

UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 173 número 34 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 18 ABR. 1989

El Jefe del Negociado de Tesis,

*Pereira Vega*

TD  
P/62



TESIS DOCTORAL

"PERCEPCION DE LA DISNEA,

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA MISMA"



Antonio Pereira Vega

*[Handwritten signature]*



**Servicio Andaluz de Salud**

GERENCIA PROVINCIAL

**HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"**

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

**JUNTA DE ANDALUCIA**

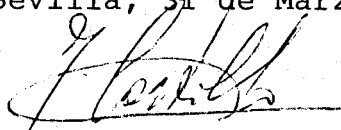
*Consejería de Salud*

JOSE CASTILLO GOMEZ, Doctor en Medicina  
Jefe del Servicio de NEUMOLOGIA, en fun-  
ciones, del Hospital Universitario "Vir-  
gen del Rocio", Prof.Asociado del Depar-  
tamento de MEDICINA de la Universidad -  
de Sevilla

C E R T I F I C A:

Que el trabajo de investigación que lle-  
va por título: "PERCEPCION DE LA DISNEA,  
FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA MISMA", ha  
sido realizado bajo mi dirección por el  
Licenciado D. ANTONIO PEREIRA VEGA, y  
que reúne las condiciones para ser lei-  
da y defendida publicamente como Tesis -  
Doctoral.

Sevilla, 31 de Marzo de 1.989

  
José Castillo Gómez



**Servicio Andaluz de Salud**

GERENCIA PROVINCIAL

**HOSPITAL UNIVERSITARIO "VIRGEN DEL ROCIO"**

Avenida Manuel Siurot, s/n.

41013 - SEVILLA

**JUNTA DE ANDALUCIA**

*Consejería de Salud*

JOSE VILLAR ORTIZ, Prof. Titular del Departamento de MEDICINA de la Universidad de Sevilla,

C E R T I F I C A:

Que el trabajo de investigación que lleva por título: "PERCEPCION DE LA DISNEA, FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA MISMA", efectuado por el Licenciado, D. ANTONIO PEREIRA - VEGA, bajo la dirección del DR. CASTILLO - GOMEZ, y que reúne las condiciones para ser leída y defendida publicamente como Tesis Doctoral.

Sevilla, 31 de Marzo, 198

José Villar Ortiz

A mi esposa, sin cuya ayuda y apoyo constantes hubiera sido imposible la realización de esta tesis.

A mis padres, hermanas y amigos.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr Castillo Gómez por haberme iniciado en el apasionante campo de la fisiología respiratoria y haber dirigido el presente estudio con paciencia y apoyo constantes.

A mis profesores, compañeros y amigos, y a todo el personal de la Sección de Fisiopatología Respiratoria del Hospital Universitario "Virgen del Rocio".

TITULO

"PERCEPCION DE LA DISNEA,FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA MISMA"

AUTOR

Antonio Pereira Vega

DIRECTOR

Dr.D.José Castillo Gómez

TUTOR

Dr.D.José Villar Ortiz

## INDICE

**Introducción:**

- Concepto de disnea.
- Etiología y mecanismos de la disnea.
- Medida de la disnea
- Valoración de factores que podrían modificar la sensación de disnea.
- Características específicas de la sensación de disnea en pacientes con EPOC y asmáticos.

**Hipótesis de trabajo.**

**Material y métodos.**

**Resultados.**

**Discusión.**

**Conclusiones.**

**Resumen.**

**Bibliografía.**

INDICEpagA.- INTRODUCCION

- \* Concepto de disnea ..... B-9
- \* Mecanismos y etiología de la disnea..... 10-38
  - Control de la ventilación
  - Estudios al aplicar diversos estímulos
    - Estímulos químicos
      - Hipercapnia/Hipoxia
        - intervenciones anatómicas
        - respiración única
        - retención de la respiración
          - intervenciones anatómicas
          - ventilación artificial
    - Cargas añadidas
      - intervenciones anatómicas
      - bloqueo vagal
      - sección de la médula espinal (aferencias)
      - otras
        - músculos respiratorios y receptores musculares
        - teoría "Longitud-Tensión inapropiadas"
        - ventilación pasiva
  - Ejercicio





paq

- Factores relacionados con la sensación de disnea
  - Tensión fuerza muscular
  - Incremento de la ventilación
  - Contracción diafragmática
  - Trabajo respiratorio
  - Consumo de O<sub>2</sub>
  - Fatiga muscular
  - Disnea-esfuerzo muscular
- Teorías sobre el síntoma disnea
- Etiología de la disnea
- \* Medida de la disnea ..... 39-56
  - Medidas indirectas
    - Tolerancia al ejercicio
      - Test de los doce minutos andando
      - Otras
  - Medidas directas
    - Umbral detección
      - método de frecuencia
      - método de los límites
      - método de los estímulos constantes
    - Magnitud de la disnea
      - Escalas de magnitud "cerradas"
        - Escala Visual Analógica
        - Escala de Borg
        - Otras
      - Escalas de magnitud "abiertas"
        - Estimación de la magnitud
        - Ley de Stevens

paq

* Factores que pueden modificar la sensación de disnea.....	57-64
- Variabilidad individual	
- Patrón de respiración	
- Volumen pulmonar incrementado	
- Postura	
- Edad	
- Factores psicológicos	
* Características específicas de la sensación de disnea en la EPOC y el asma.....	65-88
- Fuerza muscular en la EPOC	
Fatiga muscular	
Índice tensión-tiempo	
- Estudios comparativos entre EPOC y asma	
Ejercicio	
Hipercapnia	
Cargas añadidas	
 B.- <u>HIPOTESIS DE TRABAJO</u> y <u>OBJETIVO DEL ESTUDIO</u> .....	 89-91
C.- <u>MATERIAL Y METODO</u> .....	92-98
- Sujetos	
- Estudio basal	
- Metodica	
- Estudio estadístico	

	<u>pag</u>
<b>D.- <u>RESULTADOS</u> .....</b>	<b>99-124</b>
- Valores basales	
- Estudio de resistencias	
- Forma de ventilar	
Tiempos respiratorios	
Volúmenes y flujos	
- Estudio de la contracción muscular	
* Tablas y figuras	
<b>E.- <u>DISCUSION</u> .....</b>	<b>125-136</b>
<b>F.- <u>CONCLUSIONES</u> .....</b>	<b>137-139</b>
<b>G.- <u>RESUMEN</u> .....</b>	<b>140-141</b>
<b>H.- <u>BIBLIOGRAFIA</u> .....</b>	<b>142-164</b>

## INTRODUCCION

## CONCEPTO DE DISNEA

La disnea es una sensación que casi todos hemos experimentado y que comprendemos instintivamente, pero el intento de una DEFINICION formal tiene su origen en la década de los 50:

Comroe en 1955<sup>2</sup> la considerò un sintoma, una experiencia sensorial (parecida al dolor) que podía ser percibida y juzgada sólo por el paciente y la definiò como una "respiración difícil y penosa, aunque no dolorosa en el sentido usual de la palabra". Dicho autor insistía en el aspecto subjetivo de la disnea, ya que al no conocerse la relación entre los factores causantes de dicho sintoma y una reserva específica ventilatoria, no se podía valorar la disminución en la referida reserva con respecto a las personas normales, cuando se comparan al mismo nivel de actividad.

