de conducción nerviosa no permitía obtener ninguna respuesta valorable.

Tres meses después, la exploración neurográfica, con utilización de un electrodo de aguja para el registro, posibilitó la obtención de un potencial de acción polifásico con latencia a inicio de 22.5 ms, en el paciente 7 (**Figura 37**).

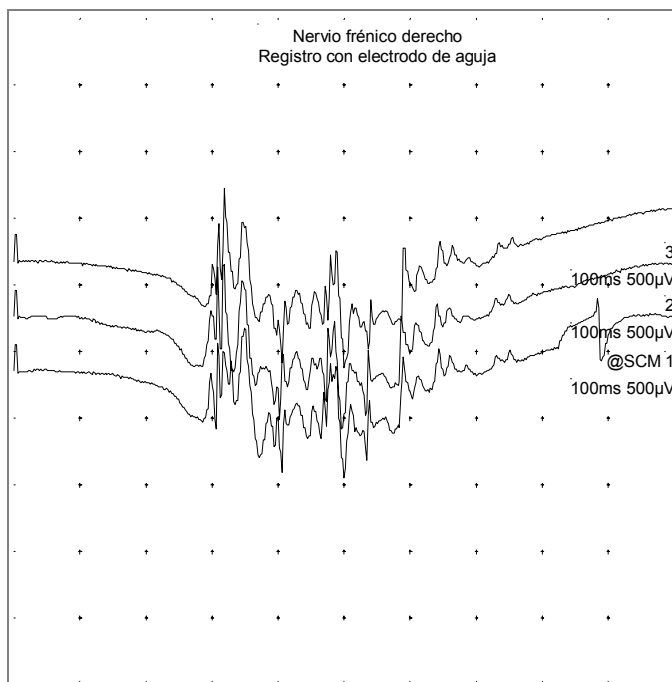


Figura 37.

Estudio de conducción nerviosa. Potencial de unidad motora polifásico registrado mediante electrodo de aguja en hemidiafragma derecho, con inicio de la latencia a 22.5 ms.

La electromiografía en este paciente mostró signos de regeneración axonal, con presencia muy destacada de unidades motoras polifásicas de baja amplitud, y un característico patrón neurógeno deficitario durante la fase inspiratoria (**Figuras 38a-38c**).

Figura 38a

Registro electromiográfico con electrodo de aguja en hemidiafragma derecho. Presencia de potenciales de unidad motora polifásicos de baja amplitud y escasa duración característicos de las fases más precoces de reinervación. Tiempo de evolución: 3 meses.



Figura 38b

Patrón de reclutamiento deficitario durante la fase inspiratoria en el paciente anterior (3 meses de evolución).

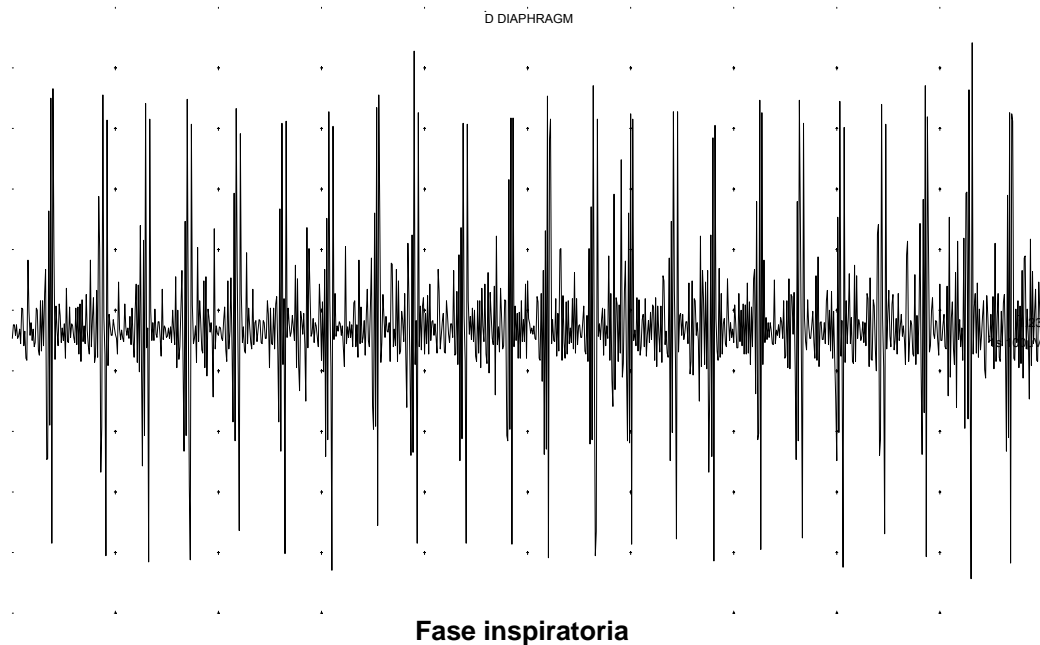
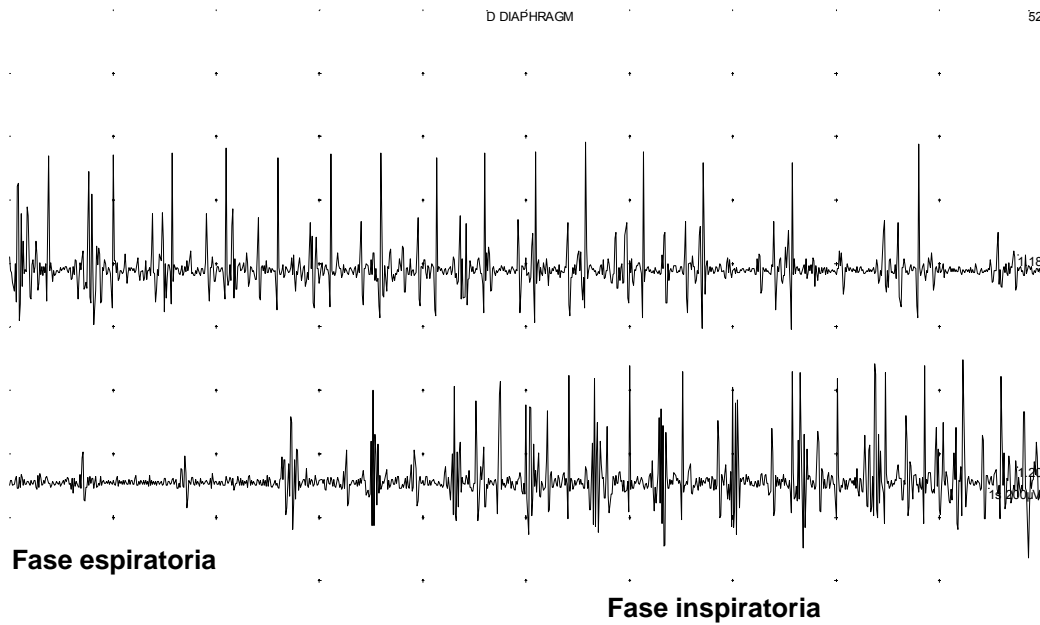
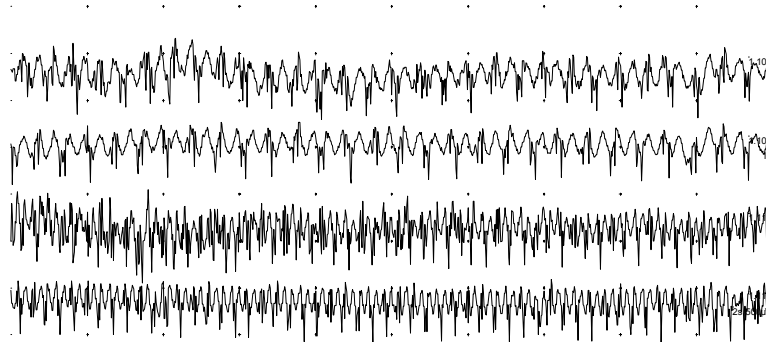
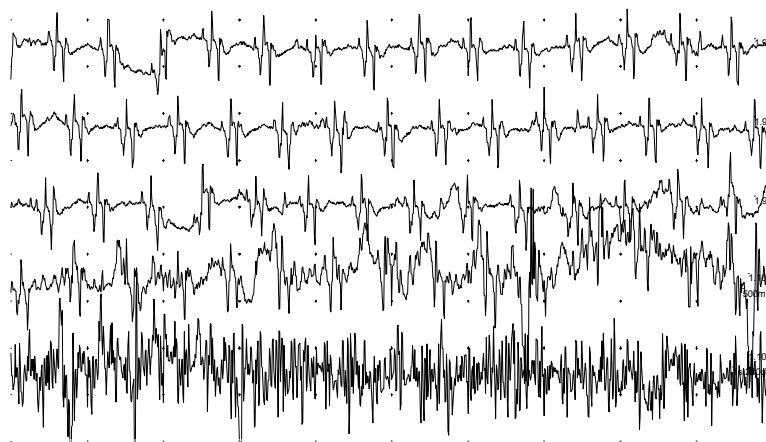


Figura 38c

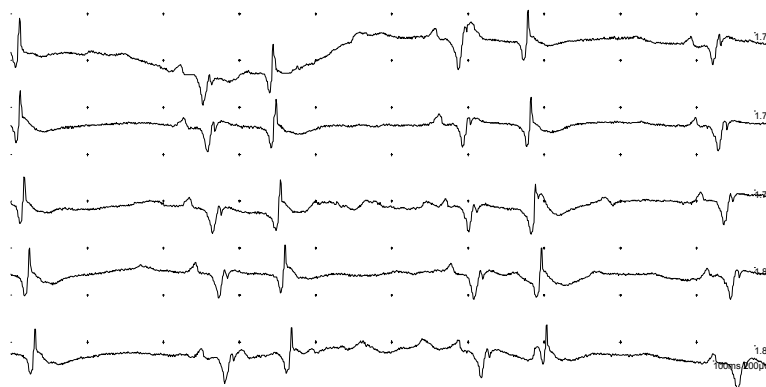
Registro electromiográfico con electrodo de aguja en hemidiafragma derecho.
 Registro de actividad crónica de denervación (9 meses de evolución).



Descargas repetitivas complejas (DRC)



**Descargas repetitivas complejas (DRC)
 e inicio de la fase inspiratoria**



Registro de mioquimias

Posteriores estudios mostraron una recuperación progresiva de los parámetros de conducción del nervio y los trazados electromiográficos hasta su completa normalización 18 meses más tarde (**Figuras 39a y 39b**). La **figura 39c** refleja los hallazgos espirométricos obtenidos en el paciente, previamente a la cirugía y durante el primer mes de evolución.

Figura 39a

Estudio de conducción del nervio frénico en el lado derecho tras 9 meses de evolución (registro con electrodos de superficie) y a los 18 meses (imagen de la derecha).

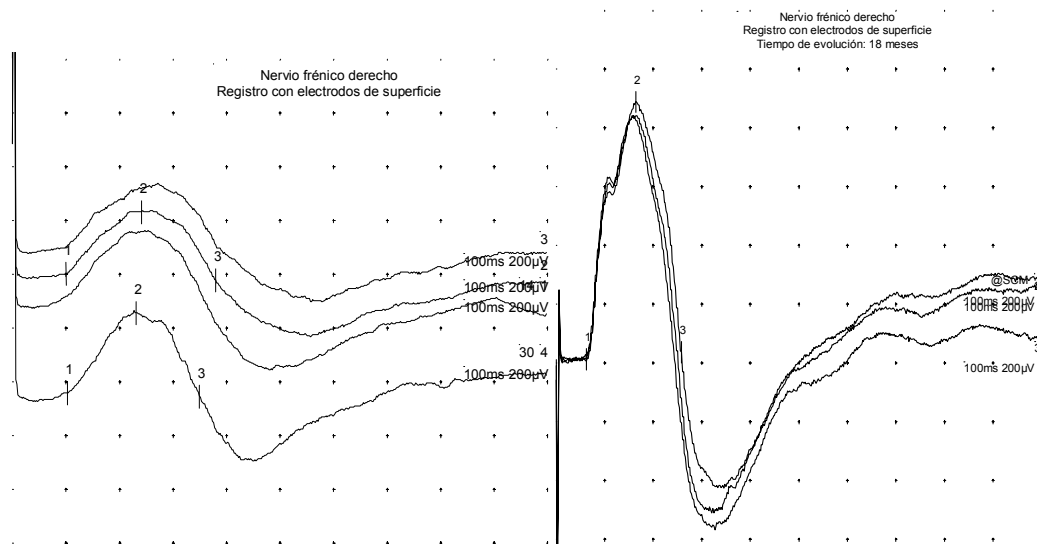
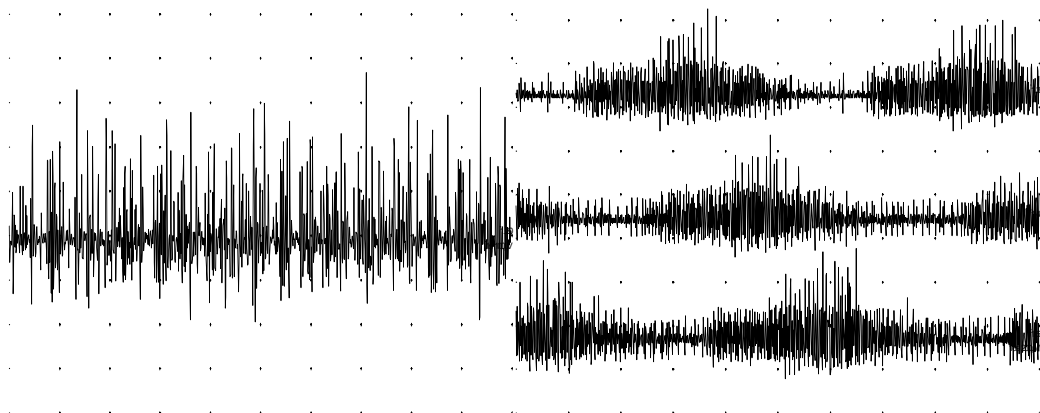


Figura 39b

Registro electromiográfico en hemidiafragma derecho (18 meses de evolución) con normalización del patrón de reclutamiento.



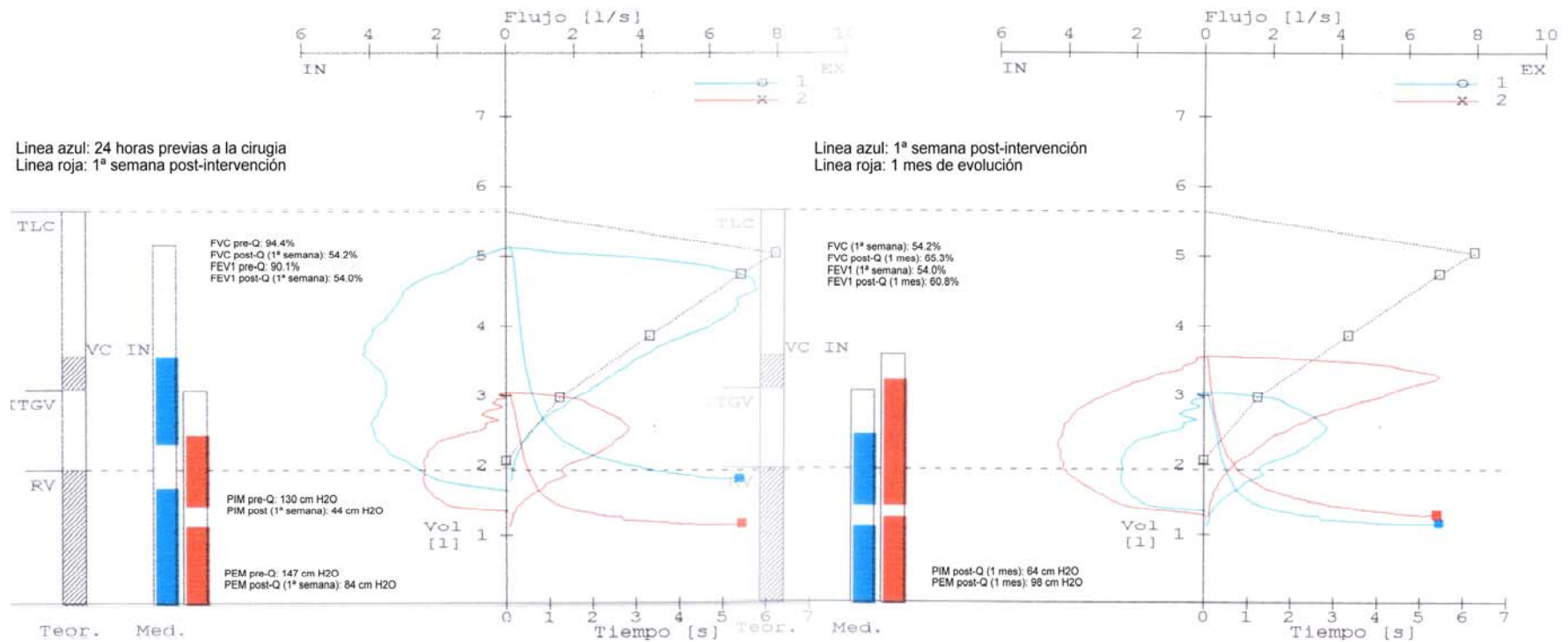


Figura 39c. Gráfico comparativo en el que puede observarse el diferente comportamiento evolutivo de las variables espirométricas en el paciente n° 7. Tras la cirugía se produce una disminución generalizada de los valores, similar para el PEM ($\downarrow 43\%$), CVF ($\downarrow 43\%$) y VEMS₁ ($\downarrow 40\%$); y un descenso más acusado del PIM ($\downarrow 66\%$). Al mes de evolución se produce una leve mejoría del CVF ($\uparrow 21\%$) y VEMS₁ ($\uparrow 13\%$), con normalización del PEM (98 cm H₂O). Aunque el PIM sólo muestra una leve mejoría el paciente no presenta datos clínicos sugestivos de parálisis o paresia diafragmática.

