

# Series en disnea. Parte 1. Definiciones, mecanismos y perspectiva histórica

## *Series on Dyspnea. Part 1. Definitions, Mechanisms and Historical Perspective*

De Vito, Eduardo L<sup>1,2</sup>; Arce, Santiago C<sup>1</sup>; Monteiro, Sergio G<sup>1</sup>

Recibido: 25/11/2022

Aceptado: 09/03/2023

### Correspondencia

Eduardo Luis De Vito,  
E-mail: eldevito@gmail.com

### RESUMEN

Este artículo es el primero de una serie dedicada a ese extraño fenómeno de la vida atrapado a medio camino entre lo consciente y lo inconsciente: la disnea. El artículo proporciona información sobre las definiciones a lo largo del tiempo y presenta la evolución de las ideas que hicieron a la comprensión de sus mecanismos. La relevancia de cada uno de ellos debe evaluarse en el contexto de cada situación clínica y fisiopatológica específica. La experiencia de la disnea comienza a ser vista como un *fenómeno multidimensional* que debe estar centrado en lo que percibe el paciente. Considerando la complejidad de la experiencia y su multidimensión, es posible que se desarrollen nuevas opciones terapéuticas en tiempos venideros.

**Palabras clave:** Síndrome de Dificultad Respiratoria; Disnea; Definición; Fisiología; Fisiopatología

### ABSTRACT

This article is the first in a series dedicated to that strange phenomenon of life caught halfway between the conscious and the unconscious: dyspnea. The article provides information on the definitions over time and presents the evolution of the ideas that led to understanding its mechanisms. The relevance of each of these mechanisms must be evaluated in the context of each specific clinical and pathophysiological situation. The experience of dyspnea begins to be seen as a multidimensional phenomenon that must be centred on what the patient perceives. Considering the complexity of the experience and its multidimensionality, it is possible that new therapeutic options will be developed in the future times.

**Key words:** Dyspnea; Respiratory Distress Syndrome; Definitions; Physiology; Physiopathology

## INTRODUCCIÓN

La supervivencia de nuestros ancestros requirió una actividad física extenuante. Las molestias respiratorias experimentadas durante esa actividad con seguridad generaron preocupación; pero si ocurrían en reposo, la angustia, el temor y la incertidumbre pudieron haber sido inaguantables. Al carecer de comprensión, el hombre primitivo buscó alivio con lo mejor que pudo y atribuyó sus síntomas a las fuerzas sobrenaturales. Hoy entendemos que, tanto ayer como hoy, la disnea es una experiencia primaria asociada con comportamientos destinados a contrarrestar una amenaza a la supervivencia.

Sin lugar a dudas, las molestias experimentadas en relación con el acto de la respiración es uno de los síntomas más angustiantes y atemorizantes percibidos por el ser humano,<sup>1</sup> no solo para quienes la padecen, sino también para sus cuidadores. La disnea es un síntoma que puede presentarse en muy diferentes condiciones respiratorias, cardiovasculares, así como en cáncer, anemia, trastornos de ansiedad y psicossomáticos, en el ejercicio o durante cargas respiratorias en sujetos normales.<sup>2</sup> Debe ser considerada una entidad diferente de otras variables respiratorias y sensaciones físicas, tales como taquipnea, utilización de músculos accesorios, hiperventilación o hiperpnea, y es diferente de la sensación de esfuerzo corporal y cansancio general o astenia.

La actividad física, los niveles de ansiedad, la velocidad de inicio y la experiencia pueden influir en la percepción de disnea y en su intensidad.<sup>3</sup> Su prevalencia varía de acuerdo al tipo de trastorno y al momento evolutivo. En los inicios de ciertas enfermedades, puede ser circunstancial, reversible y autolimitada, pero puede ser muy difícil de aliviar según la enfermedad progresa y, no obstante los mejores cuidados médicos, cuando su control es difícil, puede deteriorar la calidad de vida del paciente y de su entorno cercano. La disnea es un predictor independiente de mortalidad y está más relacionada con la calidad de vida que con las pruebas de función pulmonar.<sup>3,4</sup>

La posibilidad de mejorar el cuidado a los pacientes con disnea depende de nuestra capacidad para definir los mecanismos involucrados, de romper todas las barreras de comunicación entre nosotros y el paciente y de comprender que la disnea (de manera similar al dolor) tiene componentes físicos, psicológicos, sociales, culturales y espirituales.<sup>3</sup>

Con la palabra clave *dyspnea*, la base de datos PubMed®, a marzo de 2022, entrega algo más de 65 000 citas.<sup>5</sup> Se advierte un aumento del número de publicaciones desde 1963, tiempos en los que el grupo de Campbell postuló la falta de adecuación entre tensión y longitud como causa central en su generación.<sup>6,7</sup> Sus trabajos, altamente influyentes, serán analizados en la segunda parte de esta serie.

