

# Series en disnea. Parte 3. Mecanismos, copia eferente o descarga corolaria

*Series on Dyspnea. Part 3. Mechanisms, efferent copy or corollary discharge*

De Vito, Eduardo L.<sup>1,2</sup> 

Recibido: 26/11/2022  
Aceptado: 31/07/2023

**Correspondencia**  
Eduardo Luis De Vito,  
eldevito@gmail.com

## RESUMEN

Todas las teorías sobre los mecanismos de generación de disnea tuvieron defensores y detractores e, interesadamente, con el desarrollo de sofisticadas técnicas neurofisiológicas y de imágenes funcionales ha sido posible jerarquizar cada uno de ellos. Todas han sobrevivido al paso del tiempo y ninguna puede explicar por sí sola la disnea en todas las situaciones clínicas, lo cual habla de la naturaleza compleja y multifactorial del fenómeno. El concepto de inadecuación tensión y longitud halló en las últimas décadas un sustento con nuevas evidencias a su favor. En particular, con el hallazgo de las vías involucradas y con la aplicación de conocimientos neurofisiológicos, la teoría de la inadecuación tensión y longitud se vería refinada con la descarga corolaria o copia eferente. Esta descarga corolaria o copia eferente es un atributo básico del sistema nervioso, que se encuentra en el reino animal, desde los invertebrados a los primates y en la especie humana. Este artículo está dedicado a la historia de la copia eferente y su incorporación como hipótesis para explicar la disnea, la más aceptada en la actualidad.

**Palabras clave:** Disnea; Mecánica respiratoria; Descarga corolaria; Copia eferente

## ABSTRACT

All the theories about the mechanisms of generation of dyspnea had defenders and detractors and, interestingly, with the development of sophisticated neurophysiological techniques and functional imaging, it has been possible to rank each one of them. All have survived the passage of time and none can singularly explain dyspnea in all clinical situations, showing the complex and multifactorial nature of the phenomenon. The concept of length-tension inappropriateness has found support in recent decades with new evidence in its favor. Specially with the discovery of the pathways involved and with the application of neurophysiological knowledge, the length-tension inappropriateness theory would be refined with the corollary discharge or efferent copy. This corollary discharge or efferent copy is a basic attribute of the nervous system found in the animal kingdom, from invertebrates to primates and in the human species. This article is dedicated to the history of the efferent copy and its incorporation as a hypothesis to explain dyspnea, which is currently the most accepted one.

**Key words:** Dyspnea; Breathing Mechanics; Corollary Discharge; Efferent

## INTRODUCCIÓN

¿Por qué no podemos hacernos cosquillas a nosotros mismos? ¿Por qué un pez eléctrico no se electrocuta? ¿Por qué la tremenda vibración de las patas del grillo no lo perturba? ¿Por qué los murciélagos no confunden sus sonidos con los de otros? y, en definitiva, ¿por qué tenemos disnea? Porque existe la copia eferente (CE, *effeferent copy*), o descargas corolarias (DC, *corollary discharge*).<sup>1</sup>

Una CE o DC es un atributo básico del sistema nervioso que se encuentra en el reino animal, desde los invertebrados a los primates y en la especie humana.<sup>1</sup> Este artículo está dedicado a la historia de la CE y su incorporación como hipótesis para explicar la disnea, la más aceptada en la actualidad.

Cuando el sistema motor envía una señal a un músculo, también envía una copia interna de la señal que no sale del sistema nervioso central (SNC). Esta señal interna se llama “copia eferente” o «descarga corolaria». Esta CE o DC se compara con la entrada sensorial o referencia (*reafferent*), que proviene del músculo en movimiento. Ahora bien, si la CE/DC y la reaferecia son iguales, significa que el movimiento programado es igual al movimiento efectuado. Esto evita percepciones autoinducidas innecesarias (Figura 1).