La paciente 12 por el contrario no presentó datos neurofisiológicos que sugirieran una recuperación de la función del nervio, a lo largo de su evolución en estos dos últimos años, persistiendo un máximo grado de degeneración axonal, con importante atrofia del hemidiafragma correspondiente al lado lesionado.

En resumen (**Tabla 27**), 5 de los 15 pacientes (33%) presentaron datos neurofisiológicos compatibles con desmielinización segmentaria, de características leves y con una resolución completa al mes de la intervención. Cinco pacientes más (33%), con hallazgos electrofisiológicos compatibles con una afectación predominante de la mielina, mostraron signos sugestivos de bloqueo a la conducción (2 de ellos con criterio de bloqueo “definitivo”), con resolución completa del mismo antes de los 3 meses en todos los casos y durante el primer mes de evolución en la gran mayoría de los pacientes.

Cuatro pacientes (27%) presentaron datos compatibles con una lesión incompleta del nervio de características axonales, lográndose la completa normalización de la función del nervio a los 6 meses de evolución, con excepción del paciente con lesión bilateral (paciente 10) y con una mayor afectación del lado izquierdo, cuya función se consideró completamente recuperada transcurridos 18 meses desde la intervención.

Sólo uno de los 15 pacientes operados (6.7%), sin diabetes y bajo condiciones de CEC, sufrió una lesión axonal completa del nervio sin recuperación de su función tras dos años de seguimiento evolutivo.

Tabla 27 Tipo de lesión predominante	Mielina			Axón	Total N
	Sin bloqueo	Bloqueos de conducción			
		Definitivos	Probables		
Nervios afectados N (%):	6 (33.3%)	2 (11.1%)	4 (22.2%)	6 (33.3%)	18
En pacientes con DM N (%)	4 (36.3%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	11
En pacientes sin DM N (%)	2 (28.6%)	0	2 (28.6)	3 (42.8%)	7
En pacientes con CEC	5 (41.7%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	4 (33.3%)	12
En pacientes sin CEC	1 (16.7%)	0	3 (50.0%)	2 (33.3%)	6

Evolución de los nervios afectados en función de los parámetros neurofisiológicos.

	Pacientes DM		Pacientes sin DM		Total N
	N (%)		N (%)		
Anomalías en el EMG [‡]	1 (25.0%)	2 (50%)	3 (75%)	0	6
Recuperación total*	7 (41.2%)	3 (17.6%)	6 (35.3%)	1 (5.9%)	17
Recuperación parcial*	0	0	0	0	0
<i>Sin cambios*</i>	0	0	1	0	1
Recuperación ≤ 1 mes [†]	6 (60%)	1 (10%)	2 (20%)	1 (10%)	10
Recuperación a 3 meses [†]	1 (50%)	0	1 (50%)	0	2
Recuperación a 6 meses [†]	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	3
Recuperación a 9 meses [†]	0	0	0	0	0
Recuperación a 12 meses [†]	0	0	0	0	0
Recuperación a 18 meses [†]	1 (50%)	1 (50%)	0	0	2
Recuperación a 24 meses [†]	0	0	0	0	0

[‡]Cálculo efectuado por lados: Presencia de denervación al mes de evolución.

*Valorado en función de los criterios neurográficos de diagnóstico.

[†]Nervios afectados, n (%).

4.4.9 EVOLUCIÓN GLOBAL DE LOS PACIENTES TRAS LA CIRUGÍA.

La evolución tanto de la clínica como de las pruebas complementarias empleadas en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con NF fue globalmente satisfactoria. En la **figura 40** se puede observar cómo, durante la primera semana post-intervención, los parámetros más afectados, independientemente de la exploración neurográfica, corresponden a las pruebas respiratorias valoradas de forma global, seguidas de lejos por la ecografía diafragmática y la sintomatología respiratoria sugestiva de parálisis diafragmática, permaneciendo en último lugar la radiografía simple de tórax.

Transcurridas cuatro semanas desde la intervención quirúrgica, la práctica totalidad de los pacientes experimentaron una espectacular mejoría clínica, junto a un descenso significativo de las exploraciones neurográficas y ecográficas consideradas previamente anómalas. Sólo uno de los pacientes, con lesión axonal completa unilateral del nervio frénico, presentó una mejoría parcial, persistiendo como dato más relevante la intolerancia a la posición en decúbito supino, ausente antes de la cirugía.

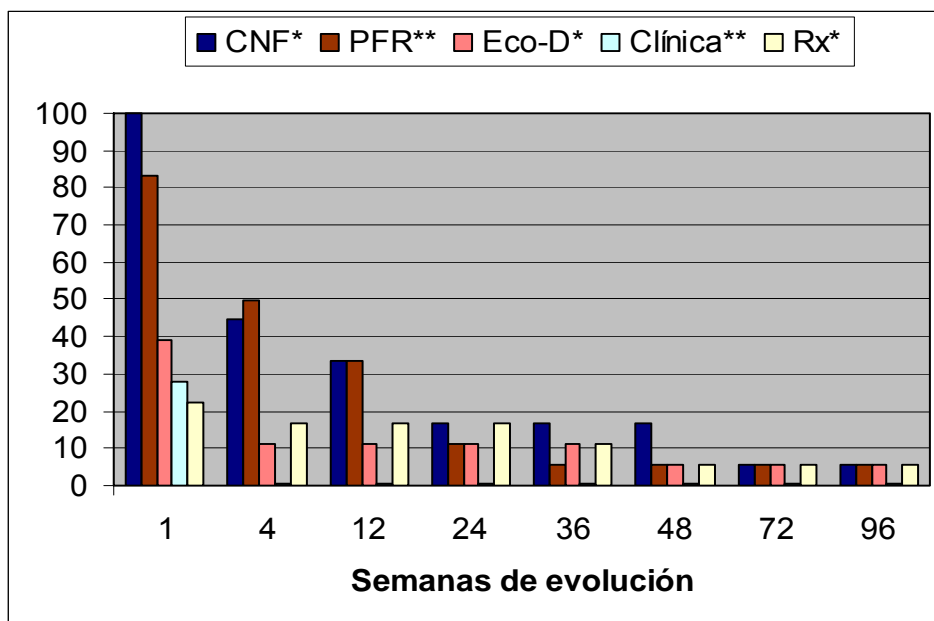
Tras 6 meses de evolución, las pruebas respiratorias y neurofisiológicas experimentaron un marcado descenso porcentual, no observándose sin embargo variaciones significativas con relación a la exploración ecográfica, la radiografía o la sintomatología clínica de los pacientes afectados. A partir del sexto mes los cambios evolutivos son menos marcados y más allá del primer año de evolución

no se observa ningún tipo de variación significativa, quedando un único paciente afectado y sin signos de mejoría.

En términos generales el comportamiento evolutivo de los diferentes parámetros para la totalidad de pacientes con NF se caracteriza por mostrar principalmente tres puntos de inflexión, que corresponderían a las 4, 24 y 48 semanas de evolución.

Figura 40

Evolución de los pacientes con neuropatía frénica. En el eje de abscisas se especifica el porcentaje de nervios (*) o pacientes (**) afectados, en función de la prueba.



La **figura 41**, muestra la curva de recuperación del nervio frénico en los pacientes con lesión en base a los parámetros neurográficos, pudiéndose observar una significativa mejoría durante las primeras 4 semanas y la ausencia de recuperación en uno de los pacientes tras 2 años de seguimiento evolutivo (*censurado*).

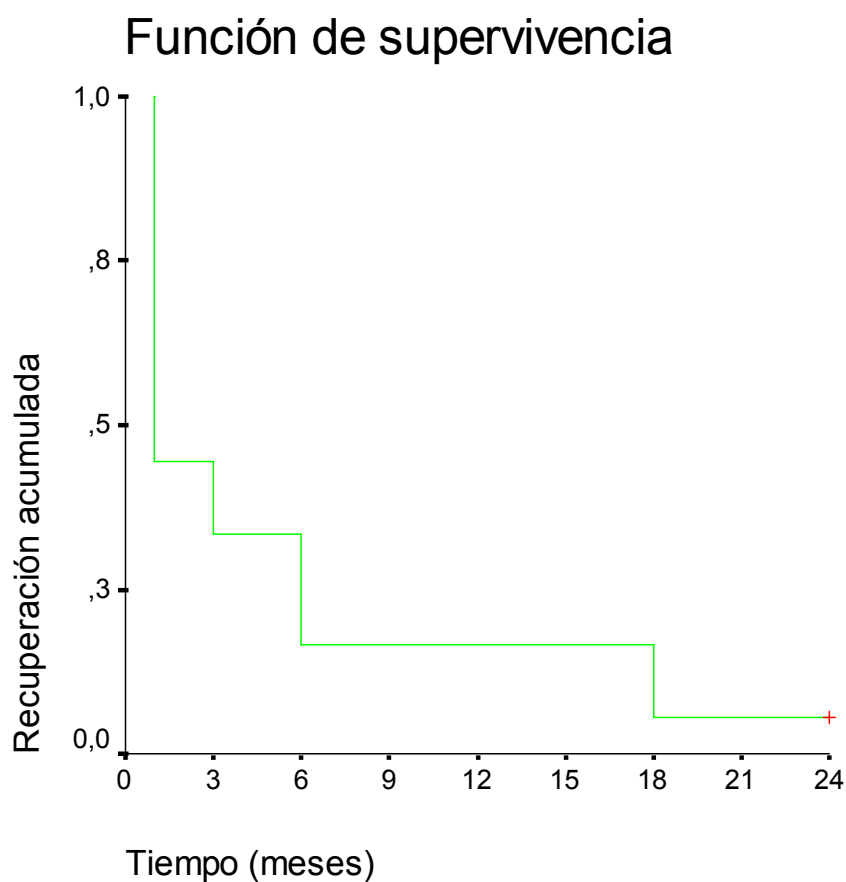


Figura 41

Curva de supervivencia de los pacientes con neuropatía frénica (seguimiento evolutivo: 2 años)

4.4.10 PACIENTES CON LESIÓN DEL NERVIIO FRÉNICO Y SU ASOCIACIÓN CON LA DIABETES Y OTRAS VARIABLES PREDICTORAS. RESULTADO DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE: REGRESIÓN LOGÍSTICA.

El modelo completo aplicado para la regresión logística contiene como variable dependiente, pacientes con lesión del nervio frénico (Parálisis Frénica), como variable principal independiente la presencia de diabetes (DIABETES) y el resto de las variables predictoras o de confusión son: Cirugía extracorpórea (CEC), edad (EDAD), género (SEXO), utilización de la arteria mamaría derecha (AMD), fracción de eyección (FE), hasta 2 ó más injertos (MEN2OMAS) y otras intervenciones quirúrgicas (OTRACIRU).

El resultado de aplicar este modelo en un solo paso muestra que no se modifica de forma significativa al incluir las variables independientes, por lo que las variables utilizadas no contribuyen a explicar la variabilidad de la variable dependiente, es decir de la lesión del nervio frénico.

Evaluación de la constante:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0 Constante	-1,661	,282	34,797	1	,000	,190

La **tabla 28** (paso 0, solo con la constante) indica que ninguna de las variables independientes, en un análisis univariante, presentan asociación significativa con la lesión del frénico, tal como se había comentado en el párrafo anterior.

Tabla 28. Variables que no están en la ecuación

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 0	Variables	DIABETES	,714	1	,398
		CEC	,287	1	,592
		EDAD	1,348	1	,246
		SEXO	,570	1	,450
		AMD	3,026	1	,082
		FE	,028	1	,867
		MEN2OMAS	3,341	1	,068
		OTRACIRU	,005	1	,943
	Estadísticos globales		8,211	8	,413

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		Chi-cuadrado	gl	Sig.
Paso 1	Paso	8,766	8	,362
	Bloque	8,766	8	,362
	Modelo	8,766	8	,362

Resumen de los modelos

Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	73,759	,089	,152

En la siguiente tabla de clasificación (**Tabla 29**) se puede observar que el modelo ajustado predice mal la presencia de lesión en el nervio frénico (Parálisis Frénica), con un grado de aciertos tan solo de un 6%.

Tabla 29. Tabla de clasificación (a)

Observado			Pronosticado		
			Parálisis Frénica		Porcentaje correcto
			No	Si	
Paso 1	Parálisis Frénica	No	79	0	100,0
		Si	14	1	6,7
Porcentaje global					85,1

(a) El valor de corte es ,500

En la **tabla 30** se recogen los valores de la *odds ratio* (Exp B) con su intervalo de confianza, para cada una de las variables consideradas en el modelo, ninguna de ellas difiere significativamente de la unidad.

Tabla 30. Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1(a)	DIABETES	,17	,64	,07	1	,79	1,19	,34	4,18
	CEC	,05	,84	,00	1	,96	1,05	,20	5,37
	EDAD	,05	,04	1,66	1	,20	1,06	,97	1,15
	SEXO	,11	,68	,03	1	,87	1,12	,30	4,22
	AMD	1,31	,10	1,73	1	,19	3,69	,53	25,73
	FE	-,01	,03	,06	1	,81	,99	,95	1,04
	MEN2OMAS	1,79	1,14	2,48	1	,12	5,10	,65	55,67
	OTRACIRU	,46	,96	,23	1	,63	1,58	,24	10,29
	Constante	-6,68	3,42	3,82	1	,05	,00		

(a) Variable(s) introducida(s) en el paso 1: DIABETES, CEC, EDAD, SEXO, AMD, FE, MEN2OMAS, OTRACIRU.

Se han probado modelos más reducidos, sin que se haya encontrado asociación significativa de ninguna de las variables estudiadas con la presencia de lesión frénica (no se muestran los resultados).

5 DISCUSIÓN

En base a nuestra experiencia, la exploración neurográfica del nervio frénico es una técnica sencilla, bien tolerada y fiable debido a su elevada reproducibilidad. La edad fue el único parámetro demográfico correlacionado significativamente con el tiempo de conducción del nervio frénico en nuestra serie de controles normales y explica la diferencia observada para la latencia entre éstos y los pacientes intervenidos quirúrgicamente, de mayor edad. La presencia de cardiopatía isquémica o diabetes no influyó sobre las características de conducción del nervio.

Los criterios de normalidad propuestos para esta técnica son similares a los originalmente publicados en la literatura, haciendo uso no sólo de los valores absolutos de la amplitud y la latencia sino también del grado de variabilidad bien entre lados o entre un primer y un segundo estudio.

Tras la intervención, todos los pacientes, independientemente del desarrollo o no de lesión frénica, presentaron una reducción de las cifras correspondientes a los parámetros respiratorios. Los pacientes sin afectación del nervio mostraron un incremento en la latencia del nervio, más acentuada entre los diabéticos, y una reducción en las amplitudes que, en ambos casos, carecieron de significación tanto clínica como neurofisiológica.