Este artículo proporciona información sobre las definiciones de disnea y sus mecanismos desde una perspectiva histórica y puntualiza las áreas de interés para investigaciones futuras. Si bien las primeras referencias sobre la disnea se remontan a Hipócrates (406-360 a. C.), la historia de la evolución de las ideas sobre sus mecanismos data de apenas unos 120 años.

## Evolución de la definición de disnea

La mayoría de las personas han experimentado dificultad respiratoria e intuitivamente conocen lo que el término significa, sin embargo, desde los tiempos de Cockcroft y Guz, resultó evidente la necesidad de una definición operativa que permitiera su cuantificación y la realización de estudios experimentales. La semántica de la falta de aire produjo confusión. Los términos *dyspnea* (*dyspnoea* en el Reino Unido), *breathlessness* y *shortness of breath* suelen ser intercambiables. La expresión falta de aire (*breathlessness*), fácilmente comprensible para los pacientes, es utilizada con frecuencia por ellos y su entorno.<sup>8</sup>

## Historia de las definiciones de disnea y sus componentes

En 1923, Jonathan Meakins la definía como conciencia de la necesidad de aumentar el esfuerzo respiratorio.<sup>9</sup> Hacia la década de 1960, Julius Comroe, en su mítico libro, utilizaba la palabra «disnea» para connotar un síntoma, una experiencia sensorial que, como el dolor, puede ser percibido y juzgado solo por el paciente.<sup>10</sup> En 1971, en el clásico libro de Bates, Macklem y Christie, los autores la definían como la conciencia de esfuerzo respiratorio.<sup>8,11</sup> En los años ochenta, Burky la definía como dificultad respiratoria patológica, a diferencia de la dificultad respiratoria que aparece en situaciones donde se podría esperar esa dificultad, como en el ejercicio.<sup>12</sup> Campbell y Guz<sup>13</sup> la definieron como una sensación común de respiración incómoda, mientras que Killian y Jones<sup>14</sup> la caracterizaron como conciencia del comando efector motor a los

músculos inspiratorios y, posteriormente, como sensación cuantitativa sin umbral del esfuerzo motor requerido de los músculos respiratorios.<sup>15</sup> Ya en los años noventa, Malher la definía como un término médico utilizado para caracterizar una sensación no específica de dificultad respiratoria.<sup>16</sup> Más recientemente, Killian la especificaba como un término que se utiliza habitualmente para representar las molestias experimentadas en asociación con el acto de la respiración.<sup>17</sup>

En general, hay acuerdo en que la incomodidad de la disnea comprende de dos componentes principales:

- una necesidad de respirar (*urge to breathe*) comúnmente referida como sed de aire (*air hunger*) y
- una sensación de esfuerzo excesivo (*inspiratory effort sensation*) asociada con la respiración.<sup>18</sup>

Aunque las sensaciones de sed de aire y de esfuerzo normalmente aumentan juntas, es posible separarlas experimentalmente. La disnea en un paciente individual puede representar una combinación de estas sensaciones y pueden explicar las diferentes cualidades (descriptores) de la disnea.

A diferencia de las sensaciones localizadas, como el tacto y la temperatura, que surgen predominantemente de la estimulación de un receptor periférico definido, la disnea es una sensación visceral vaga análoga a la sed o al hambre. Además, las distintas sensaciones no suelen ocurrir en forma aislada, la sensación de disnea puede variar tanto en el grado de discomfort como en la significancia emocional y conductual.<sup>19, 20</sup>

### ¿Disnea patológica o disnea fisiológica?

Se ha sugerido que no existe un límite preciso entre la dificultad respiratoria “patológica” de la enfermedad y la disnea “fisiológica” de sujetos normales durante el ejercicio intenso. Muchos pacientes refieren que la disnea que tienen ahora es cualitativamente similar a la que tenían cuando hacían un ejercicio intenso, con la diferencia que ahora aparece con actividad física menor o en reposo.<sup>21</sup>

Si definimos disnea como la conciencia de respiración laboriosa o como sed de aire, esto implica un proceso patológico subyacente. Es decir, la sensación debe ser experimentada en asociación con una actividad física que, basada en la experiencia del individuo, no debería producir molestias respiratorias. Sin embargo, está demostrado que

sujetos normales tienen sensaciones respiratorias displacenteras con el ejercicio que pueden limitar su rendimiento y que caracterizan como disnea.

