

Series en disnea. Parte 2. Análisis de sus mecanismos según pasan los años

Series on dyspnea. Part 2. Analysis of its mechanisms as the years go by

De Vito, Eduardo L^{1,2}; Arce, Santiago C¹; Monteiro, Sergio G¹

Recibido: 26/11/2022

Aceptado: 09/05/2023

Correspondencia

Eduardo Luis De Vito.

E-mail: eldevito@gmail.com

RESUMEN

Este artículo está dedicado al análisis detallado de los mecanismos de disnea. Se tratarán el control químico de la respiración, los reflejos neurales, la mecánica respiratoria, el costo de oxígeno para respirar y la inadecuación entre tensión y longitud de la fibra muscular. En general, las diferentes explicaciones estuvieron asociadas al desarrollo de aparatos y metodologías de estudio de los laboratorios pulmonares. Todas las teorías tuvieron defensores y detractores e, interesantemente, con el desarrollo de sofisticadas técnicas neurofisiológicas y de imágenes funcionales ha sido posible jerarquizar cada uno de los mecanismos. Todas han sobrevivido al paso del tiempo y ninguna puede explicar de manera unicista la disnea en todas las situaciones clínicas, lo cual habla de la naturaleza compleja y multifactorial del fenómeno.

Palabras clave: Disnea; Fisiología; Fisiopatología; Mecánica respiratoria

ABSTRACT

This article is devoted to a detailed analysis of the mechanisms of dyspnea. Chemical control of respiration, neural reflexes, respiratory mechanics, the cost of oxygen to breathe, and the mismatch between tension and muscle fiber length will be discussed. In general, the different explanations were associated with the development of apparatus and study methodologies in pulmonary laboratories. All the theories had defenders and detractors and, interestingly, with the development of sophisticated neurophysiological techniques and functional imaging it has been possible to prioritize each of the mechanisms. All have survived the passage of time and none can explain dyspnea in all clinical situations, which speaks of the complex and multifactorial nature of the phenomenon.

Key words: Dyspnea; Breathlessness; Physiology; Physiopathology; Respiratory mechanic

INTRODUCCIÓN

En la primera parte de esta serie, se analizó la evolución de las definiciones del término disnea y los mecanismos propuestos para su generación.

Se mencionó también que la experiencia de la disnea comienza a ser vista como un **fenómeno multidimensional** que debe estar centrado en lo que siente el paciente. Este hecho no puede ser soslayado aun ante la presencia de la excitante

complejidad de los mecanismos fisiopatológicos que analizaremos.

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la disnea, al contrario del dolor, son complejos y pueden coexistir, aunque, de acuerdo a la condición clínica, unos pueden ser más relevantes que otros. Pero existen denominadores comunes y se acepta que hay un mecanismo predominante que produce disnea. La experiencia de la disnea involucra componentes tanto **sensoriales** (intensidad y calidad) como **afectivos** (malestar, angustia) que generalmente impactan o imponen una carga sobre la capacidad de un individuo para realizar actividades de la vida diaria (**calidad de vida**).¹

DISNEA Y CONTROL QUÍMICO (HIPOXEMIA, HIPERCAPNIA, ACIDOSIS)

En 1868, Pflüger observó que la hipoxemia y la hipercapnia producían disnea, pero consideró de mayor importancia la hipoxemia. Ocho años después, Haldane y Smith hallaron que durante la respiración en un circuito cerrado con niveles crecientes de CO₂ de hasta 3% (23 mmHg) tenían disnea, pero no hasta que la concentración de O₂ hubo bajado al 14%. En 1910, Winterstein introdujo el concepto del ion H⁺ como estimulante de la ventilación y productor de disnea.²

Estos experimentos fueron revisados a la luz de la posibilidad de determinaciones gasométricas más confiables.³ El concepto de ion H⁺ como estimulante se mantuvo, pero se definió algo que hoy parece muy obvio: la disnea es muy intensa con hipoxia hipercápnica; menos intensa con hipercapnia e hiperoxia; y modesta con hipoxia hipocápnica.³

Este período culmina con el artículo de Jonathan Meakins que, en 1923, afirmó que “la disnea es usualmente producida por dos causas: necesidad de oxígeno y retención de dióxido de carbono, relativa o absoluta”.³ La descripción de Meakins merece ser reproducida: “El uso de oxígeno, por supuesto, no elimina la necesidad de adoptar todos los demás medios para tratar la insuficiencia cardíaca, y de ninguna manera es menos importante el descanso físico y mental [...]. Es notable cómo los pacientes mejoran con buena enfermería y comodidad general”. Resulta atractivo suponer que con estas palabras Meakins se adelantó varias décadas al concepto multidimensional de la disnea.