*La orden que se envía desde una región motora del sistema nervioso central (comando motor) se copia y se envía a otras regiones del SNC antes de*

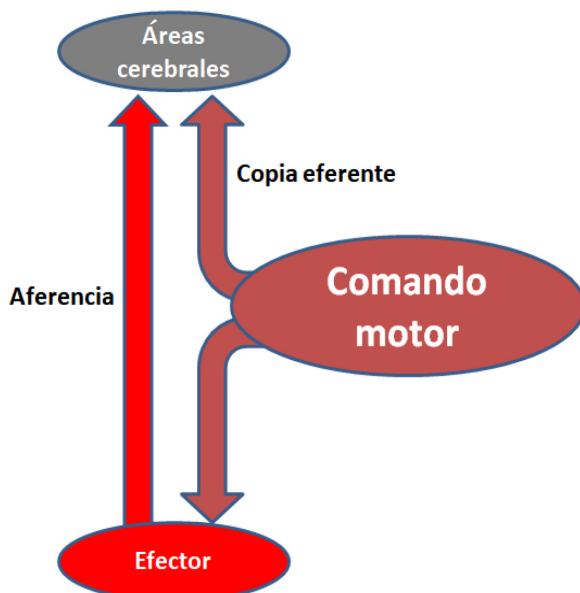


Figura 1. Esquema general básico de las copias eferentes.

*que se produzca el movimiento. Luego, el efector (por ejemplo, músculo) envía información aferente al SNC, donde ambas señales se comparan. Si ambas señales son iguales (movimiento programado = movimiento efectuado), no hay percepciones autoinducidas innecesarias.*

## HISTORIA DE LA COPIA EFERENTE

El primero en proponer la existencia de la CE fue Hermann von Helmholtz a mediados del siglo XIX: *el SNC necesitaba crear una CE desde el comando motor que controla los músculos oculares a fin de ayudar al cerebro a determinar la ubicación de un objeto con relación a la cabeza.* Él acuñó el término «psicofísica» y estableció una relación precisa y no lineal entre la magnitud de los estímulos físicos y la intensidad percibida. Helmholtz allanó el camino para desarrollar las leyes psicofísicas de Weber y de Stevens.

El concepto inicial de CE fue desestimado durante 75 años desde que, en 1920, Sir Charles Scott Sherrington (Premio Nobel Medicina 1932) criticó duramente las ideas de Von Helmholtz.<sup>2</sup> Hubo que esperar a mediados del siglo XX cuando Erich von Holst y Horst Mittelstaedt, en 1950, describieron el principio de *reaferecia* para explicar cómo un organismo es capaz de separar un estímulo sensorial *reafereente* (autogenerado) de un estímulo *exafereente* (generado externamente).<sup>3</sup> Este concepto aportó al entendimiento de los procesos interactivos entre el SNC y su periferia y fue galardonado con un total de 2973 citaciones.

Fue Roger Wolcott Sperry (Premio Nobel de Fisiología 1981) tras su investigación sobre el reflejo optocinético del nistagmus que introdujo el concepto de DC y es considerado el creador de ese término.<sup>4</sup> Su artículo fue citado 1636 veces. La CE ha sido implicada en la falta de disnea en pacientes con COVID-19,<sup>5</sup> una hipótesis que merece ser explorada con mayor detalle.

### Diferencias entre copia eferente y descarga corolaria

Mediante diferentes líneas experimentales, Von Holst y Mittelstaedt<sup>3</sup> se refirieron esencialmente al concepto “copia eferente”, mientras que su contemporáneo Sperry<sup>4</sup> acuñó el concepto “descargas corolarias”. El primer concepto implica una copia real del comando motor (la aferencia) que se dirige a los músculos. Este término parecía apropiado

para las preguntas que Von Holtz y Mittelstaedt abordaban en invertebrados y para el análisis general del procesamiento sensorial que tiene lugar en relación con la descarga motora. Sin embargo, se ha hecho evidente que la conexión entre áreas motoras y sensoriales puede producirse en varios niveles de control motor.