El componente afectivo de la experiencia sensorial puede variar si la disnea tiene lugar en forma *no esperada*, pero no es tan obvio que la calidad de la sensación sea diferente. Un sonido de 200 decibeles será molesto tanto si el sujeto espera o no espera el sonido y la mayoría de nosotros refiere disnea al subir 10 pisos por una escalera aun cuando esperamos tener dificultad respiratoria.

¿Debería ignorarse esta sensación y llamarla de otra manera simplemente porque ese sujeto tiene pulmones y un sistema cardiovascular normales y, en especial, porque la dificultad es la esperada para la actividad física?<sup>22</sup> No vemos razonable el concepto de sensación *no esperada* o *inapropiada* a la actividad física: *La disnea es una experiencia primaria asociada con comportamientos destinados a contrarrestar una amenaza a la supervivencia.*

### Definición de disnea, consenso general

Los ensayos de distintas definiciones de disnea son el resultado de los avances en el conocimiento de los mecanismos y de la naturaleza multifactorial y condujo, hace unos años, a la definición de consenso propuesta por la American Thoracic Society (ATS).<sup>23</sup>

“Término usado para caracterizar una experiencia subjetiva de dificultad respiratoria que consiste en sensaciones cualitativamente diferentes que varían en intensidad. La experiencia se deriva de las interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales, y puede inducir respuestas fisiológicas y de comportamiento secundarias”.

Cabe remarcar en esta definición diversos aspectos:

- La experiencia es *subjetiva* (solo el paciente puede decir que tiene disnea).
- Es posible identificar diferente *calidad* de sensaciones (expresada en una variedad de descriptores).
- La *intensidad puede ser diferente* (y es posible evaluarla con diversas escalas).
- El estado emocional, la personalidad, la experiencia y la función cognitiva de un individuo, así como factores sociales, influyen en la experiencia y el relato de la disnea.

La última parte de la definición no suele ser muy considerada, no obstante, la sensación de disnea,

como el dolor, tiene una dimensión psicológica. Es reconocido en la práctica clínica habitual que la ansiedad y la depresión pueden aumentar la intensidad de la disnea más allá de la alteración de la función cardiorrespiratoria y pueden contribuir al grado de discapacidad asociada con la disnea.

La declaración de Consenso de la ATS del año 2012 ha propuesto que «los instrumentos o grupos de instrumentos relacionados con la disnea deben clasificarse como abordando los dominios de experiencia sensorial-perceptual, angustia (distrés) afectivo o impacto de los síntomas/enfermedad y sobrecarga».<sup>19</sup>

Las medidas sensoriales-perceptivas incluyen calificaciones de *intensidad* (medidas de disnea en tiempo real) y *calidad* sensorial. La angustia afectiva puede referirse tanto a una percepción de desagrado inmediato como a una respuesta evaluativa cognitiva o juicio sobre las posibles consecuencias de lo percibido (por ejemplo, «si esto continúa puedo morir asfixiado»). Las medidas que evalúan el impacto que tiene la disnea no evalúan directamente *what breathing feels like*.<sup>19</sup>

El Consenso de ATS fue categórico: cualquier evaluación de la disnea debe tratar de medir la *intensidad* y la *calidad* de la sensación de incomodidad respiratoria y la *respuesta emocional y conductual* a la incomodidad respiratoria.<sup>19, 24</sup> De manera que la disnea representa la suma de factores fisiopatológicos y psicológicos que en conjunto dan como resultado uno de los síntomas más frecuentes por el cual los pacientes buscan asistencia médica.

La proyección terapéutica de esta definición de la ATS reconoce y proporciona evidencia que

las estrategias para modular el síntoma disnea pueden involucrar otras dimensiones del síntoma como experiencia más allá del dominio fisiológico. Estas son las dimensiones cognitivas, sensoriales, emocionales y conductuales.