Este marco conceptual de Meakins justificaba ciertas observaciones clínicas respecto de los

efectos agudos de la inhalación de CO₂ en sujetos normales o en pacientes:

1. Sujetos sanos en actividad física son capaces de identificar la hipercapnia por inhalación de CO₂ si son instruidos para mantener una ventilación en proporción a su actividad física (la suma de hipercapnia al ejercicio aumentaría la ventilación y, de no hacerlo, produciría más disnea).
2. Diversos estudios mostraron que pacientes con poliomielitis crónica e insuficiencia respiratoria refirieron disconfort ventilatorio cuando la PCO₂ aumentó en unos 10-20 mmHg.
3. Pacientes con lesiones de médula cervical alta y crónicamente ventilados pudieron detectar elevaciones de la PCO₂ con una sensación descrita como “*sed de aire*”.

Sin embargo, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o neuromuscular (ENM) con retención crónica de CO₂ no era claro en qué medida la hipercapnia se relacionaba con la disnea:

1. Pacientes con EPOC o con ENM e hipercapnia crónica pueden tener poca disnea en reposo.
2. En otras condiciones clínicas (por ejemplo, asma bronquial), la disnea puede estar presente con eucapnia y aun con hipocapnia.
3. De la misma manera, muchos pacientes con hipoxemia no tienen disnea y viceversa. En tanto, otros mejoran levemente cuando la administración de oxígeno corrige la hipoxemia.

Claramente, había en esos tiempos muchas cosas por aclarar y fue recién a principios del siglo XXI que se comprendió que, si la información de los quimiorreceptores (hipoxia) y los mecanorreceptores informa una incapacidad para responder adecuadamente al impulso eferente a los músculos respiratorios, se produce disnea. Evidencias indirectas sugieren que la hipoxia genera disnea a través de la descarga corolaria a los centros superiores, si la ventilación y la PCO₂ se limitan a niveles normales.^{4, 5}

DISNEA Y REFLEJOS (RECEPTORES INTRAVASCULARES, MUSCULARES, NERVI VAGO)

En 1931, Cullen y cols., a partir de observaciones clínicas, cuestionaron la explicación de cambios químicos en la sangre como causa de la disnea. Ya era evidente que esta, a menudo tiene poco o nada que ver con el deterioro del intercambio

gaseoso. Los gases en sangre arterial pueden ser completamente normales al tiempo que la disnea es considerable. Estos cuestionamientos originaron la búsqueda de nuevos mecanismos. Se iniciaba la era de los reflejos neurales.⁶

En 1932, Harrison y cols. demostraron que la respiración es estimulada por reflejos mediados por el nervio vago, originados en los grandes vasos centrales (por aumento de la presión debido a insuficiencia cardíaca) y en los movimientos musculares.⁷

Años después, en 1935, los estudios de Gessel y Moyer definieron el papel de los reflejos en el control de la ventilación y la disnea.⁸ Se consideró que los efectos de combinaciones variadas de impulsos aferentes (físicos y químicos) podrían, en gran medida, producir la descarga rítmica de los centros respiratorios de origen reflejo. Pero, por otro lado, no se descartaba la existencia de un centro de descarga automática bajo la influencia de cambios de impulso nervioso químicos y físicos.⁹

En 1938, Christie² resumía los conocimientos de este período diciendo que «aunque las condiciones bajo las cuales la disnea tiene lugar son múltiples, lo que da la impresión de complejidad, las causas principales son pocas y relativamente simples. Ellas consisten en disturbios químicos y reflejos. Los disturbios químicos parecen ser los menos importantes. La disnea es usualmente de origen reflejo». Ese fue sin duda un intento temerario de simplificación del problema.