El 15.9% de los pacientes operados presentaron anomalías en la conducción del nervio frénico, 3 de ellos de forma bilateral. La recuperación,

espontánea, se produjo en más de la mitad de los casos durante el primer mes de evolución y el resto antes de los 6 meses, con excepción de dos de los pacientes, en los que la normalización completa se produjo al año y medio. Sólo un paciente, el más gravemente afectado, no presentó ninguna mejoría tras dos años de evolución.

Las pruebas funcionales respiratorias mostraron una elevada sensibilidad diagnóstica, mientras que la presencia de clínica sugestiva de parálisis diafragmática, la radiografía simple de tórax y, en menor medida, la ecografía diafragmática demostraron una especificidad elevada cuando fueron comparadas con la técnica de conducción del nervio frénico.

No se identificó ningún factor, demográfico (edad, sexo), clínico (diabetes, fracción de eyección) o quirúrgico (utilización de la arteria mamaria derecha, el uso de más de dos injertos, la utilización de cirugía extracorpórea o la realización de otras técnicas quirúrgicas además de la cirugía de revascularización) que pudiera explicar el desarrollo de la afectación del nervio frénico, salvo la utilización de un mayor número de injertos y, probablemente por ello, el uso de la AMD, que sí se asoció a un mayor riesgo de lesión frénica en el lado derecho, independientemente del resto de los factores.

Finalmente, el desarrollo de neuropatía frénica no se asoció a una mayor presencia de atelectasias o derrames pleurales, periodos más prolongados de intubación orotraqueal, incremento de morbimortalidad o mayor tiempo de ingreso hospitalario.

Técnica y criterios de normalidad en la exploración neurofisiológica del nervio frénico y el diafragma.

El estudio de conducción del nervio frénico es la técnica diagnóstica de referencia para el diagnóstico de neuropatía frénica y por consiguiente de la parálisis diafragmática³⁸. Los datos de normalidad del nervio aportados en el presente estudio, correspondientes a una serie de 920 adultos sanos, así como la reexploración de 196 de ellos para conocer la variabilidad normal de la técnica en estudios secuenciales de un mismo individuo, representa la serie más amplia descrita hasta la fecha (ver *Material y Métodos*).

Aunque se han publicado diversos métodos de estimulación y registro, la metodología usada por el autor se ha basado en la descripción original de Newsom-Davis, adaptada por McKenzie y Gandevia y más recientemente por Chen y colaboradores para lograr la máxima reproducibilidad técnica y el mejor grado de concordancia de las respuestas entre ambos lados.

Las latencias medias obtenidas (lado izquierdo: 6.85 ms, lado derecho: 6.84 ms, y 6.85 ms si combinamos los dos lados) son similares a las descritas por Swenson y Rubenstein¹¹⁴ (n=20; lado izquierdo: 6.72 ms, lado derecho: 6.87 ms) o Mier et al¹¹⁸ (n=83; lado izquierdo: 6.61 ms, lado derecho: 6.94 ms), ligeramente superiores a las publicadas por Similowski et al¹⁰⁹ (n=7; lado izquierdo: 6.57 ms, lado derecho: 6.24 ms, y 6.41 ms si combinamos los dos lados) y Chen et al¹¹³ (n=25; 6.54 ms combinando los resultados de ambos lados), y considerablemente inferiores a los valores aportados por otros autores como

Newsom-Davis¹¹⁵ (n=18; 7.70 ms para ambos lados), MacLean y Mattioni¹¹⁹ (n=30; 7.44 ms para ambos lados), Markand et al.¹¹⁶ (n=50; lado izquierdo: 7.77 ms y lado derecho: 7.74 ms) o McKenzie y Gandevia¹¹⁷ (n=20; lado izquierdo: 7.68 ms y lado derecho: 7.92 ms) debido probablemente a la aplicación del estímulo en una localización más alta, a nivel de los cartílagos cricoides o tiroides. La mayoría de los estudios previos presentan un rango de normalidad para la latencia con valores entre 6.4 ms y 8.4 ms. En nuestra serie, el rango de la latencia oscila entre 5.4 ms y 8.4 ms, de forma prácticamente idéntica a los valores obtenidos por Chen et al. (5.5-8.4 ms), siendo ligeramente inferior a los publicados por Markand et al. (6.0-10.0 ms) o Mier et al. (5.5-9.0 ms) y mucho más bajo que el rango aportado por Swenson y Rubenstein (3.6-9.2 ms).

Inicialmente, Delhez¹¹² observó latencias ligeramente superiores en el lado izquierdo, atribuyendo este hallazgo a una mayor longitud del nervio en este lado. Más tarde, algunos autores observaron tiempos de conducción más prolongados en el lado derecho^{7, 118}. Sin embargo, la ausencia de diferencias significativas entre ambos lados observada en nuestro estudio coincide con la mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha^{109, 113, 115-117, 119, 130}.

Hemos encontrado una correlación significativa entre la edad y la latencia, de forma similar a los resultados descritos por diversos autores previamente^{113, 117-119}. Este comportamiento, considerado fisiológico, se ha descrito también en los nervios de las extremidades¹³¹⁻¹³³ y se debe probablemente a un fenómeno de degeneración axonal y a la pérdida desproporcionada de fibras nerviosas de grueso calibre con la edad^{134, 135}. Esta relación debe tenerse siempre en cuenta al

valorar los datos de latencia de una determinada población sometida a estudio. De hecho, nuestros pacientes, con una media de edad elevada, mostraron una latencia similar a la obtenida con una muestra de sujetos normales con una distribución idéntica por frecuencias de edad, independientemente de su asociación o no a la diabetes y de ser pacientes con patología cardiovascular de base.

No se encontró una correlación significativa entre la latencia y la altura de los sujetos normales explorados, de forma similar a lo observado por otros autores^{113, 115, 116, 119}, a pesar de que sería razonable esperar un aumento proporcional del tiempo de conducción del nervio con relación a su longitud y por tanto a la altura del sujeto explorado. Esta ausencia de correlación entre la altura y la latencia probablemente se debe a la escasa variación de la distancia de conducción del nervio (D_{xp}) observada entre sujetos con diferente talla corporal¹¹³. La débil relación entre la altura y la latencia observada en tres estudios previos^{117, 118, 136} carece en cualquier caso de importancia en la práctica clínica diaria en adultos, a diferencia de lo observado durante la infancia¹²³.

El promedio de amplitud obtenida en nuestra serie fue superior al resto de las series publicadas, con un rango y desviación estándar inferior al de Swenson y Rubenstein¹¹⁴, y muy similar al de Chen et al.¹¹³, lo que confirma la menor variabilidad observada cuando se utiliza la combinación entre apéndice Xifoides (Xp) y margen costal (MC) en vez del registro en la pared torácica lateral (PTL) con referencia a nivel umbilical (U).

En el estudio preliminar en sujetos normales, también se obtuvo una elevada concordancia de la latencia entre lados, con valores muy similares a los aportados por Chen et al.¹¹³ y Mier et al.¹¹⁸, ofreciendo una gran fiabilidad en el diagnóstico de las lesiones unilaterales mediante la observación de asimetrías en este parámetro.

Con relación a la amplitud, las respuestas obtenidas en nuestra serie son similares en ambos lados, sin diferencias significativas y prácticamente idénticas a los valores previamente descritos por Chen et al.¹¹³ permitiendo la confirmación diagnóstica de las lesiones unilaterales en base a la presencia de asimetrías. Las diferencias entre lados descritas por Swenson y Rubenstein¹¹⁴, fueron considerablemente más altas tanto para la latencia como para la amplitud de las respuestas probablemente debido a la diferente metodología empleada en el registro de la señal, dando lugar a una mayor variabilidad. De acuerdo con los datos previamente publicados, ningún parámetro antropométrico (talla, peso, IMC) o demográfico (edad, sexo) se correlacionó con la amplitud.

Con relación al diagnóstico electrofisiológico de neuropatía frénica los criterios empleados para establecer el límite superior de normalidad fueron conservadores, no usándose la $\text{media} \pm 2\text{DE}$, ya que este criterio supone asumir una distribución Gaussiana, no observada en nuestros datos. De hecho, existen evidencias de que las latencias en general tienden a presentar un sesgo positivo con una cola hacia la derecha¹³⁷, incrementándose el porcentaje de falsos positivos si se utiliza el criterio habitual de la $\text{media} \pm 2\text{DE}$. La gran variabilidad inter e intrasujetos de los valores de conducción nerviosa y la posibilidad de que

ésta se viera incrementada en pacientes explorados bajo condiciones técnicas no ideales justificaron la utilización como límites de normalidad de los valores extremos obtenidos en nuestro grupo control de sujetos normales.

El estudio de conducción nerviosa se realizó de forma diferida tras la intervención para evitar ocasionar molestias innecesarias al paciente durante la fase más precoz del postoperatorio y garantizar las mejores condiciones técnicas de exploración. La presencia precoz de anomalías en la conducción nerviosa no habría evitado una reevaluación posterior para confirmar estos hallazgos, bajo mejores condiciones de estimulación y registro. Además, dada la imposibilidad de estimular el nervio a lo largo de todo su recorrido no es posible reconocer el nivel lesional antes de que se establezcan los primeros cambios en la excitabilidad nerviosa de su segmento distal (1-3 días de evolución).

La exploración neurográfica durante la fase precoz de la lesión nerviosa (primeros 5 días tras la intervención) no aportan información sobre la fisiopatología y la gravedad de la lesión, ya que es necesario que el nervio se vuelva inexcitable para poder distinguir una axonotmesis de una neuroapraxia, lo que puede suceder en un plazo máximo de 5 a 7 días. Estas limitaciones en la evaluación electrofisiológica pueden dificultar la detección de disfunciones transitorias del nervio durante la fase más precoz del postoperatorio, pudiéndose haber normalizado en el momento de la exploración neurofisiológica; aunque estos casos extraordinariamente leves carecerían realmente de significación clínica.

La exploración neurográfica y electromiográfica efectuada al mes, en aquellos pacientes con datos neurográficos de lesión nerviosa durante la etapa de denervación (1ª semana), nos permitió hacer una valoración fisiopatológica inicial de la lesión (neuroapraxia vs. axonotmesis o neurotmesis), confirmando los datos neurográficos previamente obtenidos y excluyendo posibles errores interpretativos debidos a estímulos inadecuados (submaximales o incluso subumbrales) o a un mal registro de la señal.

El seguimiento evolutivo de los pacientes con lesión se prolongó hasta los 2 años, muy por encima del tiempo máximo considerado necesario (1 año) para la completa regeneración del nervio dado que ésta tiene lugar a razón de 1-2 mm/día. En aquellos pacientes con una lesión axonal severa con pérdida importante de unidades motoras la respuesta neurográfica se registró mediante un electrodo de aguja insertado a nivel del hemidiafragma para tratar de confirmar una lesión en continuidad.

Evolución después de la cirugía y valor de la clínica, radiografía de tórax, exploración funcional respiratoria y ecografía para el diagnóstico de neuropatía frénica.

Muchos de los estudios publicados sobre neuropatía frénica se han basado en una única técnica para establecer el diagnóstico, siendo habitual la radiografía simple de tórax o la fluoroscopia y, con menor frecuencia, la ecografía diafragmática, de modo que la incidencia de NF ha sido muy variada debido en

parte al método diagnóstico empleado. Wheeler et al.²³ observaron una elevación del diafragma en el 60% de sus pacientes, Esposito y Spencer⁴ publicaron una incidencia del 73% entre sus pacientes (bilateral en un 3%) tras realizar una radiografía inspiratoria. Benjamín et al.² diagnosticaron mediante fluoroscopia un 55% de paresias o parálisis diafragmáticas entre sus pacientes sometidos a CEC con hipotermia tópica, frente a un 33% en aquellos sin enfriamiento local.

El posterior uso de las técnicas neurofisiológicas en este campo y su consideración como prueba de referencia, ha permitido sustituir progresivamente el término descriptivo de “parálisis diafragmática” por el más apropiado de “neuropatía frénica”, ya que la afectación del nervio no implica necesariamente una paresia o plejía del músculo diafragmático; ni la elevación del diafragma en la radiografía de tórax o la disminución de su movilidad en la fluoroscopia o ecografía es sinónimo de neuropatía frénica. Es significativo que, tras la incorporación de las técnicas neurofisiológicas, la incidencia de NF se haya reducido sensiblemente en numerosos estudios. Markand et al.⁸ observó anomalías neurográficas en un 11% de sus pacientes a los 6-8 días de la intervención, no comparándose estos resultados con la fluoroscopia. Wilcox et al.⁵ describió una incidencia del 10% en sus pacientes. En otras palabras, estudios posteriores han demostrado que la mayoría de las anomalías radiológicas observadas durante el postoperatorio no podían considerarse secundarios a una NF^{5, 8}

La ecografía diafragmática se escogió como método alternativo a la fluoroscopia debido a varias razones. En primer lugar el equipo es portátil,

pudiéndose desplazar fácilmente hasta la URC si fuera necesario. En segundo lugar, la ecografía permite la visualización directa del diafragma, sólo dificultada en ocasiones por la interposición de gas intestinal; mientras que la fluoroscopia visualiza la interfase de dos densidades, que no representan necesariamente al diafragma, y que con relativa frecuencia se distingue con dificultad debido a la presencia de derrames pleurales o condensaciones pulmonares. En tercer lugar, se evita una sobreexposición a la radiación, no es necesaria la colaboración del paciente y la exploración se puede realizar con el paciente en decúbito supino.

La realización de la prueba del husmeo (“sniff test”) así como la determinación de volúmenes pulmonares relacionados con el cambio de posición del paciente, de sedestación a supino, se descartaron debido al estado clínico de la mayoría de los pacientes tras la cirugía y a la escasa fiabilidad de los datos obtenidos por tratarse de pruebas dependientes del grado de colaboración del enfermo. La utilización de técnicas más sofisticadas como la determinación de la presión transdiafragmática fueron también descartadas por tratarse de técnicas poco convencionales, invasivas, molestas y de dudosa reproducibilidad en el contexto clínico de nuestros pacientes.

En este estudio se ha valorado la incidencia de neuropatía frénica, comparando los resultados con las técnicas habituales de diagnóstico por imagen, la clínica y los datos obtenidos con las pruebas funcionales respiratorias tras la cirugía. La disponibilidad de la electromiografía como prueba de referencia en nuestro estudio nos permitió calcular la sensibilidad y especificidad de las técnicas habitualmente empleadas para el diagnóstico de parálisis diafragmática.

Además, se ha intentado definir las anomalías electrofisiológicas del nervio frénico mediante la valoración de la latencia, amplitud, duración y área del PAMC del músculo diafragmático.

Un 15.9% de nuestros pacientes sometidos a CCRM presentaron anomalías postquirúrgicas en la conducción del nervio frénico, con afectación del lado izquierdo en 9 de ellos (60%), 3 (20%) en el derecho y 3 (20%) de forma bilateral. Los datos aportados por la literatura muestran una incidencia que varía habitualmente entre el 2.3%⁸ y un 36%^{27, 136}, cuando se utiliza para su diagnóstico el estudio de conducción del nervio frénico. El lado lesionado con más frecuencia es el izquierdo^{15, 27, 138} y, salvo algunas excepciones³¹, la afectación del lado derecho o bilateral^{8, 10, 11, 18, 34} es menos habitual. Sin embargo, en publicaciones menos recientes la incidencia de neuropatía frénica relacionada con este tipo de cirugía llegó a alcanzar rangos más amplios (ver *Introducción*), que probablemente se justifican no tanto en base a la diferente técnica quirúrgica aplicada sino en función de las características de diseño del estudio y, como se ha destacado anteriormente, de la aplicación o no de técnicas neurofisiológicas para su diagnóstico. Algunos de estos primeros estudios se basaron en el análisis no sólo prospectivo sino también retrospectivo de las radiografías simples de tórax efectuadas a pacientes intervenidos de CCRM, con una elevada incidencia de infiltrados y atelectasias en el lóbulo inferior izquierdo del pulmón y atribuyendo estos cambios radiológicos en ocasiones a la coexistencia de una parálisis diafragmática^{2, 139}. Benjamín et al.² por ejemplo utilizaron como criterio diagnóstico de paresia diafragmática los desplazamientos inferiores a 1 cm de las

cúmulas diafragmáticas, con relación a la inspiración y espiración. La ausencia de movilidad o el desplazamiento paradójico se consideraron signos inequívocos de parálisis y cuando la presencia de derrames pleurales o infiltrados dificultaba la identificación de la silueta diafragmática, la visualización de gas en el fundus gástrico o en el ángulo esplénico se utilizó como referencia anatómica para localizar indirectamente la posición del diafragma. Otros estudios, prospectivos, vieron mermada probablemente su sensibilidad diagnóstica al efectuar la exploración neurofisiológica sólo en aquellos pacientes con resultados anómalos en la radiografía simple y la exploración ecográfica del diafragma, durante la fase precoz del postoperatorio¹⁵. Es un hecho conocido que el signo radiológico cardinal de parálisis diafragmática, la elevación diafragmática, suele producirse durante la primera semana del postoperatorio, habitualmente tras la extubación debido a que la ventiloterapia con presión positiva mantiene pasivamente insuflados los pulmones, provocando un desplazamiento caudal del hemidiafragma parético. Además, a la luz de los nuevos resultados con las técnicas neurofisiológicas, la lesión del nervio frénico no tiene por qué correlacionarse necesariamente con el signo radiológico clásico de parálisis, especialmente cuando la lesión es parcial y de características leves¹⁴⁰.