Posteriormente, Adams y cols<sup>1</sup>, al pedir a los sujetos que explicaran el recuerdo de la disnea durante los experimentos, llegaron a la conclusión de que la disnea es "la experiencia común de una necesidad incòmoda para respirar".

En 1985 (Congreso de SEPAR en Barcelona<sup>46</sup>) se definió como "la percepción de una respiración dificultosa o penosa". Dicha percepción se origina en las porciones más vegetativas del SNC y es modulada por las vías vagales periféricas y centrales. En personas normales, al variar el patrón respiratorio tanto en amplitud como en frecuencia, la respiración se hace consciente, aunque no tiene por qué ser desagradable, sin embargo, para poder hablar de disnea es necesario que la respiración se haga consciente y a la vez desagradable.

Otros autores han aportado originales definiciones basándose en aspectos fisiopatológicos: así Altose y Murray<sup>3</sup> la consideran como una "expresión subjetiva de la percepción de la intensidad del estímulo que surge durante o en asociación con el acto de respirar", reseñando que la sensación surge a través de una serie de pasos (activación de los receptores sensoriales, transmisión de las señales sensoriales al "centro respiratorio", procesamiento de las señales por los centros respiratorios superiores y vías eferentes hacia los músculos respiratorios).

En suma podemos decir que la disnea es la percepción de una sensación respiratoria (que incluye aspectos sensoriales y componentes afectivos<sup>43</sup> y cognitivos) dificultosa o laboriosa; un síntoma que por sí mismo es causa importante de sufrimiento e incapacidad funcional.

## MECANISMOS Y ETIOLOGIA DE LA DISNEA

Los MECANISMOS Y LA ETIOLOGIA de la disnea son los aspectos más controvertidos.

En el control de la ventilación se interviene: una vía aferente (diversos receptores y vías neuronales desde estos receptores al "centro respiratorio"); el controvertido concepto de centro respiratorio y una vía eferente (desde el centro respiratorio hasta los músculos). Ver figura 1.

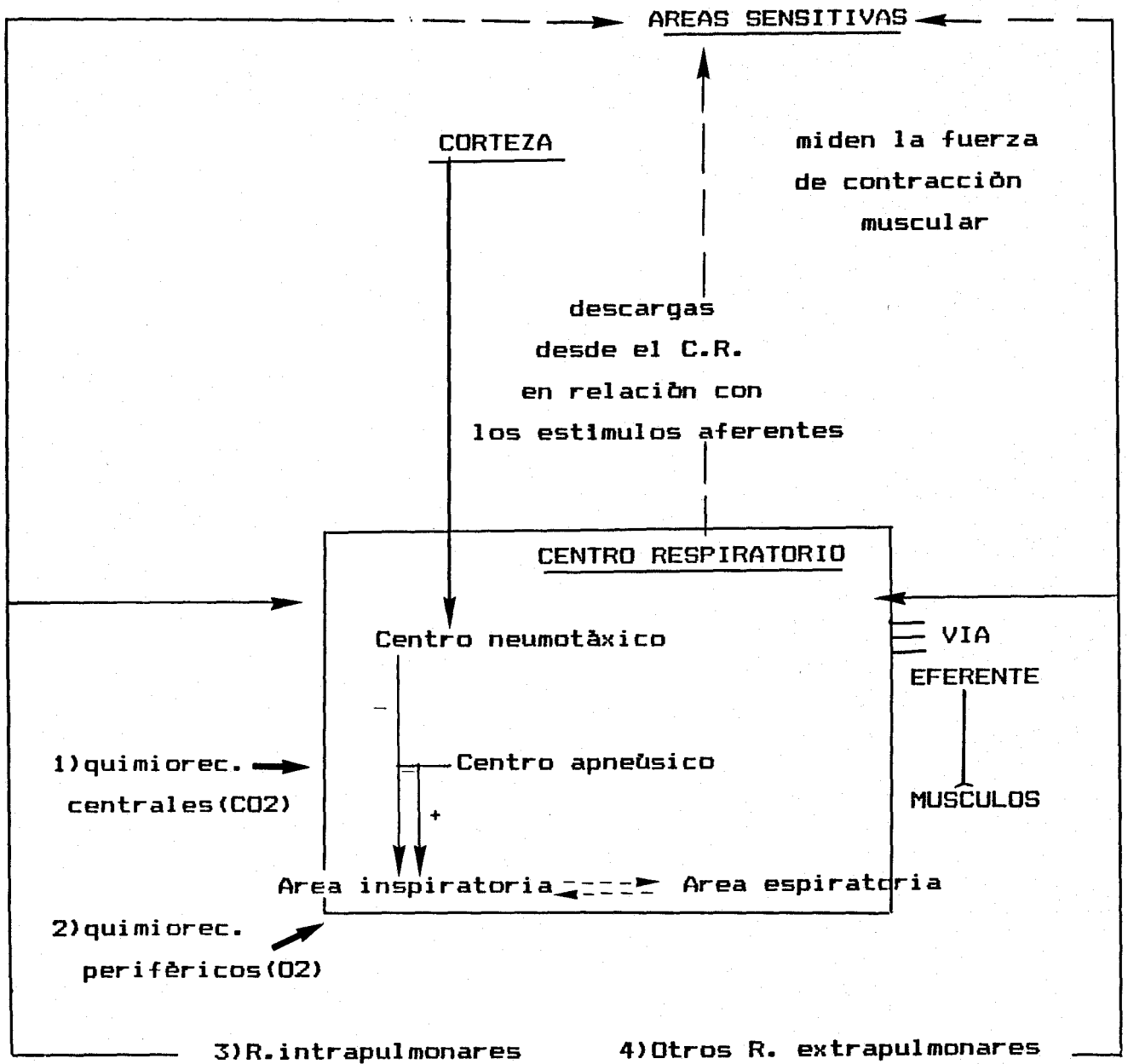
En el estudio de la sensación de disnea, los cambios neuronales que siguen a esta sensación y el intento de localizar los impulsos cuya percepción la originan, ha sido objeto de múltiples estudios.

Ya Comroe en 1956 <sup>2</sup> estudiando los mecanismos neurofisiológicos de la disnea planteaba las siguientes cuestiones:

¿Cuáles son y dónde están los receptores sensoriales que inician los impulsos aferentes que conducen a la disnea?

Como resultado de esta pregunta, Comroe planteó tres posibilidades diferentes. Por una parte, los responsables del origen de los impulsos aferentes podrían ser los mecanoreceptores ó los quimiorreceptores del proceso normal de la respiración; otra posibilidad sería que éstos estuvieran localizados en los tejidos que rodean a la vía aérea, alveolo, circulación pulmonar, parénquima pulmonar, pleura,

**Figura 1**





huesos, ligamentos, caja toràctica ò en los mùsculos de la respiraciòn: por ùltimo, tambièn planteò la posibilidad de que fueran los receptores de tacto, cambios de temperatura, presiòn-tensiòn, longitud, distensiòn, volumen o posiciòn.

¿ La transmisiòn de los impulsos aferentes se realiza a travès del vago, nervios simpàticos o nervios somàticos?. ¿La intensidad de estos impulsos ò los cambios en el patròn de los mismos (disminuciòn de unos, aumento de otros o asincronia de varios) pueden ocasionar la disnea?