DISNEA Y MECÁNICA RESPIRATORIA

A principios de este período, se reconoció la relación entre la ventilación relativa a la capacidad ventilatoria y su relación con la disnea.⁸ Si la ventilación se expresa como un porcentaje de la capacidad ventilatoria máxima (CVM, o MVC en inglés), la ventilación debe reflejar la intensidad del esfuerzo y de la disnea. El índice ventilatorio (VE/CVM) se convertiría décadas después en sinónimo de disnea.¹⁰

En 1946, Rahn y Otis pudieron medir la impedancia y las fuerzas que intervienen en el acto de la respiración en sujetos sanos.^{10, 11} Su artículo ha sido clave en la comprensión de la mecánica respiratoria. Pacientes con insuficiencia cardíaca o con enfisema tenían un trabajo respiratorio 2 a 4 veces mayor que los controles. En 1954, Marshall y cols. sugirieron que la disnea en pacientes con estenosis

mitral y enfisema estaba relacionada con la presión transpulmonar y no con el trabajo respiratorio.¹²

En su clásico experimento de 1954, Fowler demostró que la molestia asociada a la apnea voluntaria podía ser aliviada si se le permitía al sujeto hacer unas pocas respiraciones tomando el aire de una bolsa con composición de gases igual a la del aire alveolar. Lo sorprendente fue que, si bien los niveles de hipoxia y de hipercapnia no cambiaban, la maniobra permitía mantener la apnea por un período de tiempo adicional¹³ (Figura 1). La implicancia de este estudio fue que la actividad quimiorreceptora (hipoxia e hipercapnia) parecía no ser la fuente directa de la sensación que obligaba a terminar la apnea. Otras observaciones estuvieron en línea con esta idea:

1. La hipercapnia producida por el agregado de CO₂ al aire inspirado produce menos disnea si el patrón respiratorio consiste en grandes movimientos torácicos.
2. Inversamente, la disnea aumenta si los movimientos torácicos son limitados voluntariamente por debajo de los que corresponden a un patrón libre.

Una observación interesante de Fowler¹³ fue que “hacia el final de la apnea voluntaria, se producen fuertes contracciones involuntarias de los músculos respiratorios y se requiere un considerable esfuerzo voluntario para continuar la apnea. El alivio subjetivo ocurre inmediatamente a la ruptura de la apnea, aunque es menos marcado después del segundo y tercer período de apnea voluntaria”.

Estas observaciones derivaron en que la **disociación** entre el impulso químico para respirar y la ausencia de movimientos torácicos durante la apnea voluntaria intensifica la sensación de disnea. Durante este período, no fue posible llegar a un consenso sobre el factor mecánico más relevante que producía la disnea, pero la idea de que la mecánica de la respiración es importante para la sensación de disnea está hoy plenamente vigente.

DISNEA Y COSTO DE OXÍGENO PARA RESPIRAR

En relación con la mayor facilidad para obtener medidas confiables y relativamente rápidas del consumo de oxígeno (VO₂), el interés se centró en dilucidar la relación entre la disnea y el costo de O₂ para respirar (VO_{2resp}).

El VO_{2resp}, es decir, el oxígeno consumido por los músculos respiratorios (y otros movimientos aso-

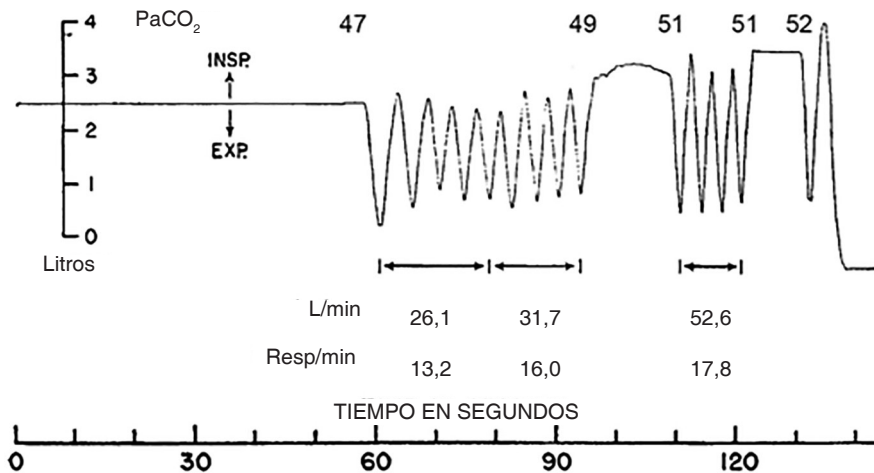


Figura 1. Registro ventilatorio de períodos sucesivos de apneas voluntarias inspiratorias mientras se inhalaba una mezcla de 8,2% de O₂ y 7,5% (57 mmHg) de CO₂. El alivio de la disnea era inmediato al romper la apnea a pesar de que los gases no cambiaban (adaptado de Fowler¹³).