Mediante estudios en peces, Sperry<sup>4</sup> utilizó el segundo concepto, “descargas corolarias”, para denotar las señales motoras que se influyen en el procesamiento sensorial, pero su concepción era menos específica en cuanto a dónde debería surgir la descarga motora a las vías sensoriales. *De manera que los términos tienen diferente historia, y algunas diferencias en cuanto al nivel de complejidad, pero suelen ser tomados como intercambiables.* Para los propósitos de este artículo serán mencionados en forma indistinta.

En las décadas venideras, el concepto de “copia eferente” se ampliará notablemente. Poulet y cols. sugirieron el uso de DC como un concepto amplio para abarcar las señales neuronales que se generan en los centros motores y que no se utilizan directamente para generar la actividad motora en curso, y a menudo actúan para modular el procesamiento sensorial.<sup>6</sup>

## CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE LAS COPIAS EFERENTES O DESCARGAS COROLARIAS

¿Cómo se conecta el procesamiento sensorial en invertebrados y la disnea en humanos? ¿Qué tipo taxonómico de copia interna es la que produce disnea? Crapse y Sommer sugirieron una clasificación taxonómica funcional de las copias eferentes para todo el reino animal.<sup>1</sup> Las descargas corolarias pueden clasificarse globalmente en categorías de orden inferior y superior de acuerdo con la función y el impacto operativo de la señal.

La señalización de **orden inferior** es ubicua, ya que es necesaria para todo animal que esté equipado con sistemas sensoriales y motores. En ese ámbito, las descargas corolarias son un mecanismo discriminatorio que evita las respuestas desadaptativas y la saturación sensorial al restringir o filtrar la información. El grillo no se aturde (y así puede escuchar otros ruidos del entorno) y el pez eléctrico no se electrocuta a sí mismo.

Los monos titíes, cuando aúllan, se encuentran con el mismo problema que los grillos: en principio, los sonidos que emiten deberían afectar a su audición. Se puede observar un mecanismo de

protección en la corteza auditiva primaria del tití, donde se suprimen muchas neuronas durante las autovocalizaciones. La supresión comienza unos 200 ms antes de la vocalización y continúa durante toda su duración. Este podría ser un caso en el que la DC interconecta áreas motoras y sensoriales que ocupan ámbitos comparables de una vía sensoriomotora.<sup>1</sup>

La señalización de **orden superior** participa en dos tipos de funciones. En el lado **perceptual**, facilita la interpretación contextual de la información sensorial (*análisis*) y la construcción y mantenimiento de una representación interna de esta información (*estabilidad*). En el lado **sensorimotor**, facilita la adquisición de nuevos patrones motores (*aprendizaje*) y la ejecución de secuencias de movimiento rápido (*planificación*). Este tipo de descargas corolarias permite que estructuras cerebrales específicas lleven a cabo los ajustes apropiados en *anticipación* de la entrada sensorial. Cada murciélago solo escucha su sonido y no el de otros, y les permite construir una representación cohesiva del mundo. *Hasta el momento, las DC de orden superior se han identificado solo en vertebrados.*

No hay un solo tipo de DC, sino que existen numerosos subtipos que corresponden tanto a los niveles anatómicos de la fuente como del objetivo y de las utilidades funcionales.<sup>1</sup> Como se puede observar, esta taxonomía ilustra el importante punto de que, aunque la concepción original de DC de Sperry<sup>4</sup> concuerda con el flujo general de información de los sistemas motores a los sistemas sensoriales en todo el reino animal, parece ser inapropiadamente simple usar un solo concepto para describir la señal.

## IDENTIFICACIÓN DE LAS VÍAS DE DESCARGA COROLARIA

Las neuronas que median en estas señales han sido difíciles de identificar. La primera evidencia fue una sola interneurona multisegmental de DC responsable de la inhibición presináptica y postsináptica de las neuronas auditivas en el canto de los grillos (*Gryllus bimaculatus*).<sup>6</sup> Unas estructuras similares se hallaron en el renacuajo, el cangrejo de río y la babosa marina *Aplysia*. Los estudios en estas especies hacen a la comprensión clásica de las DC: proyectan y se dirigen a regiones involucradas en el procesamiento de información reaficiente.