En nuestra serie, sólo 4 (26.7%) de nuestros pacientes con NF presentaron un desplazamiento del diafragma. Dos de ellos, con un grado severo de afectación electrofisiológica (3 y 12) presentaron una elevación muy marcada (>3-4 espacios intercostales el paciente nº 3; y >5-6 espacios el paciente nº 12, sin recuperación éste último tras dos años de evolución), un tercer paciente (nº 11)

con lesión moderada y recuperación neurofisiológica a los 6 meses mostró un menor desplazamiento (3 espacios intercostales); y finalmente, el paciente nº 10, con afectación bilateral del nervio presentó un leve desplazamiento del hemidiafragma derecho (>2 espacios). Las radiografías de los 11 pacientes restantes (73.3%) fueron valoradas como normales, incluido un paciente (nº 9) con afectación frénica bilateral, aunque en este último caso la anomalía radiológica pudo haber pasado desapercibida debido a la aparente simetría de ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax se considera una técnica poco sensible y específica para detectar la disfunción diafragmática. Sin embargo, en nuestro estudio, ésta exploración mostró una elevada especificidad diagnóstica debido a que todos los pacientes con diagnóstico radiológico de lesión frénica mostraron una marcada elevación del diafragma, en ausencia de complicaciones pulmonares (derrames pleurales, atelectasias, infiltrados pulmonares) de suficiente entidad capaces de dificultar la interpretación de la imagen. Por el contrario, en ninguno de los pacientes con dificultades en la visualización e interpretación fiable de la imagen radiológica, se confirmó neurofisiológicamente la afectación del nervio.

La prevalencia del derrame pleural, durante los primeros días del postoperatorio de la CRM varía entre un 42% y un 89%^{49, 141, 142}, dependiendo del método empleado para su detección. El hallazgo radiológico más habitual entre nuestros pacientes durante los primeros días del postoperatorio fue la presencia de derrame pleural, con una prevalencia (62.8%) similar a la observada por Light et al. (63%) en un reciente estudio prospectivo con 312 pacientes intervenidos¹⁴³.

La mayoría de los derrames fueron pequeños, con un predominio izquierdo y remitiendo espontáneamente en la mayoría de los casos.

No hemos observado una asociación entre el derrame pleural desarrollado tras la cirugía y la presencia de NF, siendo incluso menos habitual y de escasa importancia en este grupo de pacientes.

La presencia de atelectasias en el lóbulo inferior izquierdo son muy frecuentes tras la cirugía cardíaca¹⁴⁴, especialmente en pacientes con injertos de AMI^{5, 144}. La acción traumática sobre la pared torácica y el parénquima pulmonar se han propuesto como las causas más probables^{5, 142, 144}. Además, la disección de la AMI puede reducir la suplencia sanguínea a la musculatura intercostal ipsilateral y el nervio frénico, causando una disfunción de la musculatura respiratoria y, finalmente, el desarrollo de atelectasias³¹. Benjamín et al.² asumieron que la elevada incidencia de atelectasias y derrames pleurales observada tras la cirugía se debía a la aplicación tópica de hielo sobre el corazón. El 69.2% de los pacientes con atelectasias en el lóbulo inferior tuvieron un diagnóstico de parálisis diafragmática, basándose únicamente en datos radiológicos y atribuyendo estos resultados a los efectos directos de la hipotermia sobre el nervio frénico. Bogers et al.¹³⁹ encontraron también una asociación significativa de la elevación diafragmática con el desarrollo de atelectasias y derrames pleurales, basándose una vez más en criterios estrictamente radiológicos, aunque reconociendo las dificultades propias de los diseños retrospectivos y las limitaciones derivadas de la metodología diagnóstica empleada. Bjork et al.¹⁴⁵ describieron por primera vez el uso de un escudo

aislante para evitar los efectos deletéreos de la hipotermia, pero sin documentar si se producía cambios significativos en la incidencia de atelectasias o elevaciones del diafragma. El estudio realizado por Wheeler et al.²³ sí demostraron posteriormente una menor incidencia de parálisis diafragmáticas y atelectasias en el lado izquierdo cuando se disminuía la exposición del nervio frénico al frío, utilizando sólo suero fisiológico frío o bien la interposición del escudo aislante, en aquellos casos en que se utilizaba hielo. Una vez más el diagnóstico de la lesión frénica se basó en hallazgos estrictamente radiológicos, equiparando la presencia de una elevación hemidiafragmática con la afectación del nervio. Sin embargo, Wilcox et al.⁵, tras realizar un estudio prospectivo en 52 pacientes y utilizar la exploración neurográfica como método de diagnóstico de lesión frénica, sugirieron que, independientemente del desarrollo de ésta tras la intervención, otros factores quirúrgicos podían explicar la elevada incidencia de atelectasias observada entre sus pacientes. Posteriormente, Efthimiou et al.²⁷ destacaron la elevada incidencia de atelectasias parciales en el lóbulo inferior izquierdo, y su relación con el uso de hielo para la hipotermia tópica en sus pacientes; siendo mucho menor la frecuencia de parálisis diafragmática diagnosticada mediante la exploración neurográfica del nervio.

Los resultados en nuestra serie, muestran una incidencia relativamente baja de atelectasias (8.5%), con un predominio del lado izquierdo y sin especial relevancia clínica, no asociándose a la presencia de lesión frénica. De hecho, su incidencia fue superior entre el grupo de pacientes sin afectación del nervio. La consideración de que la presencia casi invariable de atelectasias y derrames

pleurales tras este tipo de cirugía se debe únicamente a la afectación diafragmática puede discutirse desde varios puntos de vista. Por un lado, la incidencia de estas complicaciones pulmonares tras la cirugía a corazón abierto es elevada, independientemente de la utilización o no de hipotermia tópica con hielo. En segundo lugar, varios estudios^{8, 146} han demostrado que la incidencia de atelectasias y derrames pleurales es superior tras 2 o más días de evolución y no en el postoperatorio inmediato, hallazgo que es difícil de explicar si los cambios observados se debieran a una lesión frénica relacionada con la hipotermia aplicada durante la intervención. En tercer lugar, nuestros resultados muestran una mayor incidencia de derrames pleurales y atelectasias pulmonares entre aquellos pacientes con una exploración neurográfica del nervio normal tras la cirugía.

Probablemente el traumatismo ocasionado por la retracción y las contusiones pulmonares durante la cirugía, justifica la elevada incidencia de las complicaciones pulmonares y en particular del derrame pleural durante el postoperatorio. La inhibición de la tos y la expectoración secundaria al dolor torácico y la sedación, facilitando la retención de secreciones, podrían actuar como factores causales adicionales. La mayor afectación en el lado izquierdo probablemente se relaciona con un mayor componente traumático intraoperatorio relacionado con la retracción del pulmón izquierdo. Finalmente, la presencia de microagregados plaquetarios, fibrina y leucocitos localizados en la vascularización pulmonar durante la circulación extracorpórea pueden contribuir al desarrollo de estas complicaciones pulmonares tras la CCRM¹⁴⁷.

En definitiva, y de forma similar a estudios previos^{8, 31}, la presencia de atelectasias o derrames pleurales en la radiografía de tórax tras la cirugía no fueron buenos indicadores de disfunción diafragmática.

No existen datos en la literatura sobre la sensibilidad y especificidad de la ecografía diafragmática en el diagnóstico de la parálisis o paresia diafragmática secundaria a neuropatía frénica, pero en principio sería lógico esperar una sensibilidad superior a la radiografía simple de tórax. En nuestro estudio, 35 de 94 pacientes (37.2%) mostraron anomalías en la movilidad del diafragma tras la cirugía, bajo criterio del ecografista, siendo el lado más afectado el izquierdo (71.4%). 29 pacientes con hemidiafragmas hipocinéticos presentaron una exploración radiológica y neurográfica normal. Ninguno de los pacientes con acinesia o desplazamiento paradójico mostró una exploración neurofisiológica normal, por lo que la especificidad en estos casos fue máxima. Estos resultados sugieren la probable existencia de otros factores, ajenos a la NF, capaces de justificar estos hallazgos en la exploración ecográfica y por consiguiente su presencia debería interpretarse con cautela.

En el estudio de DeVita et al.¹⁵, el 88% de los diafragmas valorados como hipocinéticos (21 de 24), el 50% de los acinéticos (4 de 8) y el 25% (5 de 20) de los que presentaron un desplazamiento paradójico, presentaron una exploración neurofisiológica normal. En algunos casos, estos hallazgos podrían explicarse por un débil esfuerzo inspiratorio o, por el contrario, por un desplazamiento craneal pasivo del hemidiafragma, similar a lo observado en el 6% de los sujetos normales explorados por Alexander⁸⁶. Por otro lado, no existen suficientes datos

publicados sobre la reproducibilidad de la técnica y determinadas condiciones clínicas de los pacientes, como la interposición de gas intestinal (presente en el 19.1% de nuestros pacientes), pueden limitarla. La alteración en la movilidad del músculo diafragmático sólo puede justificarse en presencia de un daño axonal de suficiente entidad (detectable en cualquier casos mediante la combinación de las técnicas neurográfica y/o electromiográfica) o de un bloqueo a la conducción y, en cualquier caso, la ausencia de contractilidad muscular difícilmente puede justificarse en presencia de una exploración neurofisiológica normal.

Signos y síntomas de lesión del nervio frénico

La presencia de ortopnea, taquipnea e incoordinación toracoabdominal en nuestros pacientes fueron unos buenos indicadores para sospechar la presencia de disfunción diafragmática, coincidiendo con lo observado en anteriores estudios³¹. No obstante su sensibilidad fue baja, debido a que las alteraciones unilaterales habitualmente se asocian a una mínima sintomatología (v.g., menor tolerancia al ejercicio), salvo en las fases más precoces de la parálisis o cuando se asocia a patología cardiorrespiratoria con una reserva funcional limitada⁵⁸. Algunos pacientes pueden incluso permanecer asintomáticos debido al reclutamiento compensador de la musculatura intercostal y abdominal¹⁴⁸, de modo que una exploración física negativa no excluye la debilidad del diafragma. De hecho, la presencia de incoordinación toracoabdominal se suele observar en pacientes con debilidad diafragmática severa y musculatura torácica superior

conservada, pero no en pacientes con debilidad muscular generalizada, donde el signo cardinal suele ser la taquipnea sin una movilización llamativa de la caja torácica⁷⁸. Por otro lado, el efecto de la parálisis diafragmática sobre los mecanismos de la respiración es variable en función de la gravedad de la lesión, del estado funcional de los otros músculos respiratorios y su asociación a complicaciones pulmonares tras la intervención.

En nuestra serie, sólo 5 (33.3%) de los pacientes con lesión frénica presentaron datos clínicos sugestivos de disfunción diafragmática, siendo habitual la taquipnea, ortopnea e incoordinación toracoabdominal en la etapa más precoz, y la ortopnea en fases más evolucionadas. Cuatro de los pacientes (3, 9, 11 y 12) presentaron una lesión predominantemente axonal, uno de ellos bilateral (paciente 9), con presencia de denervación en el hemidiafragma ipsilateral a la lesión y siendo necesario un periodo mínimo de recuperación de 6 meses en 3 de ellos, ya que el cuarto paciente (nº 12), con una lesión axonal completa, no mostró datos de mejoría tras dos años de seguimiento evolutivo, persistiendo la ortopnea, junto a una disnea de grado moderado relacionada con la actividad física habitual y síntomas menores, como distensión abdominal en el lado de la parálisis o reflujo gastroesofágico predominantemente nocturno. El quinto paciente (nº 8), con un bloqueo de la conducción nerviosa, presentó una remisión completa de la clínica al mes. El resto de los pacientes sin datos clínicos a la exploración sugestivos de parálisis diafragmática se caracterizaron por presentar una fisiopatología del nervio leve, compatible con una afectación predominante de la mielina y presencia de bloqueos a la conducción, siendo habitual la recuperación espontánea y

precoz de la función del nervio en la mayoría de ellos. Estudios previos describen resultados similares y consideran que la evolución a largo plazo de la parálisis unilateral, incluso completa, evoluciona favorablemente en la mayoría de los casos, con una normalización de la clínica respiratoria a partir de las 2-3 semanas de evolución⁸.

Algunos estudios han descrito graves complicaciones respiratorias relacionadas con la parálisis diafragmática, especialmente si es bilateral, como el desarrollo de una severa ortopnea o incluso la parada respiratoria, requiriéndose la reintubación o la traqueostomía^{3, 4, 10, 24, 149}. Algunos investigadores^{8, 150}, pero no todos³⁸ consideran que la extubación en estos pacientes es difícil los 2 o 3 primeros días tras la intervención. Sin embargo, en nuestra serie, sólo uno de los pacientes con neuropatía frénica (lesión axonal incompleta recuperada a los 6 meses) requirió un periodo prolongado de intubación, sin otra causa que la justificara. Tres pacientes más sin NF, requirieron un periodo prolongado de intubación. Dos de ellos con taponamiento cardiaco y un tercero con bloqueo AV completo y derrame pleural serohemático masivo que justificaron su reintervención. Un cuarto paciente, con ACV isquémico al que se le practicó una traqueotomía fue excluido del estudio. Estos datos son similares a los aportados por De Vita et al.¹⁵ en una serie de 92 pacientes en la que sólo 2 de 24 (8%) pacientes con NF y 2 de 68 (3%) sin NF fueron sometidos a medidas extraordinarias de soporte ventilatorio. Por otro lado y a diferencia de lo previamente descrito por Brodaty et al.¹², ninguno de nuestros pacientes con NF desarrollaron neumonías, sepsis u obstrucción bronquial durante el ingreso, ni

presentaron un mayor incidencia de atelectasias o derrames pleurales con relación al grupo sin NF. Tampoco se observaron diferencias significativas con relación al tiempo de estancia en la URC o en el hospital entre ambos grupos, coincidiendo con lo observado por otros autores^{2, 38, 139}. Sin embargo, otros sí han encontrado periodos más prolongados de hospitalización en todos los casos con parálisis diafragmática^{4, 10, 149}, especialmente cuando ésta es bilateral^{24, 38}.

El hecho de que los valores del VEMS fuera significativamente menores en el grupo de pacientes diabéticos que en los no diabéticos antes de la cirugía, es un hecho previamente demostrado en varias publicaciones. Walter et al.¹⁵¹ demostraron que tanto el diagnóstico de diabetes como las cifras de glucemia basal tenían valor predictivo para las pruebas funcionales respiratorias, tanto de volúmenes como de flujos, y que este efecto adverso de la diabetes sobre la situación funcional respiratoria, se incrementaba si eran fumadores. Lo atribuyen al hecho de que la diabetes comparte con el EPOC varios mediadores de inflamación, como las interleukinas 1 y 6 y el factor de necrosis tumoral alfa.