ciados a la respiración), es un índice de la energía requerida para la ventilación. Así, se determinó en primer lugar que este aumenta cuando la ventilación y la impedancia a la acción de los músculos respiratorios aumenta.^{8, 14} De hecho, debido a que el diafragma y, muy probablemente, los otros músculos respiratorios, obtienen su energía casi en su totalidad mediante el metabolismo oxidativo en un amplio rango de trabajo respiratorio, los cambios en sus requerimientos energéticos pueden aproximarse mucho al VO₂ total.¹⁵

En 1958, Mc Ilroy cierra esta primera etapa diciendo: “Todas las afecciones en las que se produce disnea, excepto la parálisis respiratoria, tienen dos características en común: 1) una reducción en la captación máxima de oxígeno; y/o 2) un aumento en el VO_{2resp} [...]. El VO_{2resp} puede aumentar porque la *compliance* o la resistencia de los pulmones o el tórax son anormales o porque la ventilación durante el ejercicio es anormalmente alta [...]. La disnea puede deberse a un suministro inadecuado de sangre oxigenada a los músculos respiratorios”.¹⁶

Si bien en esta etapa se desarrolló la relación entre disnea y VO_{2resp}, no fue posible un análisis aislado de esas variables.¹⁷ El reconocimiento de este hecho llevó al concepto actual según el cual el análisis debe ser efectuado considerando las mediciones de eventos relacionados con el metabolismo, la circulación y la respiración, así como los eventos sensoriales asociados.¹⁸ Este nuevo enfoque lo

darían los trabajos de O’Donnell, Mahler, Killian y Jones, entre otros.^{2, 18-20}

DISNEA E INADECUACIÓN ENTRE TENSIÓN Y LONGITUD

El esfuerzo de los músculos respiratorios y la magnitud de la ventilación necesaria para tareas comunes, como caminar y subir escaleras, dan lugar a sensaciones que se reconocen como apropiadas. Es posible clasificar con sorprendente precisión la magnitud de un Vt, la velocidad de flujo, la presión respiratoria, la resistencia añadida o la elasticidad. Pero rara vez tiene conciencia de la respiración hasta que los cambios en las interrelaciones de esfuerzo, tensión, longitud y velocidad dan lugar a la sensación consciente de **inadecuación**.¹⁰

Las bases de esta hipótesis estaban presentes desde la época de Fowler, pero fueron Campbell y Howell quienes sugirieron «que un desbalance en la relación entre tensión y desplazamiento de los músculos respiratorios podía ser el mecanismo central para desarrollar disnea». ²¹ De acuerdo a esta hipótesis, la disnea tiene lugar cuando hay un **desbalance** entre el cambio de longitud **programada** y la longitud **alcanzada**. En otros términos, la disnea surge cuando el desplazamiento **alcanzado** es menor que el desplazamiento **esperado**.²¹⁻²³

Como se verá luego, esta teoría se ha refinado desde entonces para incorporar el concepto general de un desajuste entre las señales motoras salientes (eferentes) hacia los músculos respiratorios y la información entrante (aferente). El reconocimiento consciente de la inadecuación es omnipresente en todos los sistemas sensoriales.¹⁰ Por tal motivo, hay ciertas observaciones clínicas que conviene puntualizar:

1. La sensación de disnea en sujetos normales puede ser evocada respirando a través de un tubo estrecho o intentando una respiración profunda al mismo tiempo que alguien hace presión sobre el abdomen. En otros términos, se intenta mover el tórax y los pulmones, pero hay un impedimento que evita que los músculos respiratorios se acorten para alcanzar el desplazamiento esperado.
2. El concepto de falta de adecuación parece ser cierto incluso en ausencia de una carga mecánica. Cuando se estimulan los centros respiratorios en el sistema nervioso central y aumenta el impulso para respirar, la disnea parece empeorar al reducir el movimiento de la pared torácica. Esto sugiere que la falta de correspondencia entre las señales eferentes que emanan del cerebro y las señales aferentes que regresan de la pared torácica da como resultado una sensación de falta de aliento.
3. El alivio inmediato de la disnea, que permite los movimientos torácicos después de la ruptura de la apnea voluntaria,¹³ pero sin mejorar el estado del gas en sangre, es también consistente con el concepto de falta de adecuación o disociación.

¿Cuáles son los receptores de esta inadecuación?