Ante estas preguntas, Comroe planteò una serie de caminos para intentar responderlas: correlacionar el grado de disnea con paràmetros "medibles" (cambios en la capacidad vital, capacidad màxima respiratoria, Pa O<sub>2</sub> y Pa CO<sub>2</sub>, volumen corriente, grado de colapso pulmonar o consumo de O<sub>2</sub>); estudiar los factores mecànicos de la respiraciòn (trabajo respiratorio, compliance pulmonar y toràctica, resistencia de tejidos no elàsticos y de las vias aereas en los pacientes con disnea) y las bases neurològicas de la disnea mediante interrupciòn del "camino" nervioso (bloqueos, pacientes con simpatectomia toràctica, operaciones en el SNC para mitigar el dolor, enfermos con paràlisis motoras o sensitivas afectando al torax, anestesia de la via aerea por aerosoles, anestias espinales...); y estudiar los potenciales de acciòn de los mùsculos respiratorios.

Estas preguntas y planteamientos iniciales de Comroe sirvieron posteriormente a muchos autores para intentar dilucidar el "oscuro campo" del mecanismo de la disnea.

Las técnicas psicofísicas de estimación de magnitud ante diversos estímulos químicos (hipoxia o hipercapnia) o mecánicos (cargas resistivas o elásticas) han contribuido esencialmente en su estudio.

Respecto a los estímulos químicos, el más estudiado ha sido la hipercapnia.

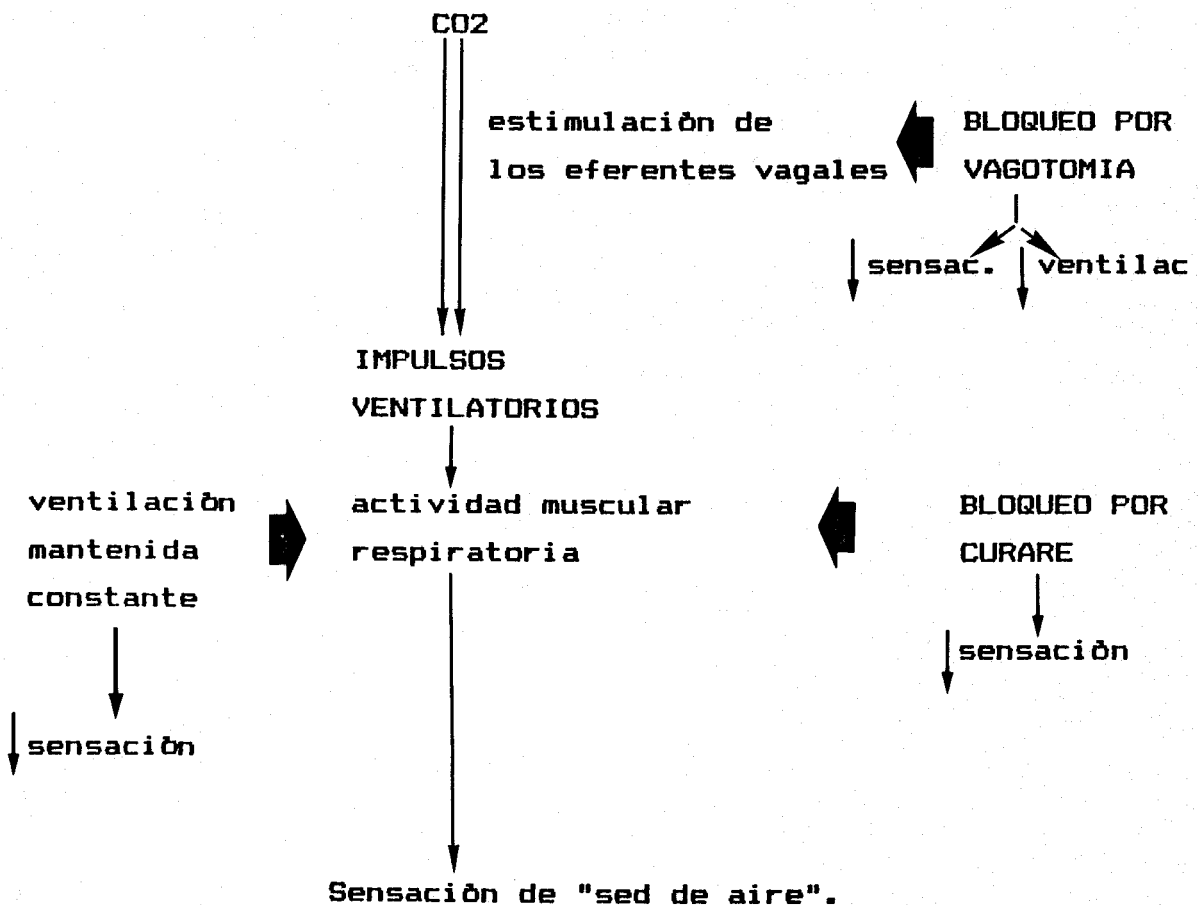
Desde los estudios de Read <sup>01</sup>, en que los sujetos reinspiraban de una bolsa que contenía 6 litros de CO<sub>2</sub> 5% y O<sub>2</sub> 95%, en los que el CO<sub>2</sub> en la bolsa y en el organismo aumentaba (mientras que el O<sub>2</sub> permanecía elevado), se sabe que el aumento de CO<sub>2</sub> ocasiona hiperventilación y sensación de "falta de aire".

El incremento inicial de la ventilación era resultado principalmente de la elevación del volumen circulante, pero más tarde se acompañaba por un aumento en la frecuencia<sup>02</sup>.

Los mecanismos que podrían mediar en la sensación de "sed de aire" durante la hipercapnia han sido investigados en diversos estudios (en presencia de enfermedad o diversas intervenciones), según puede apreciarse en el siguiente esquema:

<b>Intervención/Enfermedad</b>	<b>Sensación Respiratoria</b>	<b>Respuesta Ventilatoria</b>
<b>Bloqueo vagal bilateral</b>	<b>No detectada</b>	<b>Reducida espec. la frecuencia</b>
<b>"En el hombre en reposo se afecta poco el patrón respiratorio".</b>		
<b>Bloqueo pared torácica</b>	<b>Detectada</b>	<b>No afectada</b>
<b>Ventilación fija postpoliomiel.</b>	<b>Detectada? Que sensación?</b>	<b>No disponible</b>
<b>Bloqueo frénico</b>	<b>Detectada</b>	<b>Relación V/CO2 desplazada hacia la izquierda</b>
<b>Parálisis con<sup>o</sup> D-tubocurarina seguida por detención respiratoria a P CO2 de 70 mmHg</b>	<b>No detectada</b>	<b>No disponible</b>
<b>Secciones C3 traqueotomía</b>		
<b>1) Respiración espontánea con músculos accesorios</b>	<b>Detectada</b>	<b>No disponible</b>
<b>2) Ventilación artificial</b>	<b>No detectada</b>	

Aunque hay algunas discordancias, parece que el nervio vago tiene un papel importante en la producción de la sensación de "falta de aire" durante la hipercapnia; despues de la vagotomia el cambio ventilatorio es menor (aumenta menos la frecuencia). Sin embargo, parece que la actividad espontánea de los músculos respiratorios sería el mecanismo principal para que se experimentase la sensación de "falta de aire", ya que, en pacientes a los que se les administrò curare(no tiene porquè modificar la actividad vagal) y en aquellos ventilados artificialmente, dicha sensación estaba disminuida.