### Mecanismos de disnea. Una perspectiva histórica

Debido a que la disnea es una percepción, los estudios sobre sus mecanismos deben circunscribirse a los humanos y están limitados por la dificultad de medir una experiencia subjetiva a la actividad neuronal subyacente. No obstante, desde hace unas dos décadas, tenemos una mejor valoración de las diferencias entre la *sensación* respiratoria (la activación neural resultado de la estimulación de un receptor periférico) y la *percepción* (la reacción sensible individual ante esa sensación).

Las vías involucradas en la generación de sensaciones conscientes se muestran en la Figura 1. La secuencia superior esquematiza la vía neurofisiológica desde el estímulo hasta la impresión sensorial, mientras que la secuencia inferior permite modular la intensidad y la calidad de la percepción del síntoma y es propio de cada persona.

La mejor comprensión de los mecanismos de la disnea está íntimamente relacionada con los conocimientos en el control de la respiración. En el año 1905, el trabajo pionero de Haldane concluyó que el CO<sub>2</sub>, cuando actúa exclusivamente en el cerebro, era el estímulo quimiorreflejo dominante y que la hipoxia estimula la respiración al acidificar el cerebro. Esta fue la visión durante el primer cuarto del siglo XX, pero en 1920, dos observaciones clave indicaron que este escenario era incorrecto. En

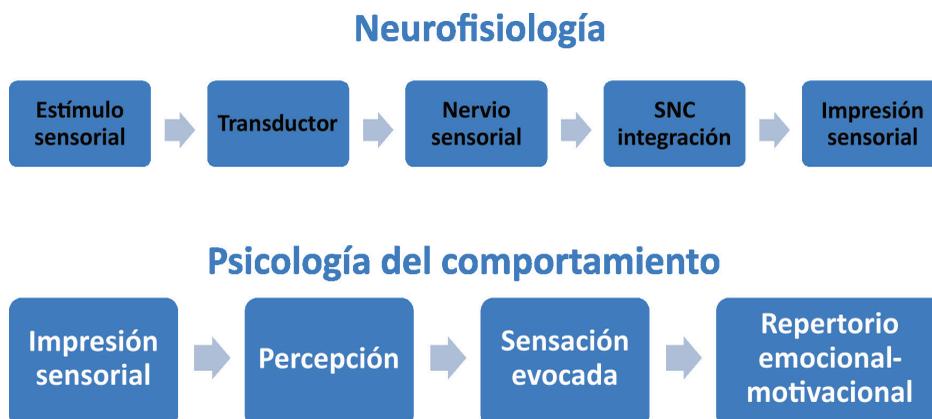


Figura 1. Unidades secuenciales utilizadas en la generación de sensaciones conscientes.

primer lugar, se encontró que el pH arterial no disminuía, sino que aumentaba durante la hipoxia, lo que indicaba que algo distinto al ion de hidrógeno estaba impulsando la respuesta ventilatoria a la hipoxia. También se pudo demostrar que, durante una suspensión voluntaria de los movimientos respiratorios, el oscilador respiratorio del tronco del encéfalo se detiene, lo que refutaba los conceptos originales de que las proyecciones corticoespinales eran la vía dominante por la cual la corteza influía en la respiración. Fue estableciéndose así la importancia de las influencias supratentoriales en los seres humanos en el control de la respiración.<sup>25, 26</sup> La interacción de los estímulos químicos y las sensaciones respiratorias fue confirmada posteriormente por Fowler y por Remmers.<sup>27, 28</sup> No obstante estos avances, recién durante la segunda mitad del siglo XX, se comprendió la relación entre el control de la ventilación y la disnea.<sup>19, 26, 29-31</sup>

La evolución de las ideas que hicieron a la comprensión de los mecanismos de generación de la disnea se muestra en la Tabla 1. Los más recientes no necesariamente descartan los previos. Debido a su complejidad, la relevancia de cada mecanismo debe evaluarse en el contexto de cada situación clínica y fisiopatológica específica. Los períodos para cada uno de los aspectos estudiados deben ser usados a efectos de orientación.

Luego de casi 120 años, a las hipótesis fisiopatológicas tradicionales, se sumaron las medidas psicométricas y los descriptores de disnea. En los últimos 30 años, se han refinado ciertos aspectos neurofisiológicos (copia eferente - descarga corolaria). Recién a finales del siglo XX, comenzó el

interés en la calidad de vida y el sufrimiento en la experiencia de la disnea.<sup>32, 33</sup> En lo que va del siglo XXI, se han comenzado a identificar áreas cerebrales que censan la disnea, un análogo moderno del homúnculo de Wilder Penfield. La experiencia de la disnea comienza a ser vista como un *fenómeno multidimensional* que debe estar centrado en lo que siente el paciente.