Las pruebas respiratorias en nuestros pacientes presentan tras la intervención una disminución global de sus valores sin que se observen diferencias significativas entre el grupo de pacientes con parálisis diafragmática y sin ella, siendo por consiguiente una prueba muy poco específica. Este comportamiento puede explicarse en parte por el efecto que la esternotomía media tiene sobre la capacidad de los músculos respiratorios de generar presiones, afectando con frecuencia a la mecánica respiratoria de la caja torácica y el propio pulmón^{152, 153}. La presencia aumentada de líquido intersticial en el

pulmón tras el *bypass* cardiopulmonar, por incremento de la permeabilidad vascular, puede contribuir también al empeoramiento de la mecánica respiratoria por disminución de la *compliance*¹⁵⁴, especialmente si los pulmones permanecen colapsados durante la cirugía¹⁵⁵. Por otro lado, Kenyon et al.¹⁵⁶ observaron que, en ausencia de lesión frénica, la esternotomía media causa una reducción de los volúmenes pulmonares que puede llegar a durar de 6 a 12 meses tras la intervención.

En nuestra serie se puede observar en algunos pacientes, al mes de evolución, la persistencia de anomalías en las pruebas funcionales respiratorias a pesar de la normalización en la función del nervio frénico. Aunque la disfunción diafragmática afecta primariamente al PIM, la disfunción unilateral o bilateral del diafragma puede reducir la capacidad pulmonar total un 20% y un 50%, respectivamente, y secundariamente la PEM¹⁵⁷. Se han descrito reducciones mantenidas de la PEM, tras la cirugía, de hasta 3 semanas de duración, como consecuencia exclusivamente de una toracotomía. Hay que tener en cuenta además que la debilidad muscular generalizada tras la cirugía, el anquilosamiento de las articulaciones costovertebrales y el propio dolor del paciente contribuyen a una reducción de la movilidad de la caja torácica y la columna vertebral, justificando una disminución en los volúmenes pulmonares¹⁵⁶.

Fisiopatología de la lesión frénica

En este estudio hemos intentado definir las anomalías electrofisiológicas del nervio frénico mediante la valoración de los diferentes parámetros neurográficos (latencia, amplitud, duración y área del PAMC) y la exploración electromiográfica del hemidiafragma afectado, considerando sus cambios evolutivos hasta un plazo máximo de 2 años.

Nuestros datos y la evolución observada en los pacientes son compatibles con una afectación predominante de la mielina en la mayoría de los casos. 6 de 18 nervios afectados (33.3%) experimentaron cambios significativos en el tiempo de conducción del nervio, con normalización a los 3 meses en uno de ellos y al mes en los 5 restantes. 6 nervios adicionales mostraron datos electrofisiológicos compatibles con bloqueos a la conducción nerviosa por desmielinización segmentaria según los criterios de consenso de la AAEM, de grado moderado en 4 de ellos (duración inferior al mes) y severo en el resto (resolución del bloqueo a los 3 meses)¹⁵⁸. Aunque los bloqueos a la conducción duran habitualmente de 1 a 6 meses, la mayoría de los casos descritos en la literatura revierten antes de los 3 meses¹⁵⁹. Kimura afirmó que no es posible la presencia de bloqueos de conducción sin debilidad clínica¹⁶⁰, sin embargo otros autores ha comprobado que esta condición no se cumple en todos los casos^{161, 162}. 5 de los 6 nervios lesionados presentaron signos sugestivos de debilidad diafragmática bien por hipocinesia observada mediante ecografía diafragmática (pacientes 4, 6 y 8) o elevación hemidiafragmática (paciente 10). Un paciente (nº 5), con probable

bloqueo a la conducción, presentó resultados normales en ambas exploraciones. Ninguno de los pacientes salvo uno (nº 8), presentaron datos clínicos sugestivos de debilidad diafragmática. Aunque el bloqueo a la conducción puede estar presente con una velocidad de conducción normal, en la mayoría de los casos se asocia a un enlentecimiento de la misma, incluso con presencia de dispersión temporal anómala. De hecho, algunos pacientes con bloqueos de conducción (pacientes 5, 8 y 10) mostraron un incremento en la latencia y por consiguiente una disminución en la velocidad de conducción. Esta afectación predominante de la mielina justifica la rápida recuperación en más de la mitad de los pacientes durante el primer mes de evolución y coincide con los estudios experimentales de Marco et al.⁹

Sólo 6 de los 18 nervios lesionados (33.3%) presentaron signos neurográficos y electromiográficos compatibles con una afectación predominantemente axonal, con una recuperación más lenta pero completa en 5 de ellos, tras 6-18 meses de evolución. El paciente con mayor grado de lesión (nº 12) y sin datos neurográficos que permitan confirmar una lesión en continuidad, no presentó ningún grado de mejoría tras 2 años de evolución. Todos los pacientes con lesión axonal mostraron signos de reinervación a los 3 meses de evolución y un progresivo incremento de las amplitudes y el área de las respuestas. En el paciente 7, con inexcitabilidad nerviosa durante la 1º semana postquirúrgica, se pudo obtener un PAMC de muy baja amplitud a los 3 meses de evolución (78.3 uV), con presencia muy destacada de actividad reinervante en la exploración electromiográfica del hemidiafragma.

La afectación predominantemente axonal del nervio frénico en algunos de nuestros pacientes justifica el cambio significativo en la prevalencia de la lesión a partir de los 6 meses (ver *Evolución global de los pacientes tras la cirugía*).

El parámetro neurofisiológico utilizado para el diagnóstico de neuropatía frénica en la mayoría de las publicaciones ha sido la latencia^{21, 27, 118, 130, 136}. La utilización de la amplitud para valorar la función del nervio frénico en pacientes sometidos a cirugía cardíaca ha sido excepcional^{8, 136, 138}, siendo aún más escasas las referencias sobre el área, la duración¹³⁸ o la exploración electromiográfica con electrodo de aguja; y sin embargo, como se ha podido demostrar todos ellos son importantes para poder establecer un diagnóstico o justificar la fisiopatología de la lesión.

En el estudio de Chroni et al.¹³⁸ con 59 sujetos intervenidos con CEC, la amplitud y el área del PAMC fueron los parámetros más sensibles para el diagnóstico de NF, obteniendo datos neurográficos compatibles con bloqueos de conducción y atribuyendo a una afectación predominante de la mielina la fisiopatología de la lesión.

Como el propio autor destaca, la no valoración de la amplitud habría ocasionado un importante sesgo de información, infradiagnosticándose la incidencia de lesión frénica.

Factores de riesgo de lesión del nervio frénico

La lesión del nervio frénico tras CEC se ha atribuido clásicamente al efecto directo de la hipotermia sobre el nervio^{2, 8, 11}. Marco et al.⁹ realizó un estudio experimental en perros en el que, biopsiando el nervio frénico tras permanecer éste en contacto directo o indirecto con hielo durante 30-60 minutos, demostró que la zona habitualmente lesionada correspondía a la vaina de mielina, causando una parálisis reversible antes de los 2 meses. La disminución en la incidencia de la parálisis diafragmática mediante la utilización de un escudo de aislamiento apoyó esta hipótesis²³, aunque con posterioridad se describieron nuevos casos de neuropatía a pesar de estas precauciones¹⁸; por lo que la lesión traumática relacionada con la cirugía se convirtió en un firme candidato.

Algunos autores relacionaron la incidencia de NF con el tiempo de CEC^{8, 18}, otros propusieron que la disección de la AMI podía ser el factor causal debido a un mecanismo de lesión por tracción o compromiso vascular del nervio frénico³¹.

Otros autores han propuesto como factores potenciales de riesgo el grado de severidad, previo a la cirugía, de la patología cardíaca crónica de los pacientes³¹ o incluso la edad¹³²; otros, el grado de hipotermia, la duración de la cirugía, del *bypass* o el tiempo de clampaje aórtico, con resultados contradictorios^{5, 31}. Varios estudios previos han señalado a la diabetes como posible factor implicado en una mayor incidencia o grado de afectación de NF con relación a esta cirugía^{10, 15, 20, 38, 49}, sin que se obtuvieran datos definitivos. Yamazaki et al.³⁵ sin embargo sí encontró una asociación significativa entre la

diabetes y la elevación hemidiafragmática observada radiológicamente en sus pacientes tras la cirugía, atribuyendo este resultado a una posible neuropatía subclínica del nervio frénico.

Aunque se han descrito casos aislados de neuropatía frénica en pacientes con diabetes^{163, 164}, la relación causal no ha quedado suficientemente demostrada. En el estudio de Wolf et al.¹⁶⁵ se seleccionaron al azar 30 pacientes diabéticos, de los cuales 7 (23.3%) presentaron un enlentecimiento en la velocidad de conducción del nervio, 5 de ellos de forma bilateral.

En nuestro estudio, los 47 pacientes con diabetes de larga evolución y afectación polineuropática, confirmada electrofisiológicamente, mostraron una exploración neurográfica basal normal del nervio frénico, observándose únicamente una tendencia a presentar latencias más alargadas con relación al grupo de controles normales, debido exclusivamente a la edad. El análisis multivariante no encontró ninguna asociación significativa entre la presencia de NF y factores como la FE o las diferentes características de la cirugía realizada, como la utilización de la AMD, el uso de más de dos injertos, la utilización de CEC o la realización de otras técnicas quirúrgicas además de la cirugía de revascularización. Sin embargo, cuando sólo se consideró el lado de la lesión, se encontró una asociación significativa entre la utilización de la AMD y la lesión del nervio en este lado. Además, si analizamos los resultados obtenidos en el lado derecho, llama la atención que un número elevado de injertos se asocie a una probabilidad mayor de lesión, situación que no ocurre en el lado izquierdo. Este resultado podría estar indicando que la asociación es por el uso de la AMD y no

en sí por el número de injertos. Sin embargo, la utilización de un mayor número de injertos se asocia a un mayor uso de la AMD y, por tanto, a una probabilidad aumentada de lesión del frénico derecho, asociación que sí está bien establecida en nuestros resultados.

Estos resultados fortalecerían la hipótesis de una acción traumática directa o indirecta sobre el propio nervio durante la intervención quirúrgica, independientemente del papel fisiopatogénico clásicamente atribuido a la hipotermia o la isquemia.

La lesión intraoperatoria del nervio por tracción, compresión, isquemia, aplicación tópica de frío y traumatismo directo por agentes tales como los separadores o el uso inadecuado del electrocauterio pueden causar un daño axonal confirmado mediante la presencia de signos de denervación en la electromiografía del diafragma practicada al mes de evolución. En principio, cualquiera de estos mecanismos, en función de su intensidad, pueden ocasionar una neuroapraxia, axonotmesis o neurotmesis¹⁶⁶. No obstante, la distinción entre daño isquémico y mecánico es importante debido a que la isquemia puede desencadenar una degeneración axonal en una situación en la que la compresión por sí sola produciría normalmente una neuroapraxia por desmielinización segmentaria. Fowler¹⁶⁷ y Gilliat¹⁶⁸ llegan a considerar que la neuroapraxia se asocia habitualmente con una distorsión mecánica del nervio y no con la isquemia. Kennet y Gilliat¹⁶⁹ muestran, mediante estudios de conducción nerviosa, cómo la lesión experimental por frío ocasiona una interrupción local de la conducción acompañada de una degeneración distal de las fibras afectadas. La

biopsia del nervio confirmó la afectación axonal, con un predominio de las fibras de mayor diámetro.

Coincidiendo con observaciones previas^{8, 31}, se sugiere que la principal causa de neuropatía frénica en este tipo de cirugía es de origen mecánico debido a la peculiar distribución anatómica del nervio y su relación con la AMI. La utilización de retractores esternales, una tracción prolongada del pericardio, la estimulación no deseada del nervio con el electrocauterio o una colocación desafortunada de la vía central en el cuello, pueden ser por sí solas causas de lesión. Consideramos poco probable la participación de factores quirúrgicos como la aplicación tópica de frío (suero intermitente frío) o la utilización como injerto vascular de la AMI, entre otros, presentes en todos los pacientes intervenidos con CEC, por lo que debiera justificar en principio una mayor incidencia de NF. Por otro lado, 3 de 24 (12.5%) pacientes intervenidos sin CEC desarrollaron una lesión del nervio, a pesar de llevarse a cabo la cirugía bajo condiciones de normotermia. Aunque las lesiones son predominantemente izquierdas y este hecho ha fortalecido durante años la hipótesis de que el frío es la principal causa de lesión debido a la mayor exposición del nervio en este lado, 3 pacientes tuvieron la lesión en el lado derecho y en otros 3 más, ésta fue bilateral. Finalmente, la mayoría de los nervios afectados (66.6%) tuvieron una afectación predominante de la mielina, más probable en lesiones de origen traumático, por tracción o compresión antes que por isquemia.

6 CONCLUSIONES

1). En nuestra serie de pacientes intervenidos de CCRM, la incidencia de neuropatía frénica fue del 15.9%, similar a la de otras que usan la misma metodología. La lesión fue unilateral en la mayoría de los casos (12 de 15 pacientes), con un predominio del lado izquierdo (12 de 18 nervios lesionados). Sólo tres pacientes presentaron anomalías en el lado derecho y otros 3 de forma bilateral.

2). La diabetes no fue un factor de riesgo para el desarrollo de la neuropatía frénica. Tampoco la edad, el sexo, la utilización de CEC, la fracción de eyección, la utilización de AMD, el número de injertos vasculares empleados o la realización de otras técnicas quirúrgicas además de la cirugía de revascularización incrementaron significativamente el riesgo. Sin embargo, el uso de un mayor número de injertos y, probablemente por ello, el incremento en el uso de AMD, sí se asoció a un riesgo aumentado de neuropatía frénica en el lado derecho, independientemente del resto de los factores.

3). Las pruebas funcionales respiratorias mostraron una elevada sensibilidad diagnóstica pero muy escasa especificidad, lo que le confiere utilidad como prueba inicial de *screening*. Por el contrario la clínica y radiografía de tórax se caracterizaron por una especificidad elevada y una sensibilidad baja. La ecografía diafragmática es la que presenta el mejor balance entre sensibilidad y especificidad.

4). La presencia de neuropatía frénica no se asoció con un incremento de complicaciones respiratorias, ni determinó una mayor morbilidad o mortalidad en el grupo de pacientes afectados. Tampoco se asoció a un incremento de estancia hospitalaria o de intubación orotraqueal. Pudiendo concluir que la lesión frénica influyó poco clínicamente.

5). La evolución y datos de la exploración neurofisiológica sugieren una afectación predominante de la mielina (12 de 18 nervios afectados), con bloqueos de la conducción y normalización completa durante las primeras 4 semanas. 6 nervios afectados tuvieron datos de axonotmesis parcial, la mitad de ellos con una recuperación completa a los 6 meses y 2 a los 18 meses. Sólo uno de los pacientes sufrió una lesión axonal completa del nervio, sin mejoría tras 2 años de evolución. Con estos datos se sugiere que son necesarios controles neurofisiológicos únicamente al mes, 6 y 18 meses en los casos de lesión frénica.

6). Finalmente, la evaluación neurofisiológica del nervio frénico y el diafragma representa la prueba de referencia para el diagnóstico de lesión en cirugía cardíaca, habiendo quedado demostrada su elevada reproducibilidad y fiabilidad, así como su utilidad en el seguimiento evolutivo de los pacientes con neuropatía frénica y la capacidad de establecer un pronóstico en base a la fisiopatología de la lesión.

7 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A continuación se recogen las abreviaturas que aparecen a lo largo de este estudio, a fin de facilitar la lectura.

AAEM: Asociación Americana de Electromiografía.

ADAI: Arteria Descendente Anterior Izquierda.

AMI: Arteria Mamaria Interna.

AMII: Arteria Mamaria Interna Izquierda.

AMD: Arteria Mamaria Derecha.

APN: Área del Pico Negativo.

CCRM: Cirugía Coronaria de Revascularización Miocárdica.

CEC: Cirugía Extracorpórea

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

CVF: Capacidad Vital Forzada.

DE: Desviación Estándar

DM: Diabetes Mellitus del adulto.

D_{xp}: Distancia entre el la zona de estímulo del nervio frénico en el

cuello y el electrodo G1 (5 cm por encima del apéndice Xifoides).

ECG: Electrocardiograma.

ECM: Esternocleidomastoideo.

EMG: Electromiografía.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

FE: Fracción de Eyección ventricular

FEV₁: Volumen Espiratorio Forzado en un segundo.

LR: “*Likelihood Ratio*”, razón de verosimilitud o cociente de probabilidad.

NF: Neuropatía Frénica.

PAMC: Potencial de Acción Motor Compuesto.