Si bien ya a finales del siglo XIX, se reconoció que los órganos tendinosos de Golgi mediaban la sensación de tensión al tiempo que los receptores articulares lo hacían para desplazamiento (posición y movimiento), los husos musculares no fueron reconocidos como mediadores de la sensación de desplazamiento hasta la década de 1960.¹² Estos son abundantes en los músculos intercostales, y sus proyecciones aferentes conforman reflejos espinales y supraespinales. El diafragma contiene órganos tendinosos que detectan tensión y ejercen influencias inhibitorias sobre la actividad respiratoria central.²⁴ Este hallazgo permitió refinar la teoría de la inadecuación apelando al sistema gamma (fibras intrafusales).¹⁰ **Si el programa de acortamiento no se cumple (inadecuación),**

esta información llega a áreas sensoriales y aparece la disnea.

El concepto de falta de adecuación entre tensión y longitud y todas sus derivaciones resistió el paso del tiempo. Permitió explicar también la disnea debida a supresión momentánea de la respiración durante la fonación y deglución, así como el disconfort debido a una inadecuada interacción paciente-respirador.²⁵ Su sustento aumentaría en décadas venideras con la introducción del concepto de “copia eferente” o “descarga corolaria” (*collary discharge*) y con el mapeo cerebral mediante neuroimágenes funcionales.

DISNEA EN DIFERENTES PATOLOGÍAS Y CONDICIONES

Los mecanismos de disnea han sido ampliamente estudiados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^{19, 21-23, 26, 28} En los límites de tolerancia, estos pacientes con enfermedad moderada a grave refieren sistemáticamente que la intensidad del malestar respiratorio es grave y que **cada inhalación no se siente recompensada (inspiración insatisfecha).**² Los constructos neurofisiológicos que invocan un desequilibrio demanda/capacidad o una disociación neuromecánica ofrecen una base teórica razonable para este descriptor cualitativo dominante de la disnea de esfuerzo en la EPOC.

Al incrementarse la gravedad de la EPOC, hay una disminución progresiva de la capacidad inspiratoria (IC) en reposo como resultado de la hiperinsuflación pulmonar. Durante el ejercicio, aumenta la ventilación en respuesta a la mayor demanda metabólica, pero el estado de hiperinsuflación basal limita el aumento del volumen corriente. La frecuencia respiratoria aumenta para intentar mantener la VE, pero el resultado es un acortamiento del tiempo espiratorio y así, mayor hiperinsuflación, lo que limita aún más la VE (Figura 2).

La disnea acaece como consecuencia del desacoplamiento neuromecánico (impulso ventilatorio alto con ventilación efectiva baja) y la estimulación de los receptores de estiramiento del parénquima pulmonar y de la caja torácica a causa de la hiperinsuflación. En los pacientes con menor IC en reposo, se puede alcanzar el límite mecánico más precozmente y la disnea se volverá intolerable al comienzo del ejercicio. El corolario es que pequeños

aumentos de la IC en reposo después de intervenciones, como la terapia con broncodilatadores o los procedimientos quirúrgicos o endoscópicos de reducción de volumen, retrasan la aparición del desacoplamiento neuromecánico crítico y la consecuente disnea intolerable.^{2, 28, 29}

Ante el incremento de la demanda metabólica, la ventilación aumenta por un incremento del Vt a expensas del IRV (en mayor medida) y del ERV. Cuando el Vt alcanza valores significativos (usualmente un 60% de la FVC), aumentos ulteriores de la ventilación son por aumento de la frecuencia respiratoria (RR). En pacientes con EPOC, el IRV basal se encuentra disminuido por atrapamiento aéreo, de manera que la capacidad de incrementar el Vt se ve limitada. Esto es compensado con aumento marcado de la RR, que lleva a menor tiempo espiratorio y más atrapamiento aéreo.

En pacientes con enfermedad restrictiva del tórax, la mayor elasticidad del sistema torácico-pulmonar limita el aumento del Vt. El incremento ventilatorio es principalmente debido a aumento de la RR.

El panel de A de la Figura 3 muestra la relación entre disnea y ventilación en ejercicio incremental en pacientes con EPOC, agrupados en cuatro niveles de gravedad (Q1 a Q4) según valor de FEV₁. Se observa que similares niveles de ventilación producen más disnea cuanto más grave es la EPOC (según FEV₁). Sin embargo, cuando se normaliza el Vt (panel B) de acuerdo a la IC (Vt/IC%), hay un punto de inflexión (70%-80%) que es común a todos los niveles de gravedad a partir del cual la disnea aumenta notablemente.³⁰