El esquema muestra como puede aparecer "falta de aliento" durante la hipercapnia. El bloqueo por vagotomía o curare de las aferencias vagales y la anulación del incremento de la actividad de los músculos respiratorios, reducen dicha sensación.

Previamente hemos visto que los estímulos químicos (hipercapnia o hipoxia) pueden ocasionar la sensación de "falta de aire"; sin embargo, existen opiniones contradictorias respecto a la afirmación de que la disnea se deba a la percepción intuitiva de estos estímulos químicos.

Por una parte, Paterson<sup>39</sup> al emplear la hipercapnia como estímulo y Adams<sup>40</sup> al producir una hipoxia repentina en sujetos normales con ejercicio; refieren que tras la implantación o supresión del estímulo químico, se produce ó suprime la sensación de disnea antes que el aumento o descenso de la ventilación, sugiriendo que la disnea se debe a la percepción intuitiva de los estímulos químicos. Sin embargo, esta afirmación fuè posteriormente rebatida por el propio Adams<sup>28</sup>, Cockcrof<sup>41</sup> y Swinburn<sup>42</sup>, ya que, estos autores encontraron que tras la implantación o supresión de los estímulos químicos, se producía o disminuía la disnea según lo esperado por la variación de la ventilación y estos hechos se producían de forma simultánea. Por otra parte, una única respiración<sup>44</sup> (con O<sub>2</sub> disminuido o CO<sub>2</sub> aumentado) después de una apnea, alivia la sensación displacentera sin alterar la composición del gas alveolar sugiriendo que factores relacionados con el desplazamiento torácico y/o la tensión de los músculos respiratorios juegan un papel más importante en la sensación de disnea.



La *retención de la respiración*, aunque es claramente distinta de la disnea y no hay evidencia de que intervengan mecanismos semejantes en ambas sensaciones, ha sido ampliamente estudiada, intentando correlacionar el mecanismo de la apnea con la sensación de dificultad respiratoria (disnea), debido a que es fácilmente estudiable en sanos y enfermos y se puede obtener una información semiobjetiva determinando el tiempo de retención.

La medición de la actividad eléctrica del diafragma con electrodos esofágicos, demostrò 2 fases durante la retención de la respiración: en la primera fase estaba inhibida la actividad del nervio frénico, pero se seguía de una fase de descargas frénicas y contracción diafragmática que era contrarrestada hasta el punto llmite por el cierre voluntario de las vias aereas. Para un individuo, la aparición de la actividad frénica ocurría a niveles reproductibles de PCO<sub>2</sub>.

Como sabemos, la duración de la retención respiratoria se afecta por el volumen pulmonar y las tensiones iniciales arteriales gaseosas <sup>eo</sup>, y los efectos de diferentes procedimientos o lesiones neurológicas sobre la duración y sensación de detección de la respiración se resumen en el esquema siguiente (pag 36), en el que se aprecia, que tanto la provocación de la sensación normal, como la limitación de la detección de la respiración, dependen de la presencia de los nervios vagos y de un nervio frénico intacto:

<u>Intervención/ lesión</u>	<u>Retención de la respiración</u>		<u>Conclusiones respecto a participación en la retención</u>
	<u>Duración</u>	<u>Sensación</u>	
Bloqueo de la pared torácica	No cambio	No cambio	Músculos intercostales: No Aferentes simpáticos: No
Sección C1	No cambio	No cambio	Músculos intercostales: No
Bloqueo frénico	Aumento	Disminución	Diafragma: Si
Sección C3	Aumento	Disminución	Músculos accesorios: No
Curare	Aumento	Disminución	Contracción diafragma: Si
Bloqueo vagal	Aumento	Disminución	Aferentes vaginales: Si

Los efectos de las intervenciones o lesiones neurológicas sobre la duración y sensación de retención de la respiración. "La sensación no parece ser resultado de la actividad vagal, pues es bloqueada por curare, sino de la información sensorial desde el diafragma consecuente al incremento de la actividad frénica".

En los estudios de Castele y Altose <sup>40</sup> en sujetos normales ventilados artificialmente con presión positiva, a los que daban a respirar concentraciones de CO<sub>2</sub> crecientes, se apreció un aumento del nivel del impulso respiratorio (que aumentaba la tensión muscular) antes de que se llegara a la PaCO<sub>2</sub> de 42 (momento en el que notaban la "necesidad de respirar"). Estos autores concluyen, que los cambios en los gases arteriales no son la causa directa de la apreciación de la disnea, sino que éstos producirían un incremento en la actividad eferente y/o de la tensión muscular respiratoria y éstos últimos serían los que producirían los cambios en la sensación respiratoria.

En 1960 se comenzó a utilizar el umbral de detección de pequeñas cargas añadidas para el estudio de la disnea, el origen de su información (paredes del torax, pulmón) y el camino de las aferencias al SNC <sup>16,17</sup>. Las *cargas resistivas* son aplicadas externamente durante la inspiración o la espiración mediante un tubo estrecho o discos Porex y alteran las condiciones de presión en el tracto respiratorio superior e inferior y las *cargas elásticas* se aplican respirando en campanas cerradas que ocasionan una reducción de la distensibilidad durante la inspiración.

Los mecanismos y vías anatómicas para la detección de las sobrecargas han sido estudiados por muchos investigadores, pero la situación es compleja y todavía no ha sido dilucidada completamente.

En sujetos sanos, se han explorado las contribuciones de las vías respiratorias altas y bajas <sup>53</sup>, la pared



toràcica <sup>47,88</sup> y del diafragma con anestesia local y espinal, restricci3n toràcica y ventilaci3n pasiva. En pacientes, han arrojado mäs luz los efectos de las lesiones neurol3gicas, particularmente la secci3n de la m3dula cervical.

M3ltiples autores han estudiado *el papel del vago* en la sensaci3n de disnea, analizando el umbral de detecci3n (JND) de pequeñas cargas aņadidas: Guz<sup>48</sup> en 1966 determinando el JND de resistencias aņadidas antes y despu3s del bloqueo vagal, concluy3 que el vago no era esencial para la detecci3n de la carga (aunque en presencia de obstrucci3n de la via aerea estos datos fueron menos claros); en los estudios de Eisele<sup>49</sup> y Zechman<sup>50</sup> el umbral de detecci3n fu3 normal en pacientes con anestesia espinal 3 secci3n completa del cord3n cervical, concluyendo que la pared del torax y sus seņales aferentes tampoco eran esenciales para la detecci3n de la carga; Di Marco y cols<sup>74</sup> al analizar pacientes cuadripl3gicos refieren que la sensaci3n de "dificultad respiratoria" es normal en ellos.