Pdi: Presión Transdiafragmática

Pdi_{max}: Pdi obtenida mediante la activación voluntaria del diafragma con maniobras voluntarias máximas.

Pdi_{max} sniff: Pdi obtenida mediante la activación voluntaria del diafragma con inspiración máxima forzada, manteniendo la vía aérea permeable

Pdi media: Pdi obtenida mediante la activación voluntaria del diafragma a partir de volumen corriente.

Pdi twitch: Pdi obtenida mediante estimulación magnética o eléctrica del nervio frénico.

PEM: Presión Espiratoria Máxima.

Pes: Presión esofágica.

Pga: Presión gástrica.

PIM: Presión Inspiratoria Máxima.

PNP: Polineuropatía.

PTL: Pared Torácica Lateral.

PUMs: Potenciales de Unidad Motora.

RM: Resonancia Magnética.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

URC: Unidad de Reanimación Cardíaca.

VEMS o VEMS₁: Volumen Espiratorio Máximo en un segundo.

VMI: Ventilación Mandatoria Intermitente

VPP: Valor Predictivo Positivo.

VPN: Valor Predictivo Negativo.

Xp: Apéndice Xifoides.

8 ÍNDICE DE AUTORES

A

Abd AG, Braun NM, Baskin MI, O'Sullivan MM, Alkaitis DA. Diaphragmatic dysfunction after open heart surgery: treatment with a rocking bed. *Ann Intern Med* 1989; 111:881-6.

Abellan M. Paralyse phrénique après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. A propos de trente-quatre cas. *Sem Hôp Paris* 1987; 63:1333-1336.

Aldrich TK, Spiro P. Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? *Thorax* 1995; 50:40-3.

Alexander C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol* 1966; 17:79-83.

Arborelius M, Jr., Lilja B, Senyk J. Regional and total lung function studies in patients with

hemidiaphragmatic paralysis. *Respiration* 1975; 32:253-64.

Ashraf SS, Shaukat N, Akhtar K, et al. A comparison of early mortality and morbidity after single and bilateral internal mammary artery grafting with the free right internal mammary artery. *Br Heart J* 1994; 72:321-6.

Ayalon A, Anner H, Moghilner M, Schiller M. Eventration of the diaphragm due to phrenic nerve injury caused by intercostal drainage. *J Pediatr Surg* 1979; 14:473-4.

B

Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > or = 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry). *Am J Cardiol* 1994; 74:334-9.

Bellemare F. Strength of the respiratory muscles. In: Roussos CH, ed. *The thorax* (2nd ed.). New

York: Marcel Dekker, Inc, 1995:1161-1197.

Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. *Respir Physiol* 1984; 58:263-77.

Benjamín JJ, Cascade PN, Rubenfire M, Wajszczuk W, Kerin NZ. Left lower lobe atelectasis and consolidation following cardiac surgery: the effect of topical cooling on the phrenic nerve. *Radiology* 1982; 142:11-4.

Bjork VO, Bomfim V, Olin C. An isolation pad for cold cardioplegia. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 12:177.

Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696-702.

Bogers JJ, Nierop G, Bakker W, Huysmans HA. Is diaphragmatic elevation a serious complication of open-heart surgery? *Scand J*

Thorac Cardiovasc Surg 1989; 23:271-4.

Boldt J, King D, Scheld HH, Hempelmann G. Lung management during cardiopulmonary bypass: influence on extravascular lung water. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4:73-9.

Bolton CF. AAEM minimonograph #40: clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve* 1993; 16:809-18.

Bolton CF, Grand'Maison F, Parkes A, Shkrum M. Needle electromyography of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1992; 15:678-81.

Brodaty D, Bical O, Bachet J, et al. [Cold-induced paralysis of the phrenic nerve in open-heart surgery (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1981; 10:3137-40.

Brown R. Phrenic nerve injury following topical hypothermia for myocardical protection during

cardiac surgery. *Am Rev Respir Dis (Abs)* 1982; 125:120.

Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:63-6.

Burgess RW, Boyd AF, Moore PG, Oldfield GS. Post-operative respiratory failure due to bilateral phrenic nerve palsy. *Postgrad Med J* 1989; 65:39-41.

Byrd RB, Burns JR. Cough dynamics in the post-thoracotomy state. *Chest* 1975; 67:654-7.

C

Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, et al. Multiple arterial conduits without cardiopulmonary bypass: early angiographic results. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:450-6.

Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity

in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:418-23.

Celli BR. Clinical and physiologic evaluation of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1989; 10:199-214.

Chandler KW, Rozas CJ, Kory RC, Goldman AL. Bilateral diaphragmatic paralysis complicating local cardiac hypothermia during open heart surgery. *Am J Med* 1984; 77:243-9.

Chen R, Collins S, Remtulla H, Parkes A, Bolton CF. Phrenic nerve conduction study in normal subjects. *Muscle Nerve* 1995; 18:330-5.

Chiba Y, Muraguchi T, Ishihara H, Yamazato A, Kubo S, Tatsuta N. [Phrenic nerve paralysis complicating open-heart surgery with myocardial protection by topical cardiac hypothermia]. *Kyobu Geka* 1983; 36:810-6.

Chroni E, Patel RL, Taub N, Venn GE, Howard RS, Panayiotopoulos

CP. A comprehensive electrophysiological evaluation of phrenic nerve injury related to open-heart surgery. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:255-9.

Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* 1997; 83:291-6.

Cruz-Martínez A, Armijo A, Feroso A, Moraleta S, Mate I, Marin M. Phrenic nerve conduction study in demyelinating neuropathies and open-heart surgery. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:821-5.

Curtis JJ, Nawarawong W, Walls JT, et al. Elevated hemidiaphragm after cardiac operations: incidence, prognosis, and relationship to the use of topical ice slush. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:764-8.

D

Daganou M, Dimopoulou I, Michalopoulos N, et al. Respiratory complications after coronary artery bypass surgery

with unilateral or bilateral internal mammary artery grafting. *Chest* 1998; 113:1285-9.

Dajee A, Pellegrini J, Cooper G, Karlson K. Phrenic nerve palsy after topical cardiac hypothermia. *Int Surg* 1983; 68:345-8.

Davis JN, Goldman M, Loh L, Casson M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med* 1976; 45:87-100.

Davis JN. Phrenic nerve conduction in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30:420-6.

de Brux JL, Hvass U, Popoff G, et al. [Phrenic nerve palsy after heart surgery. The Bichat Hospital experience]. *Ann Chir* 1991; 45:117-21.

Defalque RJ, Fletcher MV. Neurological complications of central venous cannulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12:406-9.

Delhez L. [Manifestations, in normal man, of the electrical

response of the diaphragmatic pillars to electric stimulation of the phrenic nerves by single shocks]. Arch Int Physiol Biochim 1965; 73:832-9.

Depierraz B, Essinger A, Morin D, Goy JJ, Buchser E. Isolated phrenic nerve injury after apparently atraumatic puncture of the internal jugular vein. Intensive Care Med 1989; 15:132-4.

DeVita MA, Robinson LR, Rehder J, Hattler B, Cohen C. Incidence and natural history of phrenic neuropathy occurring during open heart surgery. Chest 1993; 103:850-6.

Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, Similowski T, Lemaire F, Brochard L. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107:487-98.

Dimopoulou I, Daganou M, Dafni U, et al. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors. Chest 1998; 113:8-14.

Dorffner R, Eibenberger K, Youssefzadeh S, et al. Diaphragmatic dysfunction after heart or lung transplantation. J Heart Lung Transplant 1997; 16:566-9.

Dorfman LJ, Bosley TM. Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. Neurology 1979; 29:38-44.

Dumitru D. Electrodiagnostic Medicine. Philadelphia: Hanley&Belfus, INC, 2001.

E

Efthimiou J, Butler J, Benson MK, Westaby S. Bilateral diaphragm paralysis after cardiac surgery with topical hypothermia. Thorax 1991; 46:351-4.

Efthimiou J, Butler J, Woodham C, Benson MK, Westaby S. Diaphragm paralysis following cardiac surgery: role of phrenic nerve cold injury. Ann Thorac Surg 1991; 52:1005-8.

Efthimiou J, Butler J, Woodham C, Westaby S, Benson MK.

Phrenic nerve and diaphragm function following open heart surgery: a prospective study with and without topical hypothermia. *Q J Med* 1992; 85:845-53.

Esposito RA, Spencer FC. The effect of pericardial insulation on hypothermic phrenic nerve injury during open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:303-8.

Estenne M, Yernault JC, De Smet JM, De Troyer A. Phrenic and diaphragm function after coronary artery bypass grafting. *Thorax* 1985; 40:293-9.

F

Fell SC. Surgical anatomy of the diaphragm and the phrenic nerve. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:281-94.

Fisher MA, Leehey DJ, Gandhi V, Ing T. Phrenic nerve palsies and persistent respiratory acidosis in a patient with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20:900-2.

Fowler CJ, Gilliatt RW. Conduction velocity and conduction block after

experimental ischaemic nerve injury. *J Neurol Sci* 1981; 52:221-38.

Fraser RGPJ. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Barcelona: Salvat, 1982:2120-2183.

Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, Kacmarek RM, Polaner DM, Zapol WM. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79:654-65.

G

Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol* 1987; 384:109-18.

García Fuster R, Montero JA, Gil O, et al. [Advantages of off-pump coronary bypass surgery in high-risk patients]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:383-90.

Gierada DS, Curtin JJ, Erickson SJ, Prost RW, Strandt JA,

Goodman LR. Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology* 1995; 194:879-84.

Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of the diaphragm. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:237-80.

Gilliatt RW. Physical injury to peripheral nerves. Physiologic and electrodiagnostic aspects. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:361-70.

Good JT, Jr., Wolz JF, Anderson JT, Dreisin RB, Petty TL. The routine use of positive end-expiratory pressure after open heart surgery. *Chest* 1979; 76:397-400.

Goodgold J. Anatomical correlates of clinical electromyography. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1985.

Gordon PC, Bateman ED, Linton DM. Bilateral phrenic nerve palsy following cardiac surgery in a

diabetic patient. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:511-4.

Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1570-4.

Grippi MA. Respiratory failure: an overview. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: McGraw Hill, 1998:2525-35.

Gundry SR, Romano MA, Shattuck OH, Razzouk AJ, Bailey LL. Seven-year follow-up of coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1273-7; discussion 1277-8.

H

Hamnegard CH, Wragg SD, Mills GH, et al. Clinical assessment of diaphragm strength by cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 1996; 51:1239-42.

Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology* 1983; 146:141-4.

Hart N, Nickol AH, Cramer D, et al. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1265-70.

Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19:698-703.

Higenbottam T, Allen D, Loh L, Clark TJ. Abdominal wall movement in normals and patients with hemidiaphragmatic and bilateral diaphragmatic palsy. *Thorax* 1977; 32:589-95-09ENG.

Hillman DR, Finucane KE. Respiratory pressure partitioning during quiet inspiration in unilateral and bilateral

diaphragmatic weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1401-5.

Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol* 1995; 50:95-8.

Houston JG, Morris AD, Grosset DG, Lees KR, McMillan N, Bone I. Ultrasonic evaluation of movement of the diaphragm after acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:738-41.

Houston JG, Morris AD, Howie CA, Reid JL, McMillan N. Technical report: quantitative assessment of diaphragmatic movement--a reproducible method using ultrasound. *Clin Radiol* 1992; 46:405-7.

I

Irisawa A, Osawa M, Yamamoto N, Morikawa T, Ishii K. [A case of bilateral phrenic nerve paralysis

due to ice slush used for topical cardiac hypothermia (author's transl)]. *Kyobu Geka* 1980; 33:183-7.

K

Kennett RP, Gilliatt RW. Nerve conduction studies in experimental non-freezing cold injury: I. Local nerve cooling. *Muscle Nerve* 1991; 14:553-62.

Kenyon CM, Pedley TJ, Higenbottam TW. Adaptive modeling of the human rib cage in median sternotomy. *J Appl Physiol* 1991; 70:2287-302.

Kessler P, Neidhart G, Bremerich DH, et al. High thoracic epidural anesthesia for coronary artery bypass grafting using two different surgical approaches in conscious patients. *Anesth Analg* 2002; 95:791-7, table of contents.

Kimura J. Comments on conduction block, Proceedings of the Xth International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology, Kyoto, Japan, 1995.

Knapik P, Spyt TJ, Richardson JB, McLellan I. Bilateral and unilateral use of internal thoracic artery for myocardial revascularization. Comparison of extubation outcome and duration of hospital stay. *Chest* 1996; 109:1231-3.

Kohorst WR, Schonfeld SA, Altman M. Bilateral diaphragmatic paralysis following topical cardiac hypothermia. *Chest* 1984; 85:65-8.

Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:535-44.

L

Lagueny A, Ellie E, Saintarailles J, Marthan R, Barat M, Julien J. Unilateral diaphragmatic paralysis: an electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:316-8.

Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic

pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58:1469-76.

Larkin FC. Accessory phrenic nerve. *J. Anat. Physiol* 1889; 23:340.

Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:862-6.

Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax* 1988; 43:170-4.

Lederman RJ, Breuer AC, Hanson MR, et al. Peripheral nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. *Ann Neurol* 1982; 12:297-301.

Light RW, Rogers JT, Moyers JP, et al. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1567-71.

Lisboa C, Pare PD, Pertuze J, et al. Inspiratory muscle function in unilateral diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:488-92.

Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-72.

M

MacLean IC, Mattioni TA. Phrenic nerve conduction studies: a new technique and its application in quadriplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:70-3.

Marco JD, Hahn JW, Barner HB. Topical cardiac hypothermia and phrenic nerve injury. *Ann Thorac Surg* 1977; 23:235-7.

Markand ON, Kincaid JC, Pourmand RA, et al. Electrophysiologic evaluation of diaphragm by transcutaneous phrenic nerve stimulation. *Neurology* 1984; 34:604-14.

Markand ON, Moorthy SS, Mahomed Y, King RD, Brown JW. Postoperative phrenic nerve palsy in patients with open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:68-73.

McCool FD, Benditt JO, Conomos P, Anderson L, Sherman CB, Hoppin FG, Jr. Variability of diaphragm structure among healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1323-8.

McElvaney G, Blackie S, Morrison NJ, Wilcox PG, Fairbairn MS, Pardy RL. Maximal static respiratory pressures in the normal elderly. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:277-81.

McKenzie DK, Gandevia SC. Phrenic nerve conduction times and twitch pressures of the human diaphragm. *J Appl Physiol* 1985; 58:1496-504.

Merino MA. Phrenic nerve conduction study in early childhood. *J Neurol Sci (Abs)* 2003; 214:62.

Mickell JJ, Oh KS, Siewers RD, Galvis AG, Fricker FJ, Mathews RA. Clinical implications of postoperative unilateral phrenic nerve paralysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:297-304.

Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Phrenic nerve stimulation in normal subjects and in patients with diaphragmatic weakness. *Thorax* 1987; 42:885-8.

Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Influence of lung volume and rib cage configuration on transdiaphragmatic pressure during phrenic nerve stimulation in man. *Respir Physiol* 1990; 80:193-202.

Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:877-83.

Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, et al. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral

diaphragm paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1565-9.

Minambres E, Garcia Garcia A, Rodriguez Borregan J, Antolinez Eizaguirre X, Gutierrez Morlote J, San Jose Garagarza J. [Bilateral diaphragm paralysis after cardiac surgery]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:454-6.

Mulvey DA, Aquilina RJ, Elliott MW, Moxham J, Green M. Diaphragmatic dysfunction in neuralgic amyotrophy: an electrophysiologic evaluation of 16 patients presenting with dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:66-71.

N

Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T, Horev G. Acute diaphragmatic paralysis caused by chest-tube trauma to phrenic nerve. *Pediatr Radiol* 2001; 31:444-6.

Nochomovitz ML, Goldman M, Mitra J, Cherniack NS. Respiratory responses in reversible diaphragm paralysis. *J Appl Physiol* 1981; 51:1150-6.

Norris AH, Shock NW, Wagman IH. Age changes in the maximum conduction velocity of motor fibers of human ulnar nerves. *J Appl Physiol* 1953; 5:589-93.

O

O'Brien JW, Johnson SH, VanSteyn SJ, et al. Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:182-8.

Ochoa J, Mair WG. The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and Schwann cells due to ageing. *Acta Neuropathol (Berl)* 1969; 13:217-39.

Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2002.

Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:677-80.