En el **asma bronquial**, se han identificado diversos factores que modulan la disnea, como la velocidad de desarrollo de la obstrucción del flujo de aire, el uso de medicamentos, el perfil psicológico y la gravedad del asma. Sin embargo, las diferencias en la intensidad y la calidad de los síntomas intraindividuos e interindividuos pueden deberse, en gran parte, a la hiperinsuflación pulmonar dinámica con todas sus consecuencias mecánicas, incluida la carga del umbral inspiratorio, la distensibilidad dinámica e IC reducidas, la debilidad muscular y las limitaciones mecánicas

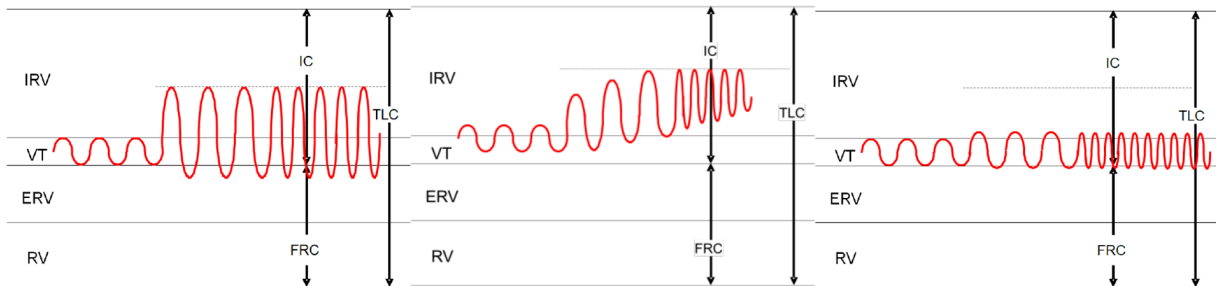


Figura 2. Patrones de aumento de la ventilación en sujetos normales, con EPOC y con enfermedad restrictiva del tórax durante el ejercicio. Incremento ventilatorio con el ejercicio en sujetos normales (panel izquierdo), en pacientes con patología obstructiva (panel central) y en pacientes con patología restrictiva (panel derecho).

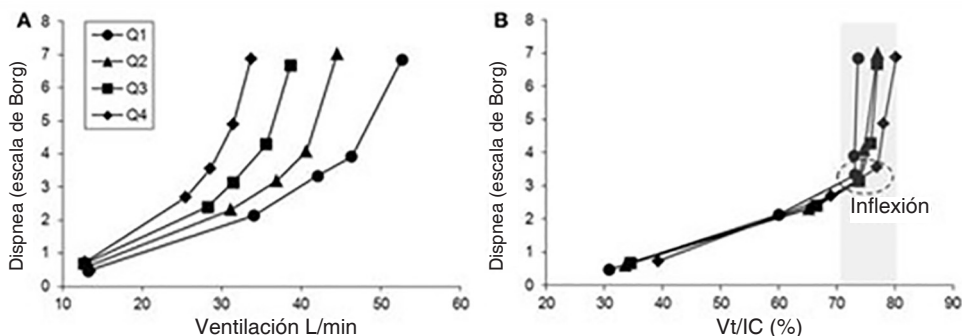


Figura 3. Disnea y mecánica respiratoria en pacientes con EPOC. Relación entre ventilación y disnea según niveles de gravedad (FEV₁) y respecto de la relación Vt/IC (%).

críticas en la expansión de la caja torácica con la disociación neuromecánica resultante del sistema ventilatorio.

Los mecanismos detrás de la disnea en la **enfermedad intersticial pulmonar** (EIP) no se comprenden por completo y aún no se han estudiado ampliamente.²⁹⁻³¹ Sin embargo, las anomalías de la mecánica ventilatoria, junto con el aumento de su demanda en relación con la capacidad, contribuyen en gran medida a la intensidad y calidad de la disnea en estos pacientes. El resultado de esto es que las intervenciones que disminuyen la demanda ventilatoria, que mejoran la capacidad ventilatoria, que reducen la carga mecánica o que aumentan la capacidad de los músculos respiratorios deberían aliviar la disnea.^{24,25} El concepto de disociación neuromecánica es muy relevante en estas condiciones.