Pero el procesamiento sensorial es altamente dinámico, que tiene en cuenta el estado de comportamiento del animal. De manera que el análisis de las vías sensoriales en preparaciones bajo anestesia o en reposo podría no proporcionar una imagen completa del procesamiento sensorial. Quizás, en términos evolutivos, la DC primero moduló la actividad real y, luego, en cerebros más complejos, también se dirigió a las regiones involucradas en la integración sensorial-motora o la planificación motriz.<sup>7</sup>

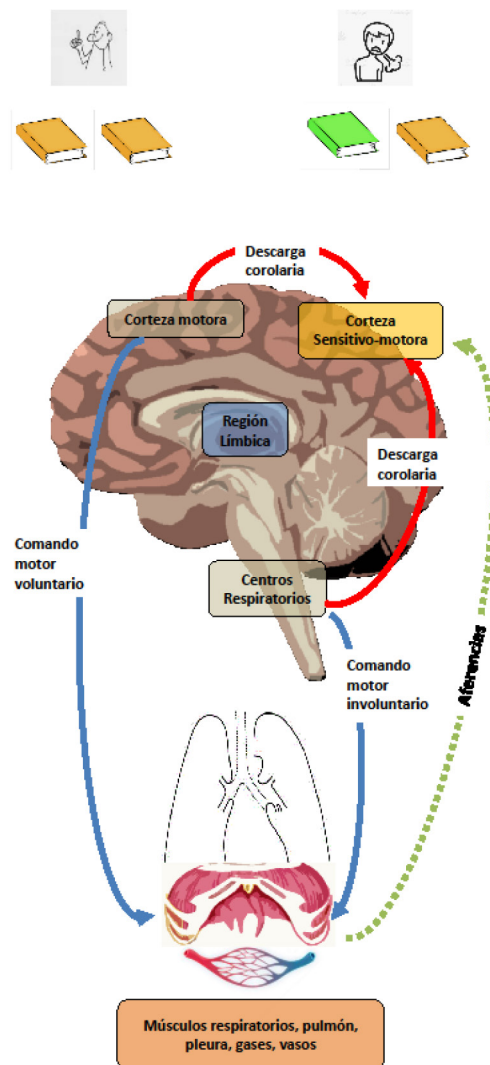
Nuestros músculos son sensibles y esto incluye a los músculos respiratorios. En otras palabras, recibimos señales sensoriales de músculos que llegan a la conciencia y nos dicen lo que sucede en esos músculos de la misma manera que las señales sensoriales de la piel nos dicen lo que sucede allí. *Los estudios en animales demostraron que una copia del impulso motor respiratorio se transmite al mesencéfalo y al tálamo.*<sup>1-8</sup>

## DISNEA Y DESCARGA COROLARIA

Fue en 1978 con un artículo que mereció más de 1000 citas en el que McClosky y cols. propusieron que *las señales corolarias o CE provenientes de los centros respiratorios del tronco pueden transmitirse a los centros cerebrales superiores y dar lugar a un conocimiento consciente del comando del motor de salida; esto puede jugar un papel importante en la formación de la sensación de disnea.*<sup>11</sup>

El concepto de DC es el más ampliamente aceptado para explicar el origen de la sensación de esfuerzo inspiratorio y la disnea.<sup>12-14</sup> El esquema propuesto para el sistema respiratorio es esencialmente el mismo que el descrito en la Figura 1. A diferencia de los receptores para el dolor, las aferencias que se proyectan a los centros cerebrales superiores para cotejar con la CE son diversas.<sup>15</sup> Además, el sistema respiratorio tiene un comando motor automático (troncoencefálico) y voluntario (corteza motora). Estas DC de diferentes fuentes muy probablemente dan lugar a diferentes sensaciones.<sup>15</sup> De manera que, en nuestra opinión, la disnea no es meramente una copia en papel carbónico del dolor.