Por el contrario, otros autores han aportado datos sugerentes de la importancia del vago en la sensaci3n de disnea: Axen y Hass<sup>75</sup> indicaron en sus estudios que los cuadripl3gicos (tenian anulada la via aferente desde los receptores) tenian alterada la percepci3n de fuerza respiratoria-disnea y Altose<sup>81</sup> en 1984 al realizar un estudio en cuadripl3gicos y normales, aplicandoles unas cargas elàsticas y resistivas con la posterior recogida de la de la escala de magnitud de la fuerza muscular respiratoria, apreci3 diferencias en la sensaci3n de la carga entre ambos

grupos (diferencias en los exponentes de la ley de Stevens  $\psi = K \times \Delta^p$ ) mientras les aplicaba cargas sucesivas (cargas submáximas), pero no apreció diferencias al aplicar las cargas máximas (contra la vía aérea ocluida) en las que los músculos respiratorios cambian proporcionalmente con las órdenes motoras (contracción casi isométrica). De esta forma, concluyó que las señales aferentes son importantes formando la intensidad de la sensación durante la carga ventilatoria submaximal (información continua del estado de longitud-tensión muscular); y por otra parte las señales eferentes pueden ser empleadas para indicar la sensación de fuerza muscular respiratoria cuando la vía aferente está anulada o en la carga máxima.

En resumen, podemos decir que "inicialmente no se le daba importancia al vago, posteriormente se le dió gran importancia y hoy, según indicó Killian<sup>47</sup> en el Congreso internacional de Sevilla 1987, se le da cierta importancia".

La exclusión de la *vía aérea superior* por la aplicación de resistencias en la traquea (con traqueotomía<sup>42</sup>) o anestesiando la vía aérea<sup>43</sup>, no mostró cambios en la detección de las cargas, sugiriendo que los receptores de la vía aérea superior no informaban de dicha detección. La exclusión de la vía aérea superior también se basaba en que los pacientes con EPOC tenían una reducción de la sensibilidad de detección de una carga<sup>44</sup> y en estos pacientes no habría que esperar una alteración de la vía aérea superior.

Las señales aferentes de los *mecanoreceptores de la vía aérea y del pulmón* influyen de una forma importante sobre el nivel y el patrón de la respiración, pero no parece que el mecanismo vagal influya directamente en la producción de disnea.

Wright y Branscombs <sup>66</sup>, basándose en que una inspiración profunda produce una sensación de falta de aire ("hambre de aire"), propusieron que cuando la expansión del pulmón estaba limitada, los impulsos aferentes de los receptores de estiramiento pulmonares a través del vago, serían inadecuados para neutralizar la actividad eferente de las neuronas respiratorias medulares y se ocasionaría la disnea; sin embargo, no hay evidencia de que la información aferente a través del vago sea directamente percibida, la inhalación de anestésicos en aerosol <sup>66</sup> (produciendo anestesia tóptica de la vía aérea y del pulmón) no altera la sensación de disnea, y el bloqueo vagal por la inyección de anestésico local <sup>66</sup> en la base del cerebro no parece aminorar la sensación respiratoria. (Otros autores aportan datos contradictorios).

La importancia de los *músculos respiratorios y receptores musculares* (órganos tendinosos y espinas musculares) como fuentes de información sensorial, ha sido un tema ampliamente investigado; en 1963 Campbell y Howell <sup>67</sup> postulan la teoría de la "Longitud-Tensión inapropiadas".

La información de la longitud o del volumen procedería de aferentes musculares <sup>70</sup>, mientras que la información de la tensión procedería del mando o esfuerzo motor.

Esta teoría propone que una carga respiratoria añadida es sentida a través de cambios en la relación entre la TENSION desarrollada por los músculos respiratorios y los cambios en su LONGITUD; una sobrecarga mecánica sobre un músculo supondría un acortamiento en su longitud y un aumento de su tensión produciendo una señal aferente.

La respiración sería "poco rentable" cuando la ventilación obtenida sea inferior a la esperada por la tensión que han generado los músculos respiratorios, y la disnea surgirá cuando haya una disparidad entre la demanda de respiración y el esfuerzo requerido para satisfacerla.

Sus ideas están basadas en las respuestas de sujetos normales a la imposición de una carga resistiva o elástica a la respiración, lo cual se esquematiza en la figura 2:

En la referida figura, podemos observar que inicialmente, la respuesta es relajada y regular y no hay sensación de disnea, ya que el esfuerzo y con ello la tensión para la respiración, es adecuada al volumen circulante respiratorio.

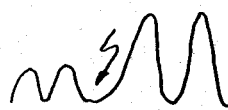
Cuando se impone una resistencia, se causa una reducción transitoria del volumen circulante; esto origina la estimulación de los husos musculares de los músculos

FIGURA 2

Resistencia

Ligero ejercicio

Pauta  
respiratoria



Distensión  
del músculo  
respiratorio



Tensión del  
músculo  
respiratorio



Distensión/  
Tensión



Sensación



respiratorios, conduciendo a un aumento en la descarga de las neuronas motoras respiratorias y en consecuencia a un aumento de la tensión. Por este medio, el volumen circulante se mantiene, pero a expensas de una mayor tensión muscular. Para dichos autores, la desproporción distensión/tensión, sería la responsable de la sensación que detecta la resistencia añadida.

El ejercicio ligero que produce la duplicación de la ventilación respecto al estado de reposo, usualmente no induce disnea.

La duplicación de la ventilación necesita el aumento de la distensión, pero esto se consigue con un aumento proporcional de la tensión. Por lo tanto, a valores bajos de ventilación, el índice distensión/tensión no cambia significativamente y no se percibe disnea.

El ejercicio más intenso requiere proporcionalmente mayor tensión debido a las propiedades mecánicas del pulmón, y esto se asociará a una modificación de la proporción distensión/tensión y se percibirá disnea.

Generalmente, la disnea se asocia con un mayor impedimento para la respiración o con un aumento de la incitación respiratoria. En las enfermedades asociadas a un aumento de la ventilación, será necesario un aumento más pequeño de la misma para alcanzar la desproporción entre longitud/tensión.

La crítica a esta teoría sería que la sensación de

disnea quizá no sea idéntica a la sensación que aparece al aplicar cargas añadidas.

Estudios <sup>66</sup> sobre la detección de una carga resistiva durante la respiración activa, seguida por una ventilación pasiva, usando un respirador, mostraron que la contracción activa de los músculos respiratorios es requerida para la detección de la carga.

Los estudios de Plum <sup>72</sup> y Campbell <sup>73</sup> también sugieren esta hipótesis, al indicar que tras la parálisis respiratoria completa por poliomielitis <sup>72</sup> o después de un bloqueo neuromuscular completo, no se experimentaba disnea. (Sin embargo, otros autores informan de una disnea experimentada por un paciente con parálisis de los músculos respiratorios, ventilando a un régimen constante durante la inhalación <sup>37</sup> de CO<sub>2</sub> y que sujetos con un respirador pueden experimentar disnea <sup>6</sup>).

Durante muchos años se ha considerado que la estimación de la magnitud de la *Tensión-Fuerza muscular* es comparable a la estimación de la disnea, (usando la presión en la vía aérea como índice de la tensión muscular respiratoria) y según esto, los receptores musculares deberían considerarse una gran fuente de información aferente<sup>67,60,61,75</sup>. Sin embargo, el considerar la percepción de esta información aferente como la causa de la disnea no explicaría los hallazgos encontrados en los músculos debilitados, paralizados, fatigados o bloqueados parcialmente con curare<sup>42,67</sup> (otros autores observan disminución de la disnea y aumento del tiempo de apnea después de la

curarización <sup>73</sup>) en los que se observa una adecuada, incluso mayor, sensación de disnea que en músculos normales ante una carga mecánica similar, ni tampoco explicaría la variabilidad en el grado de disnea encontrado para, aparentemente iguales niveles de fuerza producida.