A pesar de sus diferencias obvias, el **embarazo** y la **obesidad** comparten respuestas ventilatorias y perceptivas comunes al estrés fisiológico del ejercicio.³¹⁻³⁴ Más del 70% de las mujeres embarazadas y adultos obesos (por lo demás sanos) refieren disnea durante las actividades físicas diarias (por ejemplo, subir escaleras). Los estudios en obesos y en embarazadas apoyan las siguientes conclusiones:

- 1) Los factores respiratorios mecánicos/musculares no son una fuente importante de disnea relacionada con la actividad en el embarazo.
- 2) La disnea gestacional refleja la conciencia de un aumento de la VE y del esfuerzo de los músculos respiratorios que acompaña al aumento del impulso motor neural (detectado por el aumento de la descarga corolaria central a las áreas sensoriales del cerebro).
- 3) No obstante, el aumento de la disnea durante la actividad física en el embarazo no puede explicarse fácilmente por factores respiratorios mecánicos/musculares o un aumento de la respuesta quimiorrefleja central y presumiblemente también periférica.

La mayor percepción de disnea relacionada con la actividad experimentada por muchas personas embarazadas y obesas probablemente refleja la conciencia del aumento del impulso motor respiratorio neural necesario para soportar los mayores requisitos ventilatorios del ejercicio en estas poblaciones especiales.^{32, 33}

CONCLUSIONES

Todas las teorías tuvieron defensores y detractores e, interesantemente, con el desarrollo de sofis-

ticadas técnicas neurofisiológicas y de imágenes funcionales ha sido posible jerarquizar cada uno de los mecanismos. Todas han sobrevivido al paso del tiempo y ninguna puede explicar la disnea de manera unicista en todas las situaciones clínicas, lo cual habla de la naturaleza compleja y multifactorial del fenómeno.

No es posible soslayar que los pacientes con EPOC y EPI, además de disnea durante el ejercicio o en reposo, sufren frecuentemente de otros síntomas, tales como cansancio general, pérdida de peso, depresión y ansiedad, pérdida de apetito, náuseas, sequedad de boca e insomnio.³⁴ Por lo tanto, estos pacientes necesitan un enfoque más amplio de sus síntomas generales que pueden deteriorar aún más la calidad de vida.

PUNTOS CLAVE

1. A diferencia del dolor, los mecanismos fisiopatológicos que explican la disnea son complejos y pueden coexistir. De acuerdo a la condición clínica, un mecanismo puede ser más relevante que otro. Pero existen denominadores comunes.
2. La explicación de los reflejos neurales surgió para explicar la presencia de disnea en ausencia de alteraciones gasométricas, pero no fue suficientemente convincente y se sugirió el rol de la mecánica respiratoria alterada y el costo de oxígeno para respirar.
3. Según nuestro conocimiento actual, la disnea se produce cuando existe un desequilibrio entre la **demanda** de respiración (impulso neural central) y la **capacidad** de respirar (función de los músculos respiratorios): inadecuación tensión-longitud. Esta explicación ganó aceptación, en parte porque integró los otros mecanismos y se vio fortalecida por otras técnicas neurofisiológicas y de imágenes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahler DA. Understanding mechanisms and documenting plausibility of palliative interventions for dyspnea. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5:71-6. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e328345bc84>
2. Mahler DA, O'Donnell DE. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management*, Third Edition. CRC Press. 2014:256.
3. Meakins J. A British Medical Association Lecture on the cause and treatment of dyspnoea in cardio-vascular disease. *Br Med J*. 1923;1:1043-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3260.1043>
4. Moosavi SH, Golestanian E, Binks AP, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Hypoxic and hypercapnic drives to breathe generate equivalent levels of air hunger in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2003;94:141-54. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00594.2002>
5. Moosavi SH, Banzett RB, Butler JP. Time course of air