Las DC en el aparato respiratorio con su doble inervación involuntaria y voluntaria se observan en la Figura 2. Durante la respiración involuntaria los centros respiratorios envían una CE a la corteza sensorial mientras que, durante esfuerzos respiratorios voluntarios, es la corteza motora la que envía



**Figura 2.** Descargas corolarias en el aparato respiratorio con su doble inervación involuntaria y voluntaria.

la copia. A su vez, los músculos respiratorios envían aferencias a la corteza sensorial. Cuando existe una correspondencia adecuada entre el comando motor y la información aferente entrante de los receptores sensoriales, no debe haber sensación de disnea (Figura 2). Por el contrario, cuando no hay coincidencia, el desacoplamiento neuromecánico resultante contribuye a la génesis de la disnea. *Este intercambio entre el comando motor y la corteza sensorial es el mecanismo actualmente más aceptado por el cual se toma conciencia del esfuerzo de la respiración.*

Si ambas copias (eferente y reaferente) son equivalentes (igual color), no hay disnea; si las copias difieren (diferente color), la disnea tiene lugar.

### ¿Por qué nuestra respiración no es habitualmente autopercibida?

La corteza sensorial también recibe aferencias de eventos que se producen en el tórax y en los músculos respiratorios y procesa la información.<sup>14</sup> Cuando recibe la CE, la corteza sensorial se adapta en consecuencia para minimizar, eliminar o compensar las consecuencias sensoriales del movimiento. Debido a esta estrategia general, respirar en condiciones normales es un proceso inconsciente<sup>1</sup> (y dentro de ciertos límites de ventilación).

### ¿Cuál es la relación entre la inadecuada tensión-longitud de Campbell y la copia eferente?

En realidad, una disociación entre el comando motor y la respuesta mecánica del sistema respiratorio recuerda la teoría de la “inadecuación de la longitud-tensión” de Campbell y Howell en la década de 1960.<sup>15</sup> La teoría se ha generalizado para incluir no solo la información que surge en los músculos respiratorios, sino la que emana de los receptores a lo largo de todo el sistema respiratorio y ha recibido diversos términos.<sup>15-19</sup>

- Disociación neuromecánica.
- Disociación eferente-reaferente.
- Inadecuación tensión-longitud.
- Disociación neuroventilatoria.
- Discordancia (*mismatch*) aferente.
- Desacople neuromecánico.
- Disociación neuromuscular.

### ¿Qué condiciones respiratorias pueden tener disociación entre la información eferente y aferente y producir disnea?

Además de los hallazgos neurofisiológicos mencionados, diversos datos experimentales y observaciones clínicas son consistentes con el concepto de inadecuación eferente-aferente.<sup>20-25</sup>

Tanto en pacientes como en sujetos sanos, la supresión temporal de la ventilación durante el habla o la comida causa una falta de coincidencia entre el comando motor respiratorio y el movimiento esperado.

Cuando los sujetos normales respiran CO<sub>2</sub>, su ventilación aumenta y la mayoría experimenta disnea. Sin embargo, si se reduce la ventilación, pero el CO<sub>2</sub> se mantiene constante, los sujetos informan un aumento marcado en la intensidad de la falta de aire, a pesar de que el impulso químico para respirar no ha cambiado.

Cuando los sujetos normales se ven obligados a respirar a un flujo inspiratorio diferente del que han elegido como el más cómodo, experimentan una sensación de sed de aire.

Puede producirse un fenómeno análogo en pacientes que reciben ventilación mecánica y desadaptación al respirador.

Todo esto sugiere que, bajo un conjunto dado de condiciones, el cerebro «espera» un cierto patrón de ventilación y retroalimentación aferente asociada y que las desviaciones de este patrón causan o intensifican la sensación de disnea.