Estos hallazgos (los músculos debilitados, fatigados... producen menor tensión y menor ventilación), junto a la diferente sensación de disnea experimentada en sujetos que realizan una hiperventilación voluntaria<sup>20</sup> y aquellos que tienen igual nivel de ventilación producida por incremento de CO<sub>2</sub> y teniendo en cuenta que en pacientes la respiración de Kussmaul no se acompaña necesariamente de la sensación de disnea, sugieren que la disnea no es la percepción de un incremento de la ventilación.

El bloqueo parcial del nervio frénico, el bloqueo parcial neuromuscular y la sección medular C3, no modifican la detección de las sobrecargas resistivas, lo cual contradice el papel exclusivo del diafragma.

Otros mecanismos relacionados con los músculos respiratorios serían el trabajo respiratorio, el consumo de oxígeno por los músculos respiratorios y la fatiga.

McIlroy (1954) planteó la posibilidad de que un aumento del *trabajo respiratorio* fuera la causa de la disnea tras la observación <sup>74</sup> de que los pacientes con enfisema o estenosis mitral tenían un mayor trabajo respiratorio, aunque en estudios posteriores <sup>75</sup> se rechazaron estos hallazgos



respecto al enfisema. Sin embargo, cuando los sujetos sanos y los pacientes con enfisema o estenosis mitral hacen ejercicio hasta que la falta de aliento los fuerza a detenerse, el trabajo respiratorio es considerablemente menor en los pacientes <sup>76</sup>.

Una hipótesis alternativa es que la disnea sea inducida en un valor crítico de la presión transpulmonar. Esto se comprobó en sujetos normales que hacían ejercicio en presencia o ausencia de resistencias respiratorias. En los límites de ejercicio aparecían valores similares de la presión transpulmonar, aún más, estos valores correspondían a los del enfisema y estenosis mitral con ejercicio máximo tolerable <sup>76</sup>.

Midiendo el cambio en el *consumo de oxígeno* asociado al cambio ventilatorio, por la captación total de oxígeno en reposo y durante valores ventilatorios aumentados, puede medirse el consumo de oxígeno por los músculos respiratorios. (Sin embargo, esto no es del todo cierto, ya que, se mide el consumo de O<sub>2</sub> total y no exclusivamente el de los músculos respiratorios). En pacientes con enfisema era mayor el coste en O<sub>2</sub> de la respiración y la eficacia era menor que en sujetos normales <sup>79</sup>; sin embargo, cuando se compararon un grupo de enfermos disneicos, los valores para la captación total de O<sub>2</sub> no diferían significativamente con los normales <sup>76</sup>.

Mediante estudios de la *fatiga muscular* <sup>77,78</sup> examinando la relación entre la fuerza máxima generada por los músculos respiratorios y la frecuencia de la estimulación

nerviosa, antes y después de sobrecarga respiratoria o máxima ventilación voluntaria, se propuso la fatiga de los músculos respiratorios como mecanismo de la disnea.

Aunque hay autores <sup>67</sup> que le dan gran importancia a esta hipótesis (sobre todo en EPOC y otros pacientes con alteraciones mecánicas pulmonares), la observación de que los sujetos estudiados por J. Moxham no declararan disnea durante la fatiga muscular respiratoria, desacredita en parte esta hipótesis.

Milic Emili considera que la fatiga no está relacionada con la presión transdiafragmática (es constante), sino que se debe al aumento de las eferencias neurales.

Ultimamente, aunque se considera a las señales eferentes (como veremos posteriormente) las fuentes principales de la percepción de la disnea, muchos autores<sup>1,3,4,57,64</sup>, consideran que una señal periférica de la tensión muscular es también necesaria para interpretar los órdenes motoras (feed-back).

Una interpretación razonable de estos datos es que las cargas son percibidas en puntos distintos y el bloqueo de uno cualquiera de ellos no suprime la detección. (Sin embargo, Campbell defiende la idea de longitud/tensión inadecuada para la detección de las sobrecargas). La información de la distensión o el volumen, procedería de aferentes musculares, mientras que la información sobre la tensión, procedería del mando o esfuerzo motor.

En los últimos años se viene dando gran importancia a la INTEGRACION en el SNC de las señales aferentes y a las

señales EFERENTES que surgen del SNC hacia los músculos respiratorios, considerándolos como fuente principal de la percepción de la disnea. (Estas órdenes se dirigen a diversos músculos: diafragma, esternocleidomastoideo..., siendo para algunos autores como Milic-Emili, más importantes las señales dirigidas al esternomastoideo que las dirigidas al diafragma).

Las señales motoras eferentes se pueden "medir" por la PO1 y por el estudio electromiográfico del diafragma <sup>70</sup>. (Sin embargo, hoy no hay todavía un índice exacto para medir la actividad central).

Desde el inicio de la década de los 80, diversos autores investigan la diferencia en la apreciación por los sujetos, de *esfuerzo* y *tensión* <sup>63, 67, 68</sup>. Altose, Cherniak <sup>64</sup>, Killiam y Campbell <sup>69, 60</sup> comienzan a valorar la importancia del *esfuerzo muscular* (relacionado con el impulso motor) en la percepción de la disnea a pesar de seguir dándole importancia a la fuerza muscular desarrollada por los músculos respiratorios y su duración.

En algunos estudios psicofísicos se ha intentado diferenciar entre *esfuerzo* y *tensión* <sup>61, 70, 77</sup>.

Killian y cols en 1984 <sup>61</sup> al aplicar cargas elásticas (aumentan la FRC y el volumen pulmonar) a diversos sujetos y valorando por técnicas psicofísicas el *esfuerzo*, *disnea* y *tensión-fuerza muscular*, aprecian que el *esfuerzo* y la *disnea* aumentan con la presión inspiratoria y con el volumen pulmonar; sin embargo, la *tensión-fuerza muscular* aumenta con la presión inspiratoria y no con el aumento del volumen