- hunger mirrors the biphasic ventilatory response to hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97:2098-103. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00056.2004>
6. Cullen GE, Harrison TR, Calhoun JA, Wilkins WE, Tims MM. Studies in congestive heart failure: XIII. The Relation of Dyspnea of Exertion to the Oxygen Saturation and Acid-Base Condition of the Blood. *J Clin Invest*. 1931;10:807-31. <https://doi.org/10.1172/JCI100385>
 7. Harrison TR, Calhoun JA, Cullen GE, Wilkins WE, Pilcher C. Studies in congestive heart failure: XV. Reflex Versus Chemical Factors in the Production of Rapid Breathing. *J Clin Invest*. 1932;11:133-54. <https://doi.org/10.1172/JCI100397>
 8. Mahler D. Dyspnea. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 1991;23:1322.
 9. Gesell R, Moyer C. Is breathing fundamentally a reflex phenomenon? [Internet]. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 1935; 25:13-31.
 10. Donald A. Mahler DO. Dyspnea, Mechanisms, Measurement and Management. Donald A. Mahler DO, editor. CRC Press; 2005. (2nd Edition).
 11. Rahn H, Otis AB, Chadwick LE, et al. The pressure-volume diagram of the thorax and lung [Internet]. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1946; 146: 161-78. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1946.146.2.161>
 12. Marshall R, Stone RW, Christie RV. The relationship of dyspnoea to respiratory effort in normal subjects, mitral stenosis and emphysema. *Clin Sci*. 1954;13:625-31.
 13. Fowler WS. Breaking Point of Breath-Holding [Internet]. *J Appl Physiol* 1954; 6: 539-45. <https://doi.org/10.1152/jappl.1954.6.9.539>
 14. Cournand A, Richards DW Jr, Bader RA, Bader ME, Fishman AP. The oxygen cost of breathing. *Trans Assoc Am Physicians*. 1954;67:162-73.
 15. Zakynthinos S, Roussos C. Oxygen Cost of Breathing. In: Gutierrez G, Vincent JL. (eds) *Tissue Oxygen Utilization. Update in Intensive Care and Emergency Medicine*, 1991;12. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-84169-9_14.
 16. McIlroy MB. Dyspnea and the work of breathing in diseases of the heart and lungs [Internet]. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1958; 1: 284-97. [https://doi.org/10.1016/S0033-0620\(59\)80027-X](https://doi.org/10.1016/S0033-0620(59)80027-X)
 17. Harden KA, Bartlett RG, Barnes H, Reid L, Barthakur A, Waters WP. Oxygen cost of breathing. I. *Am Rev Respir Dis*. 1962;85:387-91.
 18. Killian KJ, Jones NL. Mechanisms of exertional dyspnea. In: Killian KJ, Jones NL. *Mechanisms of exertional dyspnea*. *Clin Chest Med*, editor. *Clinical exercise Testing*. Philadelphia, Saunders; 1994. 247-57. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)01071-6](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)01071-6)
 19. American Physiological Society. *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*. Am Physiological Society 1996; 1210 p.
 20. Campbell EJ, Howell JB. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull*. 1963 Jan;19:36-40. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a070002>
 21. Bennett ED, Jayson MI, Rubenstein D, Campbell EJ. The ability of man to detect added non-elastic loads to breathing. *Clin Sci*. 1962;23:155-62.
 22. Campbell EJ, Freedman S, Smith PS, Taylor ME. The ability of man to detect added elastic loads to breathing. *Clin Sci*. 1961;20:223-31.
 23. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-40. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.ats898>
 24. Manning, Harold L., Schwartzstein, Richard M. Pathophysiology of Dyspnea. *New England Journal of Medicine* [Internet] 1995;333:1547 <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>
 25. Anzueto A, Miravittles M. Pathophysiology of dyspnea in COPD. *Postgrad Med*. 2017 Apr;129(3):366-74. <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1301190>
 26. Hanania NA, O'Donnell DE. Activity-related dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: physical and psychological consequences, unmet needs, and future directions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1127-38. <https://doi.org/10.2147/COPD.S188141>
 27. O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clin Chest Med*. 2014;35:51-69. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.09.008>
 28. Denis E, O'Donnell, Amany F, et al. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev* 2016;25:333-47 <https://doi.org/10.1183/16000617.0054-2016>
 29. Miki K, Maekura R, Miki M, et al. Exertional acidotic responses in idiopathic pulmonary fibrosis: The mechanisms of exertional dyspnea [Internet]. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2013;185:653-8. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2012.11.008>
 30. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Berton DC, Domnik NJ, Neder JA. Advances in the Evaluation of Respiratory Pathophysiology during Exercise in Chronic Lung Diseases. *Front Physiol*. 2017;8:82. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00082>
 31. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167:116-32. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.01.010>
 32. Pham K, Schaeffer M, Reid R, Abdallah S, Andersen R, Jensen D. Physiological mechanisms of increased activity-related dyspnea in obesity [Internet]. 4.1 *Clinical respiratory physiology, exercise and functional imaging*. 2015. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA2234>
 33. Jensen D, Webb KA, Wolfe LA, O'Donnell DE. Effects of human pregnancy and advancing gestation on respiratory discomfort during exercise [Internet]. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2007, 156: 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.08.004>
 34. Rantala HA, Leivo-Korpela S, Lehto JT, Lehtimäki L. Dyspnea on Exercise Is Associated with Overall Symptom Burden in Patients with Chronic Respiratory Insufficiency. *Palliat Med Rep*. 2021;2:48-53. <https://doi.org/10.1089/pmr.2020.0112>