Oh SJ, LaGanke C, Claussen GC. Sensory Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2001; 56:82-6.

Ohteki H, Itoh T, Suda H, et al. [Phrenic nerve paralysis associated with the use of ice slush for topical hypothermia during open heart surgery--the effect of cardiac insulation pad and two case reports of severe patients]. *Kokyu To Junkan* 1988; 36:1145-50.

Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV, Jr. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2003; 27:117-21.

P

Peng MJ, Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Teixeira LR, Light RW. Postoperative pleural changes after coronary revascularization. Comparison between saphenous vein and internal mammary artery grafting. *Chest* 1992; 101:327-30.

Pleschka K. [Influence of temperature on the electrical

activity of the phrenic nerve. Studies with the control loop opened. I. Hypothermia]. *Pflugers Arch* 1969; 308:333-56.

Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50:1131-5.

Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001; 119:926-39.

R

Ranieri VM, Vitale N, Grasso S, et al. Time-course of impairment of respiratory mechanics after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27:1454-60.

Ratliff NB, Young WG, Jr., Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65:425-32.

Ricci M, Karamanoukian HL, Dancona G, Bergsland J, Salerno

TA. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in the elderly: predictors of adverse outcome. *J Card Surg* 2001; 16:458-66.

Robicsek F, Duncan GD, Hawes AC, Rice HE, Harrill S, Robicsek SA. Biological thresholds of cold-induced phrenic nerve injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:167-70.

Robinson LR, Temkin NR, Fujimoto WY, Stolov WC. Effect of statistical methodology on normal limits in nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 1991; 14:1084-90.

Rochester DF. The lungs and neuromuscular and chest wall diseases. In: Murray JF, Nadel, JA., ed. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B, Saunders, 1988.

Rousou JA, Parker T, Engelman RM, Breyer RH. Phrenic nerve paresis associated with the use of iced slush and the cooling jacket for topical hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:921-5.

S

Saadeh PB, Crisafulli C, Garofalo M. Needle EMG of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1993; 16:323-5.

Saadeh PB, Crisafulli CF, Sosner J, Wolf E. Needle electromyography of the diaphragm: a new technique. *Muscle Nerve* 1993; 16:15-20.

Sakai M, Morimoto M, Tanaka Y, Hara N, Hyodo M. [A case of right phrenic nerve paralysis as a complication of internal jugular vein cannulation by anterior approach]. *Masui* 1993; 42:1355-8.

Scannel J. Results of open heart operation for acquired aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 45.

Seddon H. *Surgical disorders of the peripheral nerves*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975.

Shaw RK, Glenn WW, Hogan JF, Phelps ML. Electrophysiological evaluation of phrenic nerve function in candidates for

diaphragm pacing. *J Neurosurg* 1980; 53:345-54.

Similowski T, Mehiri S, Duguet A, Attali V, Straus C, Derenne JP. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J Appl Physiol* 1997; 82:1190-9.

Simon G, Bonnell J, Kazantzis G, Waller RE. Some radiological observations on the range of movement of the diaphragm. *Clin Radiol* 1969; 20:231-3.

Stetson DS, Albers JW, Silverstein BA, Wolfe RA. Effects of age, sex, and anthropometric factors on nerve conduction measures. *Muscle Nerve* 1992; 15:1095-104.

Sunderlan S. *Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.

Swallow M. Fibre size and content of the anterior tibial nerve

of the foot. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29:205-13.

Swenson MR, Rubenstein RS. Phrenic nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 1992; 15:597-603.

T

Tamayo E, Alvarez FJ, Florez S, Fulquet E, Fernandez A. Bilateral diaphragmatic paralysis after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:785-6.

Tarasoutchi F, Auler JO, Dallan LA, et al. [Bilateral diaphragmatic paralysis in the immediate postoperative period after cardiac surgery]. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55:51-3.

Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, Kress DC, Peter M. Total revascularization with T grafts. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:33-8; discussion 39.

Torres A, Kimball WR, Qvist J, et al. Sonomicrometric regional diaphragmatic shortening in awake sheep after thoracic

surgery. *J Appl Physiol* 1989; 67:2357-68.

Tripp HF, Sees DW, Lisagor PG, Cohen DJ. Is phrenic nerve dysfunction after cardiac surgery related to internal mammary harvesting? *J Card Surg* 2001; 16:228-31.

U

Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 1995; 50:1157-61.

Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1292-6.

V

Vargas FS, Cukier A, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Relationship between pleural effusion and pericardial involvement after myocardial revascularization. *Chest* 1994; 105:1748-52.

Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1993; 104:434-7.

Vazquez López P, Medrano López C, Serrano Madrid M, et al. [Diaphragmatic paralysis in the postoperative period after heart surgery in children]. *An Esp Pediatr* 1996; 45:591-6.

Verschakelen JA, Deschepper K, Jiang TX, Demedts M. Diaphragmatic displacement measured by fluoroscopy and derived by RespiTrace. *J Appl Physiol* 1989; 67:694-8.

Vest JV, Pereira MB, Senior RM. Phrenic nerve injury associated with venipuncture of the internal jugular vein. *Chest* 1980; 78:777-9.

W

Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J*

Respir Crit Care Med 2003; 167:911-6.

Werner RA, Geiringer SR. Bilateral phrenic nerve palsy associated with open-heart surgery. Arch Phys Med Rehabil 1990; 71:1000-2.

Wheeler WE, Rubis LJ, Jones CW, Harrah JD. Etiology and prevention of topical cardiac hypothermia-induced phrenic nerve injury and left lower lobe atelectasis during cardiac surgery. Chest 1985; 88:680-3.

White JE, Bullock RE, Hudgson P, Home PD, Gibson GJ. Phrenic neuropathy in association with diabetes. Diabet Med 1992; 9:954-6.

White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. Eur Respir J 1995; 8:807-14.

Wilcox P, Baile EM, Hards J, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after

coronary artery bypass surgery. Chest 1988; 93:693-8.

Wilcox PG, Eisen A, Wiggs BJ, Pardy RL. Diaphragmatic relaxation rate after voluntary contractions and uni- and bilateral phrenic stimulation. J Appl Physiol 1988; 65:675-82.

Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. Lung 1989; 167:323-41.

Wilcox PG, Pare PD, Pardy RL. Recovery after unilateral phrenic injury associated with coronary artery revascularization. Chest 1990; 98:661-6.

Williams O, Greenough A, Mustfa N, Haugen S, Rafferty GR. Extubation failure due to phrenic nerve injury. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88:F72-3.

Wolf E, Shochina M, Fidel Y, Gonen B. Phrenic neuropathy in patients with diabetes mellitus. Electromyogr Clin Neurophysiol 1983; 23:523-30.

Woodring JH, Reed JC. Types and mechanisms of pulmonary atelectasis. *J Thorac Imaging* 1996; 11:92-108.

with recording of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1996; 19:614-20.

Y

Yamazaki K, Kato H, Tsujimoto S, Kitamura R. Diabetes mellitus, internal thoracic artery grafting, and risk of an elevated hemidiaphragm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:437-40.

Z

Zegers de Beyl D, De Troyer A. Phrenic nerve conduction time measurement in pulmonary disorders. *Acta Neurol Belg* 1982; 82:91-8.

Zifko U. Diagnostic and therapeutic advances in birth traumatic phrenic nerve injury. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1995; 22.

Zifko U, Remtulla H, Power K, Harker L, Bolton CF. Transcortical and cervical magnetic stimulation

9 BIBLIOGRAFÍA

1. de Brux JL, Hvass U, Popoff G, et al. [Phrenic nerve palsy after heart surgery. The Bichat Hospital experience]. *Ann Chir* 1991; 45:117-21.
2. Benjamín JJ, Cascade PN, Rubenfire M, Wajszczuk W, Kerin NZ. Left lower lobe atelectasis and consolidation following cardiac surgery: the effect of topical cooling on the phrenic nerve. *Radiology* 1982; 142:11-4.
3. Rousou JA, Parker T, Engelman RM, Breyer RH. Phrenic nerve paresis associated with the use of iced slush and the cooling jacket for topical hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:921-5.
4. Esposito RA, Spencer FC. The effect of pericardial insulation on hypothermic phrenic nerve injury during open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:303-8.
5. Wilcox P, Baile EM, Hards J, et al. Phrenic nerve function and its relationship to atelectasis after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1988; 93:693-8.
6. Abellan M. Paralysie phrénique après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. A propos de trente-quatre cas. *Sem Hôp Paris* 1987; 63:1333-1336.
7. Estenne M, Yernault JC, De Smet JM, De Troyer A. Phrenic and diaphragm function after coronary artery bypass grafting. *Thorax* 1985; 40:293-9.
8. Markand ON, Moorthy SS, Mahomed Y, King RD, Brown JW. Postoperative phrenic nerve palsy in patients with open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:68-73.

9. Marco JD, Hahn JW, Barner HB. Topical cardiac hypothermia and phrenic nerve injury. *Ann Thorac Surg* 1977; 23:235-7.
10. Kohorst WR, Schonfeld SA, Altman M. Bilateral diaphragmatic paralysis following topical cardiac hypothermia. *Chest* 1984; 85:65-8.
11. Chandler KW, Rozas CJ, Kory RC, Goldman AL. Bilateral diaphragmatic paralysis complicating local cardiac hypothermia during open heart surgery. *Am J Med* 1984; 77:243-9.
12. Brodaty D, Bical O, Bachet J, et al. [Cold-induced paralysis of the phrenic nerve in open-heart surgery (author's transl)]. *Nouv Presse Med* 1981; 10:3137-40.
13. Phrenic nerve trauma and cardiac surgery. *Lancet* 1990; 335:1373-4.
14. Efthimiou J, Butler J, Woodham C, Benson MK, Westaby S. Diaphragm paralysis following cardiac surgery: role of phrenic nerve cold injury. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:1005-8.
15. DeVita MA, Robinson LR, Rehder J, Hattler B, Cohen C. Incidence and natural history of phrenic neuropathy occurring during open heart surgery. *Chest* 1993; 103:850-6.
16. Minambres E, García García A, Rodríguez Borregan J, Antolinez Eizaguirre X, Gutiérrez Morlote J, San José Garagarza J. [Bilateral diaphragm paralysis after cardiac surgery]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:454-6.
17. Tamayo E, Alvarez FJ, Florez S, Fulquet E, Fernandez A. Bilateral diaphragmatic paralysis after open heart surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:785-6.
18. Werner RA, Geiringer SR. Bilateral phrenic nerve palsy associated with open-heart surgery. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71:1000-2.

19. Tarasoutchi F, Auler JO, Dallan LA, et al. [Bilateral diaphragmatic paralysis in the immediate postoperative period after cardiac surgery]. *Arq Bras Cardiol* 1990; 55:51-3.
20. Efthimiou J, Butler J, Benson MK, Westaby S. Bilateral diaphragm paralysis after cardiac surgery with topical hypothermia. *Thorax* 1991; 46:351-4.
21. Scannel J. Results of open heart operation for acquired aortic valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 45.
22. Nochomovitz ML, Goldman M, Mitra J, Cherniack NS. Respiratory responses in reversible diaphragm paralysis. *J Appl Physiol* 1981; 51:1150-6.
23. Wheeler WE, Rubis LJ, Jones CW, Harrah JD. Etiology and prevention of topical cardiac hypothermia-induced phrenic nerve injury and left lower lobe atelectasis during cardiac surgery. *Chest* 1985; 88:680-3.
24. Dajee A, Pellegrini J, Cooper G, Karlson K. Phrenic nerve palsy after topical cardiac hypothermia. *Int Surg* 1983; 68:345-8.
25. Robicsek F, Duncan GD, Hawes AC, Rice HE, Harrill S, Robicsek SA. Biological thresholds of cold-induced phrenic nerve injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:167-70.
26. Pleschka K. [Influence of temperature on the electrical activity of the phrenic nerve. Studies with the control loop opened. I. Hypothermia]. *Pflugers Arch* 1969; 308:333-56.
27. Efthimiou J, Butler J, Woodham C, Westaby S, Benson MK. Phrenic nerve and diaphragm function following open heart surgery: a prospective study with and without topical hypothermia. *Q J Med* 1992; 85:845-53.
28. Ohteki H, Itoh T, Suda H, et al. [Phrenic nerve paralysis associated with the use of ice slush for topical hypothermia during open heart surgery--the

- effect of cardiac insulation pad and two case reports of severe patients].
Kokyu To Junkan 1988; 36:1145-50.
29. Chiba Y, Muraguchi T, Ishihara H, Yamazato A, Kubo S, Tatsuta N. [Phrenic nerve paralysis complicating open-heart surgery with myocardial protection by topical cardiac hypothermia]. *Kyobu Geka* 1983; 36:810-6.
 30. Kessler P, Neidhart G, Bremerich DH, et al. High thoracic epidural anesthesia for coronary artery bypass grafting using two different surgical approaches in conscious patients. *Anesth Analg* 2002; 95:791-7, table of contents.
 31. Abd AG, Braun NM, Baskin MI, O'Sullivan MM, Alkaitis DA. Diaphragmatic dysfunction after open heart surgery: treatment with a rocking bed. *Ann Intern Med* 1989; 111:881-6.
 32. Woodring JH, Reed JC. Types and mechanisms of pulmonary atelectasis. *J Thorac Imaging* 1996; 11:92-108.
 33. Lederman RJ, Breuer AC, Hanson MR, et al. Peripheral nervous system complications of coronary artery bypass graft surgery. *Ann Neurol* 1982; 12:297-301.
 34. Burgess RW, Boyd AF, Moore PG, Oldfield GS. Post-operative respiratory failure due to bilateral phrenic nerve palsy. *Postgrad Med J* 1989; 65:39-41.
 35. Yamazaki K, Kato H, Tsujimoto S, Kitamura R. Diabetes mellitus, internal thoracic artery grafting, and risk of an elevated hemidiaphragm after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8:437-40.
 36. Tripp HF, Sees DW, Lisagor PG, Cohen DJ. Is phrenic nerve dysfunction after cardiac surgery related to internal mammary harvesting? *J Card Surg* 2001; 16:228-31.

37. Curtis JJ, Nawarawong W, Walls JT, et al. Elevated hemidiaphragm after cardiac operations: incidence, prognosis, and relationship to the use of topical ice slush. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:764-8.
38. Dimopoulou I, Daganou M, Dafni U, et al. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors. *Chest* 1998; 113:8-14.
39. Depierraz B, Essinger A, Morin D, Goy JJ, Buchser E. Isolated phrenic nerve injury after apparently atraumatic puncture of the internal jugular vein. *Intensive Care Med* 1989; 15:132-4.
40. Vest JV, Pereira MB, Senior RM. Phrenic nerve injury associated with venipuncture of the internal jugular vein. *Chest* 1980; 78:777-9.
41. Defalque RJ, Fletcher MV. Neurological complications of central venous cannulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12:406-9.
42. Sakai M, Morimoto M, Tanaka Y, Hara N, Hyodo M. [A case of right phrenic nerve paralysis as a complication of internal jugular vein cannulation by anterior approach]. *Masui* 1993; 42:1355-8.
43. Williams O, Greenough A, Mustafa N, Haugen S, Rafferty GR. Extubation failure due to phrenic nerve injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F72-3.
44. Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T, Horev G. Acute diaphragmatic paralysis caused by chest-tube trauma to phrenic nerve. *Pediatr Radiol* 2001; 31:444-6.
45. Ayalon A, Anner H, Moghilner M, Schiller M. Eventration of the diaphragm due to phrenic nerve injury caused by intercostal drainage. *J Pediatr Surg* 1979; 14:473-4.

46. Gordon PC, Bateman ED, Linton DM. Bilateral phrenic nerve palsy following cardiac surgery in a diabetic patient. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20:511-4.
47. O'Brien JW, Johnson SH, VanSteyn SJ, et al. Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:182-8.
48. Lytle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:855-72.
49. Daganou M, Dimopoulou I, Michalopoulos N, et al. Respiratory complications after coronary artery bypass surgery with unilateral or bilateral internal mammary artery grafting. *Chest* 1998; 113:1285-9.
50. Ashraf SS, Shaukat N, Akhtar K, et al. A comparison of early mortality and morbidity after single and bilateral internal mammary artery grafting with the free right internal mammary artery. *Br Heart J* 1994; 72:321-6.
51. Knapik P, Spyt TJ, Richardson JB, McLellan I. Bilateral and unilateral use of internal thoracic artery for myocardial revascularization. Comparison of extubation outcome and duration of hospital stay. *Chest* 1996; 109:1231-3.
52. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:418-23.
53. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V, Eaker E, Evans C, Foster ED. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged > or = 65 years (report from the Coronary Artery Surgery Study [CASS] Registry). *Am J Cardiol* 1994; 74:334-9.