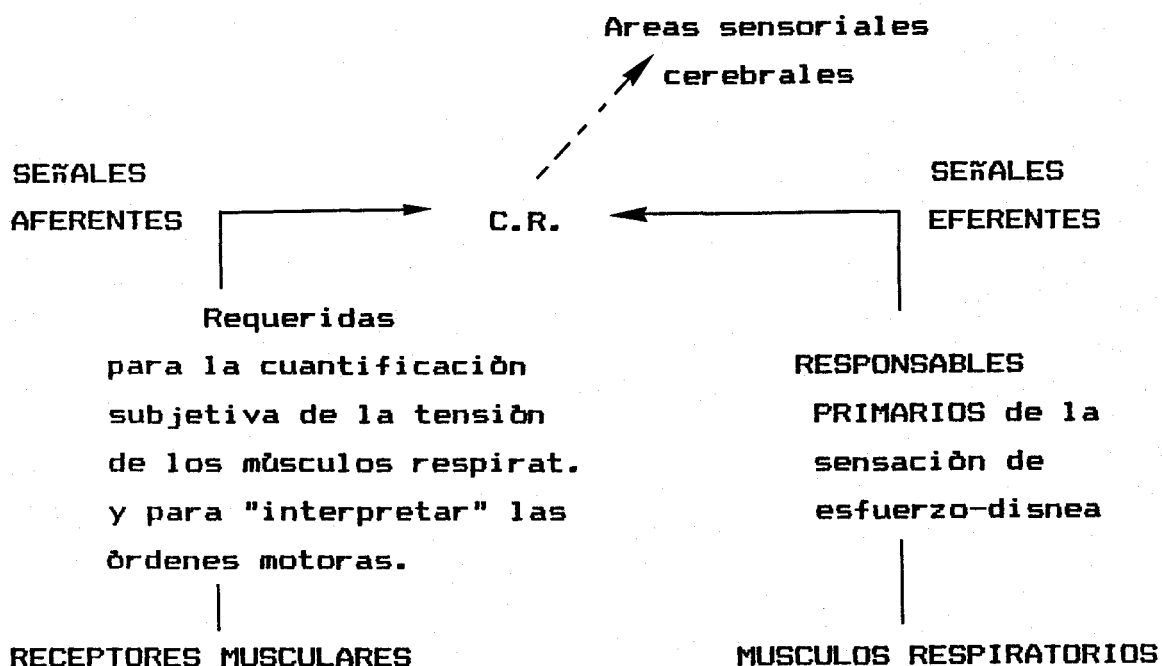
pulmonar, induciéndoles a sugerir que la disnea se relaciona mejor con el esfuerzo (dependiente de las órdenes motoras) que con la fuerza-tensión muscular (dependiente de las señales periféricas). La sensación de esfuerzo se acentúa siempre que hay un incremento de las órdenes motoras para la contracción muscular, como en caso de la fatiga, debilidad...<sup>65,66,67,68</sup>.

Estudios posteriores <sup>1,3,6</sup>, ratifican la relación entre disnea y esfuerzo muscular; indican que la condición del músculo, su capacidad, debilidad o fatiga, las relaciones longitud-tensión, fuerza-velocidad, la frecuencia del impulso y la duración del ciclo ( $T_i/T_{tot}$ ), influyen la magnitud perceptual de las cargas añadidas (estos factores explicarían el 70% de la intensidad de la disnea<sup>36</sup>) y hacen hincapié en la importancia del impulso motor (órdenes motoras) en la cuantificación de la disnea. La equivalencia de la disnea con el esfuerzo muscular supera la crítica de la mayor disnea experimentada por sujetos con los músculos debilitados ante cargas similares y la variación en el grado de disnea para aparentemente iguales niveles de fuerza producida (un levantador de pesos entrenado necesita menos esfuerzo para levantar un peso que un individuo no entrenado, y un individuo con los músculos debilitados o fatigados requiere más esfuerzo para levantar una carga que uno normal).

En todas las circunstancias en que se percibe la sensación de disnea<sup>6</sup>, el esfuerzo muscular está incrementado y la percepción de este esfuerzo parece explicar cuantitativamente la intensidad de la disnea.

Como RESUMEN diremos que los últimos estudios sobre la percepción de la disnea la relacionan con la percepción consciente de las órdenes eferentes-motoras que surgen del centro respiratorio (hacia los músculos respiratorios), mediante colaterales desde dicho "centro" hacia las AREAS SENSORIALES cerebrales, aunque muchos autores coinciden en que una señal periférica de la tensión muscular (relación presión-flujo) es también necesaria para interpretar estas órdenes motoras.

Este mecanismo sería similar al propuesto en la sensación kinestésica para la sensación de fuerza muscular (en el músculo periférico no se diferencian claramente el esfuerzo y la tensión); ya que, ésta sensación surge del SNC o de las órdenes motoras "e", pero una señal periférica de la tensión muscular es necesaria para interpretar dichas órdenes "e".

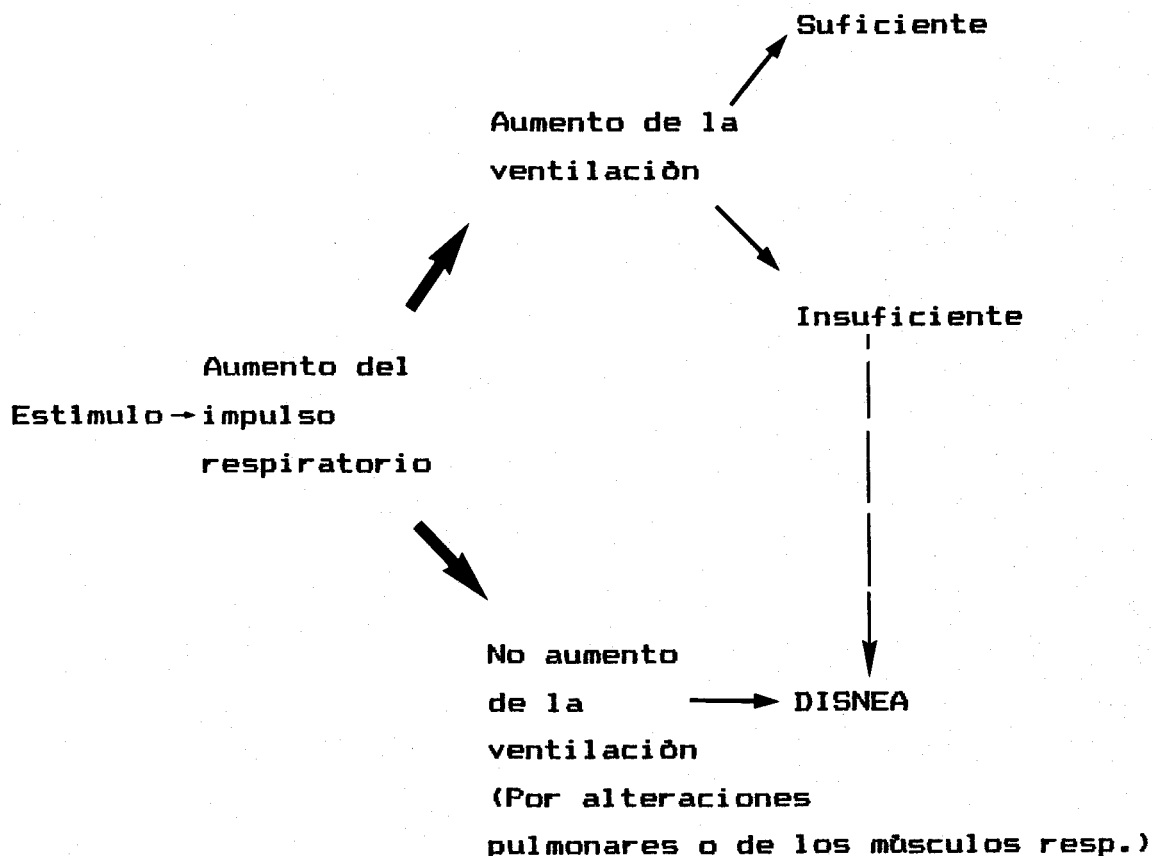


Diversas teorías se han propuesto para explicar el síntoma disnea: Comroe en 1956 <sup>2,4</sup> (en similitud con el dolor de la angina pectoris) sugería que cuando el trabajo de los músculos respiratorios era mayor que el flujo de sangre oxigenada a través de los mismos aparecía la sensación de disnea; cuando la oferta (flujo de O<sub>2</sub>) era menor que la demanda (esfuerzo) se producirían unas sustancias químicas que excitarían los nervios sensoriales y producirían dicha sensación. Basándose en estos datos, Comroe explicaba la disnea asociada con condiciones cardiopulmonares, en las que la compliance torácica y pulmonar estaba reducida o la resistencia del tejido de la vía aérea o ambas estaban incrementadas, y la disnea producida por la hiperventilación, ejercicio o anemia, dándole importancia a la fuerza muscular y al consumo extra de O<sub>2</sub> causado por el esfuerzo respiratorio.