### ¿Existe alguna relación entre la descarga corolaria y falta de disnea en pacientes con COVID-19?

La enfermedad por COVID-19 es sorprendente e intrigante en diversos aspectos. Una de sus características relevantes es que es posible reconocer la falta de disnea en la mayoría de los casos. Si los mecanismos fisiopatológicos del desarrollo de la disnea todavía no se comprenden bien, no debería sorprendernos por nuestro conocimiento limitado de los mecanismos de la disnea en la enfermedad COVID-19.<sup>5</sup> En algunas series, los sujetos intubados y ventilados presentaron taquipnea y taquicardia.<sup>26-28</sup> En un estudio retrospectivo, la disnea y la opresión torácica fue mucho más común en pacientes fallecidos.<sup>29</sup> La disnea fue uno de los predictores asociados de enfermedad grave y muerte.<sup>30</sup> Para comprender la ausencia de disnea en COVID-19, el foco principal está en los fenotipos que muestran hipoxia grave y una distensibilidad del sistema respiratorio casi normal. En el distrés respiratorio por neumonía por COVID-19, el sistema respiratorio (distensibilidad transpulmonar y *driving pressure*) se informó seudonormal.<sup>31, 32</sup> Desde la perspectiva de la fisiopatología, que no excluye el efecto neurotóxico directo del virus y una respuesta sistémica en el contexto infeccioso, sino más bien lo engloba, la falta de disnea en la enfermedad por COVID-19 puede explicarse por una *adecuación* en la corteza sensorial del cerebro de las dos señales procedentes del comando del motor y la periferia vía DC.<sup>5</sup>

### CONCLUSIONES Y PROYECCIONES TERAPÉUTICAS

Todos los animales, desde el humilde nematodo hasta el primate cognitivamente avanzado, requieren el tipo de señalización que permite las DC, que

protegen de percepciones autoinducidas innecesarias. Todavía estamos en una etapa embrionaria de investigación de las DC en el reino animal. No obstante, el *intercambio entre el comando motor y la corteza sensorial es el mecanismo actualmente más aceptado por el cual se toma conciencia del esfuerzo de la respiración*. Las vías neuronales han sido identificadas. En realidad, una disociación entre el comando motor y la respuesta mecánica del sistema respiratorio recuerda la teoría de la «inadecuación de la longitud-tensión» de Campbell y Howell en la década de 1960. El objetivo futuro será descubrir cómo las DC influyen en la percepción. Los experimentos hasta ahora han demostrado que la inactivación de las vías de DC puede alterar el comportamiento, y los cambios perceptuales subrepticios pueden justificar estos cambios de comportamiento. Estos conocimientos pueden ser muy relevante para el alivio de la disnea refractaria.