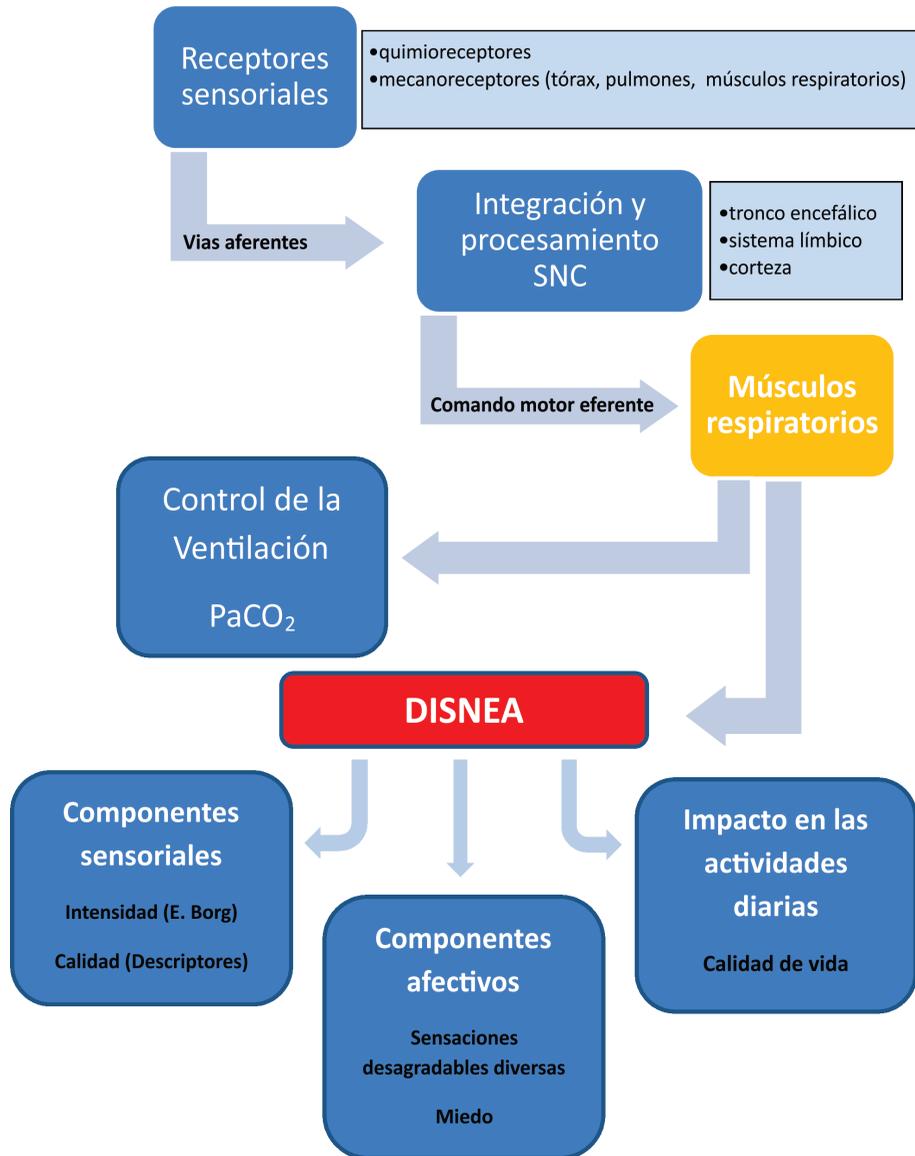
### Análisis integrado de los mecanismos de disnea

Aunque los mecanismos precisos de la disnea no son completamente entendidos, es posible construir un *modelo neurobiológico* para describir nuestra comprensión actual de la percepción de la disnea en paralelo con el control de la respiración (Figura 2). El modelo neurofisiológico simplificado describe en paralelo el control de la respiración que regula la ventilación y la percepción de la disnea. Con la activación de uno o más receptores sensoriales (quimiorreceptores, mecanorreceptores y los ubicados en los músculos respiratorios / pared torácica), los impulsos aferentes se transmiten al sistema nervioso central (SNC; tronco encefálico, sistema límbico y corteza cerebral) para la integración y procesamiento de la información. Se han propuesto caminos tanto discriminativos como afectivos. El SNC dirige un comando motor saliente a través de los nervios frénicos hacia los músculos de la respiración.