54. Herlitz J, Wognsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 1996; 19:698-703.
55. Brown R. Phrenic nerve injury following topical hypothermia for myocardial protection during cardiac surgery. *Am Rev Respir Dis (Abs)* 1982; 125:120.
56. Zifko U. Diagnostic and therapeutic advances in birth traumatic phrenic nerve injury. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1995; 22.
57. Houston JG, Morris AD, Grosset DG, Lees KR, McMillan N, Bone I. Ultrasonic evaluation of movement of the diaphragm after acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:738-41.
58. Laroche CM, Mier AK, Moxham J, Green M. Diaphragm strength in patients with recent hemidiaphragm paralysis. *Thorax* 1988; 43:170-4.
59. Diehl JL, Lofaso F, Deleuze P, Similowski T, Lemaire F, Brochard L. Clinically relevant diaphragmatic dysfunction after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:487-98.
60. Irisawa A, Osawa M, Yamamoto N, Morikawa T, Ishii K. [A case of bilateral phrenic nerve paralysis due to ice slush used for topical cardiac hypothermia (author's transl)]. *Kyobu Geka* 1980; 33:183-7.
61. Dorffner R, Eibenberger K, Youssefzadeh S, et al. Diaphragmatic dysfunction after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:566-9.
62. Calafiore AM, Teodori G, Di Giammarco G, et al. Multiple arterial conduits without cardiopulmonary bypass: early angiographic results. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:450-6.

63. Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, Kress DC, Peter M. Total revascularization with T grafts. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:33-8; discussion 39.
64. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:535-44.
65. Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:63-6.
66. Ricci M, Karamanoukian HL, Dancona G, Bergsland J, Salerno TA. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in the elderly: predictors of adverse outcome. *J Card Surg* 2001; 16:458-66.
67. Gundry SR, Romano MA, Shattuck OH, Razzouk AJ, Bailey LL. Seven-year follow-up of coronary artery bypasses performed with and without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:1273-7; discussion 1277-8.
68. García Fustes R, Montero JA, Gil O, et al. [Advantages of off-pump coronary bypass surgery in high-risk patients]. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55:383-90.
69. Larkin FC. Accessory phrenic nerve. *J. Anat. Physiol* 1889; 23:340.
70. Fell SC. Surgical anatomy of the diaphragm and the phrenic nerve. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:281-94.
71. Celli BR. Clinical and physiologic evaluation of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1989; 10:199-214.
72. Mills GH, Kyroussis D, Hamnegard CH, et al. Cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves in bilateral diaphragm paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1565-9.

73. Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Green M. Clinical significance of severe isolated diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:862-6.
74. Arborelius M, Jr., Lilja B, Senyk J. Regional and total lung function studies in patients with hemidiaphragmatic paralysis. *Respiration* 1975; 32:253-64.
75. Hillman DR, Finucane KE. Respiratory pressure partitioning during quiet inspiration in unilateral and bilateral diaphragmatic weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1401-5.
76. Lisboa C, Pare PD, Pertuze J, et al. Inspiratory muscle function in unilateral diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:488-92.
77. Mulvey DA, Aquilina RJ, Elliott MW, Moxham J, Green M. Diaphragmatic dysfunction in neuralgic amyotrophy: an electrophysiologic evaluation of 16 patients presenting with dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:66-71.
78. Mier-Jedrzejowicz A, Brophy C, Moxham J, Green M. Assessment of diaphragm weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:877-83.
79. Davis JN, Goldman M, Loh L, Casson M. Diaphragm function and alveolar hypoventilation. *Q J Med* 1976; 45:87-100.
80. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *Eur Respir J* 1995; 8:807-14.
81. Hart N, Nickol AH, Cramer D, et al. Effect of severe isolated unilateral and bilateral diaphragm weakness on exercise performance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1265-70.
82. Simon G, Bonnell J, Kazantzis G, Waller RE. Some radiological observations on the range of movement of the diaphragm. *Clin Radiol* 1969; 20:231-3.

83. Houston JG, Morris AD, Howie CA, Reid JL, McMillan N. Technical report: quantitative assessment of diaphragmatic movement--a reproducible method using ultrasound. *Clin Radiol* 1992; 46:405-7.
84. Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology* 1983; 146:141-4.
85. Gierada DS, Curtin JJ, Erickson SJ, Prost RW, Strandt JA, Goodman LR. Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology* 1995; 194:879-84.
86. Alexander C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol* 1966; 17:79-83.
87. Vázquez López P, Medrano López C, Serrano Madrid M, et al. [Diaphragmatic paralysis in the postoperative period after heart surgery in children]. *An Esp Pediatr* 1996; 45:591-6.
88. Verschakelen JA, Deschepper K, Jiang TX, Demedts M. Diaphragmatic displacement measured by fluoroscopy and derived by RespiTrace. *J Appl Physiol* 1989; 67:694-8.
89. Fraser RGPJ. *Diagnóstico de las enfermedades del tórax*. Barcelona: Salvat, 1982:2120-2183.
90. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1570-4.
91. Houston JG, Fleet M, Cowan MD, McMillan NC. Comparison of ultrasound with fluoroscopy in the assessment of suspected hemidiaphragmatic movement abnormality. *Clin Radiol* 1995; 50:95-8.
92. Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol* 1997; 83:291-6.

93. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 1995; 50:1157-61.
94. McCool FD, Benditt JO, Conomos P, Anderson L, Sherman CB, Hoppin FG, Jr. Variability of diaphragm structure among healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1323-8.
95. Gierada DS, Slone RM, Fleishman MJ. Imaging evaluation of the diaphragm. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8:237-80.
96. Grippi MA. Respiratory failure: an overview. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. New York: Mc-Graw Hill, 1998:2525-35.
97. Wilcox PG, Pardy RL. Diaphragmatic weakness and paralysis. *Lung* 1989; 167:323-41.
98. Bellemare F. Strength of the respiratory muscles. In: Roussos CH, ed. *The thorax* (2nd ed.). New York: Marcel Dekker, Inc, 1995:1161-1197.
99. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99:696-702.
100. McElvaney G, Blackie S, Morrison NJ, Wilcox PG, Fairbairn MS, Pardy RL. Maximal static respiratory pressures in the normal elderly. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:277-81.
101. Aldrich TK, Spiro P. Maximal inspiratory pressure: does reproducibility indicate full effort? *Thorax* 1995; 50:40-3.
102. Polkey MI, Green M, Moxham J. Measurement of respiratory muscle strength. *Thorax* 1995; 50:1131-5.
103. Uldry C, Janssens JP, de Muralt B, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10:1292-6.

104. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58:1469-76.
105. Bellemare F, Bigland-Ritchie B. Assessment of human diaphragm strength and activation using phrenic nerve stimulation. *Respir Physiol* 1984; 58:263-77.
106. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Influence of lung volume and rib cage configuration on transdiaphragmatic pressure during phrenic nerve stimulation in man. *Respir Physiol* 1990; 80:193-202.
107. Wilcox PG, Eisen A, Wiggs BJ, Pardy RL. Diaphragmatic relaxation rate after voluntary contractions and uni- and bilateral phrenic stimulation. *J Appl Physiol* 1988; 65:675-82.
108. Hamnegard CH, Wragg SD, Mills GH, et al. Clinical assessment of diaphragm strength by cervical magnetic stimulation of the phrenic nerves. *Thorax* 1996; 51:1239-42.
109. Similowski T, Mehiri S, Duguet A, Attali V, Straus C, Derenne JP. Comparison of magnetic and electrical phrenic nerve stimulation in assessment of phrenic nerve conduction time. *J Appl Physiol* 1997; 82:1190-9.
110. Gandevia SC, Rothwell JC. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J Physiol* 1987; 384:109-18.
111. Zegers de Beyl D, De Troyer A. Phrenic nerve conduction time measurement in pulmonary disorders. *Acta Neurol Belg* 1982; 82:91-8.
112. Delhez L. [Manifestations, in normal man, of the electrical response of the diaphragmatic pillars to electric stimulation of the phrenic nerves by single shocks]. *Arch Int Physiol Biochim* 1965; 73:832-9.

113. Chen R, Collins S, Remtulla H, Parkes A, Bolton CF. Phrenic nerve conduction study in normal subjects. *Muscle Nerve* 1995; 18:330-5.
114. Swenson MR, Rubenstein RS. Phrenic nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 1992; 15:597-603.
115. Davis JN. Phrenic nerve conduction in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967; 30:420-6.
116. Markand ON, Kincaid JC, Pourmand RA, et al. Electrophysiologic evaluation of diaphragm by transcutaneous phrenic nerve stimulation. *Neurology* 1984; 34:604-14.
117. McKenzie DK, Gandevia SC. Phrenic nerve conduction times and twitch pressures of the human diaphragm. *J Appl Physiol* 1985; 58:1496-504.
118. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Phrenic nerve stimulation in normal subjects and in patients with diaphragmatic weakness. *Thorax* 1987; 42:885-8.
119. MacLean IC, Mattioni TA. Phrenic nerve conduction studies: a new technique and its application in quadriplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:70-3.
120. Zifko U, Remtulla H, Power K, Harker L, Bolton CF. Transcortical and cervical magnetic stimulation with recording of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1996; 19:614-20.
121. Lagueny A, Ellie E, Saintarailles J, Marthan R, Barat M, Julien J. Unilateral diaphragmatic paralysis: an electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:316-8.
122. Bolton CF. AAEM minimonograph #40: clinical neurophysiology of the respiratory system. *Muscle Nerve* 1993; 16:809-18.

123. Merino MA. Phrenic nerve conduction study in early childhood. *J Neurol Sci (Abs)* 2003; 214:62.
124. Goodgold J. Anatomical correlates of clinical electromyography. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1985.
125. Saadeh PB, Crisafulli C, Garofalo M. Needle EMG of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1993; 16:323-5.
126. Saadeh PB, Crisafulli CF, Sosner J, Wolf E. Needle electromyography of the diaphragm: a new technique. *Muscle Nerve* 1993; 16:15-20.
127. Bolton CF, Grand'Maison F, Parkes A, Shkrum M. Needle electromyography of the diaphragm. *Muscle Nerve* 1992; 15:678-81.
128. ATS statement--Snowbird workshop on standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:831-8.
129. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518-624.
130. Shaw RK, Glenn WW, Hogan JF, Phelps ML. Electrophysiological evaluation of phrenic nerve function in candidates for diaphragm pacing. *J Neurosurg* 1980; 53:345-54.
131. Dorfman LJ, Bosley TM. Age-related changes in peripheral and central nerve conduction in man. *Neurology* 1979; 29:38-44.
132. Norris AH, Shock NW, Wagman IH. Age changes in the maximum conduction velocity of motor fibers of human ulnar nerves. *J Appl Physiol* 1953; 5:589-93.
133. Stetson DS, Albers JW, Silverstein BA, Wolfe RA. Effects of age, sex, and anthropometric factors on nerve conduction measures. *Muscle Nerve* 1992; 15:1095-104.

134. Ochoa J, Mair WG. The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and Schwann cells due to ageing. *Acta Neuropathol (Berl)* 1969; 13:217-39.
135. Swallow M. Fibre size and content of the anterior tibial nerve of the foot. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29:205-13.
136. Cruz-Martinez A, Armijo A, Feroso A, Moraleda S, Mate I, Marin M. Phrenic nerve conduction study in demyelinating neuropathies and open-heart surgery. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:821-5.
137. Robinson LR, Temkin NR, Fujimoto WY, Stolov WC. Effect of statistical methodology on normal limits in nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 1991; 14:1084-90.
138. Chroni E, Patel RL, Taub N, Venn GE, Howard RS, Panayiotopoulos CP. A comprehensive electrophysiological evaluation of phrenic nerve injury related to open-heart surgery. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:255-9.
139. Bogers JJ, Nierop G, Bakker W, Huysmans HA. Is diaphragmatic elevation a serious complication of open-heart surgery? *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 23:271-4.
140. Polkey MI, Moxham J. Clinical aspects of respiratory muscle dysfunction in the critically ill. *Chest* 2001; 119:926-39.
141. Peng MJ, Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Teixeira LR, Light RW. Postoperative pleural changes after coronary revascularization. Comparison between saphenous vein and internal mammary artery grafting. *Chest* 1992; 101:327-30.
142. Vargas FS, Cukier A, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Relationship between pleural effusion and pericardial involvement after myocardial revascularization. *Chest* 1994; 105:1748-52.

143. Light RW, Rogers JT, Moyers JP, et al. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1567-71.
144. Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1993; 104:434-7.
145. Bjork VO, Bomfim V, Olin C. An isolation pad for cold cardioplegia. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 12:177.
146. Good JT, Jr., Wolz JF, Anderson JT, Dreisin RB, Petty TL. The routine use of positive end-expiratory pressure after open heart surgery. *Chest* 1979; 76:397-400.
147. Ratliff NB, Young WG, Jr., Hackel DB, Mikat E, Wilson JW. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 65:425-32.
148. Higenbottam T, Allen D, Loh L, Clark TJ. Abdominal wall movement in normals and patients with hemidiaphragmatic and bilateral diaphragmatic palsy. *Thorax* 1977; 32:589-95-09ENG.
149. Mickell JJ, Oh KS, Siewers RD, Galvis AG, Fricker FJ, Mathews RA. Clinical implications of postoperative unilateral phrenic nerve paralysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:297-304.
150. Wilcox PG, Pare PD, Pardy RL. Recovery after unilateral phrenic injury associated with coronary artery revascularization. *Chest* 1990; 98:661-6.
151. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:911-6.

152. Fratacci MD, Kimball WR, Wain JC, Kacmarek RM, Polaner DM, Zapol WM. Diaphragmatic shortening after thoracic surgery in humans. Effects of mechanical ventilation and thoracic epidural anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79:654-65.
153. Torres A, Kimball WR, Qvist J, et al. Sonomicrometric regional diaphragmatic shortening in awake sheep after thoracic surgery. *J Appl Physiol* 1989; 67:2357-68.
154. Ranieri VM, Vitale N, Grasso S, et al. Time-course of impairment of respiratory mechanics after cardiac surgery and cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1999; 27:1454-60.
155. Boldt J, King D, Scheld HH, Hempelmann G. Lung management during cardiopulmonary bypass: influence on extravascular lung water. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4:73-9.
156. Kenyon CM, Pedley TJ, Higenbottam TW. Adaptive modeling of the human rib cage in median sternotomy. *J Appl Physiol* 1991; 70:2287-302.
157. Rochester DF. The lungs and neuromuscular and chest wall diseases. In: Murray JF, Nadel, JA., ed. *Textbook of Respiratory Medicine*. Philadelphia: W.B, Saunders, 1988.
158. Sunderlan S. *Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.
159. Dumitru D. *Electrodiagnostic Medicine*. Philadelphia: Hanley&Belfus, INC, 2001.
160. Kimura J. Comments on conduction block, *Proceedings of the Xth International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*, Kyoto, Japan, 1995.

161. Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:677-80.
162. Oh SJ, LaGanke C, Claussen GC. Sensory Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2001; 56:82-6.
163. White JE, Bullock RE, Hudgson P, Home PD, Gibson GJ. Phrenic neuropathy in association with diabetes. *Diabet Med* 1992; 9:954-6.
164. Fisher MA, Leehey DJ, Gandhi V, Ing T. Phrenic nerve palsies and persistent respiratory acidosis in a patient with diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20:900-2.
165. Wolf E, Shochina M, Fidel Y, Gonen B. Phrenic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1983; 23:523-30.
166. Seddon H. *Surgical disorders of the peripheral nerves*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1975.
167. Fowler CJ, Gilliatt RW. Conduction velocity and conduction block after experimental ischaemic nerve injury. *J Neurol Sci* 1981; 52:221-38.
168. Gilliatt RW. Physical injury to peripheral nerves. Physiologic and electrodiagnostic aspects. *Mayo Clin Proc* 1981; 56:361-70.
169. Kennett RP, Gilliatt RW. Nerve conduction studies in experimental non-freezing cold injury: I. Local nerve cooling. *Muscle Nerve* 1991; 14:553-62.