## PUNTOS CLAVE

- Datos clínicos, experimentales, neurofisiológicos y las observaciones clínicas avalan el concepto de falta de adecuación tensión-longitud, disociación neuromecánica o disociación eferente reaficiente (CE/DC) como núcleo central en la génesis de la disnea.
- El concepto central es que, bajo un conjunto dado de condiciones, el cerebro «espera» un cierto patrón de ventilación y retroalimentación aferente asociada; las desviaciones de este patrón causan o intensifican la sensación de disnea.
- Es necesario profundizar el rol de la DC en la falta de disnea en la enfermedad por COVID-19 así como en otras condiciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Crapse TB, Sommer MA. Corollary discharge across the animal kingdom. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:587-600. <https://doi.org/10.1038/nrn2457>
2. Efference copy [Internet]. Available from: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Efference\\_copy&oldid=841428446](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Efference_copy&oldid=841428446).
3. Von Holst E, Mittelstaedt H. Das Refferenzprinzip: Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Sci Nat* 1950;37:464-76. <https://doi.org/10.1007/BF00622503>
4. Sperry RW. Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual inversion. *J Comp Physiol Psychol* 1950;43:482-9. <https://doi.org/10.1037/h0055479>
5. De Vito EL. Possible Role of Corollary Discharge in Lack of Dyspnea in Patients With COVID-19 Disease [Internet]. *Front Physiol* 2021;12. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.719166>
6. Poulet JF, Hedwig B. The cellular basis of a corollary discharge. *Science*. 2006;311: 518-22. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1120847>.
7. Poulet JF, Hedwig B. New insights into corollary discharges mediated by identified neural pathways. *Trends Neurosci* 2007;30:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.11.005>
8. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG. Respiratory-associated rhythmic firing of midbrain neurones in cats: relation to level of respiratory drive [Internet]. *The Journal of Physiology* 1991;437:305-25. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1991.sp018597>
9. Chen Z, Eldridge FL, Wagner PG. Respiratory-associated thalamic activity is related to level of respiratory drive [Internet]. *Respiration Physiology* 1992; 90:99-113. [http://dx.doi.org/10.1016/0034-5687\(92\)90137-1](http://dx.doi.org/10.1016/0034-5687(92)90137-1)
10. Matthews PBC. Where Does Sherrington's "Muscular Sense" Originate? Muscles, Joints, Corollary Discharges? [Internet]. *Annual Review of Neuroscience* 1982; 5: 189-218. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.05.030182.001201>
11. McCloskey DI. Kinesthetic sensibility. *Physiol Rev* 1978;58:763-820. <https://doi.org/10.1152/physrev.1978.58.4.763>
12. Spengler CM, Banzett RB, Systrom DM, Shannon DC, Shea SA. Respiratory sensations during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity. *Respir Physiol* 1998;114:65-74. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(98\)00073-5](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(98)00073-5)
13. Booth S, Dudgeon D. *Dyspnoea in Advanced Disease: A Guide to Clinical Management*. Oxford University Press; 2006. 271 p. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198530039.001.0001>
14. Fukushi I, Pokorski M, Okada Y. Mechanisms underlying the sensation of dyspnea. *Respir Investig* 2021;59:66-80. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.10.007>
15. Campbell EJ, Howell JB. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963;19:36-40. <https://doi.org/10.1093/oxford-journals.bmb.a070002>
16. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. 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>
17. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1351-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/148.5.1351>
18. Banzett RB, Lansing RW, Brown R, Topulos GP, Yager D, Steele SM, et al. "Air hunger" from increased PCO<sub>2</sub> persists after complete neuromuscular block in humans. *Respir Physiol* 1990;81:1-17. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(90\)90065-7](https://doi.org/10.1016/0034-5687(90)90065-7)
19. Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. *Br J Anaesth* 2011;106: 463-74. <https://doi.org/10.1093/bja/aer040>
20. Manning HL, Molinary EJ, Leiter JC. Effect of inspiratory flow rate on respiratory sensation and pattern of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 751-7. [https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.3\\_Pt\\_1.751](https://doi.org/10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.751)

21. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of Dyspnea [Internet]. *N Engl J Med* 1995;333:1547-53. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199512073332307>
22. Chonan T, Mulholland MB, Cherniack NS, Altose MD. Effects of voluntary constraining of thoracic displacement during hypercapnia. *J Appl Physiol* 1987;63:1822-8. <https://doi.org/10.1152/jappl.1987.63.5.1822>
23. Schwartzstein RM, Simon PM, Weiss JW, Fencel V, Weinberger SE. Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1231-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.5.1231>
24. Manning HL, Shea SA, Schwartzstein RM, Lansing RW, Brown R, Banzett RB. Reduced tidal volume increases "air hunger" at fixed PCO<sub>2</sub> in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1992;90:19-30. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(92\)90131-F](https://doi.org/10.1016/0034-5687(92)90131-F)
25. Schwartzstein RM, Manning HL, Woodrow Weiss J, Weinberger SE. Dyspnea: A sensory experience [Internet]. *Lung* 1990; 168: 185-99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02719692>
26. Al-Omari A, Alhuqbani WN, Zaidi ARZ, et al. Clinical characteristics of non-intensive care unit COVID-19 patients in Saudi Arabia: A descriptive cross-sectional study. *J Infect Public Health* 2020; 13: 1639-44. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.003>
27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
28. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552-5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
29. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
30. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill [Internet]* 2020;25(48). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.48.2000895>
31. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 2020;382:2012-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
32. Viola L, Russo E, Benni M, et al. Lung mechanics in type L CoVID-19 pneumonia: a pseudo-normal ARDS. *Transl Med Commun* 2020;5:27. <https://doi.org/10.1186/s41231-020-00076-9>