Los diversos receptores informan al SNC para integrar la información. La disnea tiene como resultado diversos componentes (sensoriales, afectivos, impacto en las actividades diarias).

**TABLA 1.** Guía de la cronología de los temas que fueron abordados a la largo del siglo XX y XXI para comprender la disnea

Período	Temas predominantemente estudiados
1868-1923	Control químico de la respiración
1931-1938	Reflejos neurales
1924-1954	Mecánica respiratoria
1954-1960	Costo de oxígeno para respirar
1962-1966	Inadecuación entre tensión y longitud
1978-2000	Descarga corolaria o copia eferente
1981-1995	Psicofísica de la disnea
1990-2010	El lenguaje de la disnea. Descriptores
1995-2005	Calidad de vida
2001-2012	Sustrato cortical para la percepción de disnea
2007-2022	Enfoque multidimensional de la disnea



**Figura 2.** Modelo neurofisiológico simplificado: Describe en paralelo el control de la respiración que regula la ventilación y la percepción de la disnea.

## CONCLUSIONES

En esta primera parte, se han analizado la evolución de las definiciones de disnea y sus mecanismos. Es indudable que los avances tecnológicos han permitido explorar mecanismos que otrora eran inaccesibles y, como en tantos otros ámbitos el siglo XX, permitió, como en ninguna otra época, hacernos preguntas y, en general, contestarlas. No deja de llamar la atención que luego de casi 90 años en el estudio de la disnea, recién a finales del

siglo XX se pensó que podía deteriorar la calidad de vida y que podía ser mensurable. En los albores del siglo XXI, la disnea comenzó a ser vista como un *fenómeno multidimensional* que debe estar centrado en lo que percibe el paciente. 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 y *calidad de vida*.

Considerando la complejidad de la experiencia de la disnea y su multidimensión, es posible que se desarrollen nuevas opciones terapéuticas en tiempos venideros. Teniendo como referencia la Tabla 1, en la segunda parte de esta serie, se desarrollarán en detalle los mecanismos de producción de disnea.

#### Puntos clave

- Sin lugar a dudas, las molestias experimentadas en relación con el acto de la respiración –disnea– es uno de los síntomas más angustiantes y atemorizantes percibidos por el ser humano y que solo el paciente puede referir.
- No debería ignorarse la disnea en sujetos con pulmones y un sistema cardiovascular normales, porque la dificultad es la esperada para la actividad física. No vemos razonables los conceptos de sensación no esperada o inapropiada ni el de disnea fisiológica.
- Entendemos que la disnea es una experiencia primaria asociada con comportamientos destinados a contrarrestar una amenaza a la supervivencia.
- Es posible identificar diferente calidad de sensaciones, la intensidad puede ser diferente y el estado emocional, la personalidad, la experiencia y la función cognitiva de un individuo, así como factores sociales influyen en la experiencia y el relato de la disnea.
- Por ello, cualquier evaluación de la disnea debe tratar de medir la intensidad y la calidad de la sensación de incomodidad respiratoria y la respuesta emocional y conductual a esa incomodidad respiratoria.
- La posibilidad de mejorar el cuidado de los pacientes con disnea depende de nuestra capacidad para definir los mecanismos involucrados, de romper todas las barreras de comunicación entre nosotros y el paciente y de comprender que la disnea (de manera similar al dolor) tiene componentes físicos, psicológicos, sociales, culturales y espirituales.
- La experiencia de la disnea comienza a ser vista como un fenómeno multidimensional que debe estar centrado en lo que percibe el paciente.

#### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Burki NK, Lee LY. Mechanisms of dyspnea. *Chest*. 2010;138:1196-201. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0534>
2. Fitting JW. Mechanisms of Dyspnea. *Current Topics in Rehabilitation*. 1991;119-23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3782-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3782-5_15)
3. Davis CL. ABC of palliative care. Breathlessness, cough, and other respiratory problems. *BMJ*. 1997;315:931-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7113.931>
4. Sarkar S, Amelung PJ. Evaluation of the dyspneic patient in the office. *Prim Care*. 2006;33:643-57. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2006.06.007>
5. PubMed.gov. NIH, U.S. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. En: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/Website> [Internet].
6. Campbell EJM, Howell JBL. The Sensation of Dyspnoea. *BMJ*. 1963;2:868. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5361.868-c>
7. Howell JBL, Campbell EJM. Breathlessness. *Nature*. 1965;206:1301-2. <https://doi.org/10.1038/2061301a0>
8. Davis CL. Palliation of breathlessness. *Cancer Treat Res*. 1999;100:59-73. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5003-7\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-5003-7_4)
9. Meakins J. A British Medical Association Lecture on the cause and treatment of dyspnoea in cardiovascular disease. *Br Med J*. 1923;1:1043-5. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.3260.1043>
10. Comroe JH, Foster RE, Dubois AB, Briscoe WA, Carlsen E. El pulmón. Fisiología clínica y pruebas funcionales pulmonares. Editorial Universitaria; 1964.
11. Bates DV, Macklem PT, Christie RV, Anthonisen NR. *Respiratory Function in Disease: An Introduction to the Integrated Study of the Lung*. WB Saunders, Philadelphia; 1971. 584 p. ( Second Edition,).
12. Burki NK. Dyspnea. *Clin Chest Med*. 1980;1:47-55. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00050-2)
13. Campbell EJM, Guz A. Breathlessness In: Hornbein TF, ed. *Regulation of breathing, part II*. New York, NY: Marcel Dekker. 1981;198: 95.
14. Killian KJ, Jones NL. The use of exercise testing and other methods in the investigation of dyspnea. *Clin Chest Med*. 1984;5:99-108. [https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(21\)00235-5](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(21)00235-5)
15. Roussos C, Macklem PT. *The Thorax*. Roussos C, Macklem PT, editors. Marcel Decker; 1986;42. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(10\)61851-6](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(10)61851-6)
16. Mahler DA, Hunter B, Lentine T, Ward J. Locomotor-respiratory coupling develops in novice female rowers with training. *Med Sci Sports Exerc*. 1991;23:1362-6. <https://doi.org/10.1249/00005768-199112000-00007>
17. Killian KJ. Nature of breathlessness and its measurement. In: Campbell M, editor. *The Campbell Symposium*. Boehringer Ingelheim (Canada) Inc; 1993:p1050-1. <https://doi.org/10.1136/thx.48.10.1050-c>
18. De Vito EL, Roncoroni AJ, Berizzo EE, Pessolano F. Effects of spontaneous and hypercapnic hyperventilation on inspiratory effort sensation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:107-10. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.1.9709098>

19. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. American Thoracic Society Committee on Dyspnea. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:435-52. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST>
20. Meek PM, Banzett R, Parsall MB, Gracely RH, Schwartzstein RM, Lansing R. Reliability and validity of the multidimensional dyspnea profile. *Chest.* 2012;141:1546-53. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1087>
21. Cockcroft A, Guz A. Breathlessness. *Postgrad Med J.* 1987;63:637-41. <https://doi.org/10.1136/pgmj.63.742.637>
22. Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, Weinberger SE. Dyspnea: a sensory experience. *Lung.* 1990;168:185-99. <https://doi.org/10.1007/BF02719692>
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. Scano G, Gigliotti F, Stendardi L, Gagliardi E. Dyspnea and emotional states in health and disease. *Respir Med.* 2013;107:649-55. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.12.018>
25. Orem J. The activity of late inspiratory cells during the behavioral inhibition of inspiration. *Brain Res.* 1988;458:224-30. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)90465-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)90465-9)
26. Remmers JE. A century of control of breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:6-11. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-649OE>
27. Fowler WS. Breaking point of breath-holding. *J Appl Physiol.* 1954;6:539-45. <https://doi.org/10.1152/jap-1954.6.9.539>
28. Remmers JE, Brooks JE 3rd, Tenney SM. Effect of controlled ventilation on the tolerable limit of hypercapnia. *Respir Physiol.* 1968;4:78-90. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(68\)90009-1](https://doi.org/10.1016/0034-5687(68)90009-1)
29. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med.* 1995;333:1547-53. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512073332307>
30. Hayen A, Herigstad M, Pattinson KT. Understanding dyspnea as a complex individual experience. *Maturitas.* 2013;76:45-50. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.06.005>
31. Stevens SS. The direct estimation of sensory magnitudes-loudness. *Am J Psychol.* 1956;69:1-25. <https://doi.org/10.2307/1418112>
32. 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>
33. Mahler DA, O'Donnell DE. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement, and Management.* CRC Press. 2014;3:256. <https://doi.org/10.1201/b16363>