La teoría de Campbell de longitud-tensión inapropiada, fue explicada previamente.

Entre otras teorías, está la de Crofton <sup>1</sup>, emitida en 1986 en la que sugiere que un estímulo (químico o mecánico) ocasionaría siempre un aumento del impulso respiratorio, produciendo o no un aumento de la ventilación; cuando esta ventilación sea suficiente contra el estímulo no se producirá disnea, pero sí aparecerá cuando esta ventilación sea insuficiente. (Ver esquema siguiente)





Un aumento de las resistencias en la vía aérea, una disminución de la elasticidad pulmonar, un aumento del trabajo respiratorio o la combinación de todos estos factores, ocasionarían disnea por una desproporción entre los estímulos respiratorios y la incapacidad para responder a ellos (al estar dificultada la respiración). Algunos autores han sugerido que mecanismos propioceptivos presentes en los músculos respiratorios y en la caja torácica harían consciente la desproporción existente entre el esfuerzo muscular y el grado de ventilación producida.

Otros autores <sup>44,70</sup>, sugieren que la sensación de disnea, surge dentro del SN o junto con las órdenes motoras (via eferente) y que puede ser fruto directo de la sensación de inervación o secundaria a la variación en la estimulación de los mecanoreceptores (alteraciones en la longitud-tensión o velocidad de acortamiento de los músculos producido por los impulsos eferentes).

Ultimamente, en estudios de pacientes con EPOC <sup>47</sup>, está adquiriendo importancia la fatiga muscular respiratoria como factor desencadenante de la disnea y el esfuerzo muscular.

Todavía hay mucho camino por recorrer en el estudio del mecanismo de la disnea y en la explicación de todas las circunstancias en las que se puede experimentar esta sensación, además no debemos olvidar que la percepción de la disnea se puede modificar por varios factores como el contexto, experiencias anteriores y factores psicológicos<sup>43, 100, 111</sup> que pueden explicar las evidentes diferencias en la percepción de la disnea entre sujetos con iguales alteraciones respiratorias (sujetos a los que se les realiza una obstrucción aguda de la vía aérea, refieren diferente disnea si realizan la obstrucción por sí mismos o sin saberlo previamente..)



## ETIOLOGIA DE LA DISNEA

La disnea está asociada a enfermedades en las que existe un aumento de la estimulación respiratoria, un obstáculo o impedimento aumentado con la respiración o una disminución de la fuerza muscular.

En el siguiente esquema se muestran las entidades que pueden provocar la sensación de disnea y los mecanismos causantes de dicha sensación.

### Condiciones (causas)

### Mecanismo

#### ENFERMEDADES PULMONARES

<p>-Obstructivas (de las vías superiores o inferiores, agudas o crónicas).</p> <p>-Restrictivas.</p> <p>-TEP (entidad cardiopulmonar en la que teóricamente no habría cambios en la mecánica del pulmón.</p>	<p>-Incremento del trabajo respiratorio.</p> <p>-Estímulos químicos y nerviosos de la ventilación.</p> <p>*Incapacidad para responder a los estímulos respiratorios.</p> <p>*Los músculos inspiratorios tienen que desarrollar mayor trabajo para producir el mismo volumen respiratorio.</p> <p>*Estímulo químico o receptores y por la alteración de la hemodinámica pulmonar?</p>
--	--

<u>Condiciones (causas)</u>	<u>Mecanismo</u>
<b>ENFERMEDADES CARDIACAS</b>	-Estimulos quimicos y nerviosos de la ventilación.
-Insuficiencia ventricular izquierda.	*Estimulos por la congestion parenquimatosa (receptores?) y por otra parte hay un ligero aumento de la rigidez pulmonar.
<b>ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES</b>	-Poco claro.
En los músculos debilitados la velocidad y magnitud de la contracción es baja, la tensión alta y el esfuerzo respiratorio alto <sup>143</sup> .	
<b>ANEMIA</b>	-Estimulo quimico de la ventilación.
<b>ACIDOSIS</b>	-Estimulo quimico de la ventilación.
<b>CAUSAS PSICOGENAS</b>	-Poco claro.
<b>SUJETOS NORMALES CON EL EJERCICIO O CON OTRA ESTIMULACION (cargas añad)</b>	-Poco claro.
Con el ejercicio la velocidad y magnitud de la contracción de los músculos respiratorios es alta, la tensión generada relativamente baja, y el esfuerzo alto. Con las cargas añadidas la velocidad y magnitud de la contracción es baja, la tensión alta y el esfuerzo alto <sup>143</sup> .	

La disnea no se puede explicar simplemente por una concienciación del incremento de la ventilación, ni por la percepción intuitiva del impulso ventilatorio; tampoco por una intervención de los husos de los músculos respiratorios. Pero quizá surja centralmente en situaciones donde un impulso incrementado de la ventilación, causa actividad respiratoria eferente.

Estudios posteriores podrán aclarar estas dudas.

Las circunstancias clínicas que se asocian con disnea son bien conocidas. Dicha sensación es mayor cuando se incrementan los impulsos respiratorios, como en el ejercicio, y es más prominente en los individuos en los que está incrementada la resistencia de la vía aérea del pulmón o la elasticidad de la pared torácica, y en aquellos que tienen los músculos respiratorios débiles o con alteración mecánica.

### MEDIDA DE LA DISNEA

Una vez revisada la definición de disnea, el siguiente planteamiento sería su MEDICIÓN<sup>1,3,6</sup>:

"Toda medida es la lucha de un número contra un objeto o suceso de acuerdo con unas normas, y su fuerza está basada en la invariabilidad con la cual esta lucha ocurre"<sup>6</sup>. Es importante conocer, que utilidad y validez no son sinónimas, que la validez se basa en que las medidas se ajusten a las normas y que las restricciones impuestas por las mismas pueden hacer que una medida sea válida pero no útil o útil pero no válida.

La medición de la disnea puede realizarse de forma indirecta o directa:

1.-Las MEDIDAS INDIRECTAS determinan las limitaciones impuestas por el síntoma, más que una estimación directa de la propia sensación de disnea<sup>1</sup>.

En numerosas condiciones cardiorespiratorias la disnea puede limitar la capacidad al ejercicio y en estos casos la tolerancia al ejercicio constituye una forma indirecta de evaluación de la disnea.

Entre los cuestionarios sobre la tolerancia al ejercicio podemos citar la escala de disnea de Fletcher<sup>7</sup>, basada en unas cuestiones standard concernientes a la limitación de la actividad motivada por la disnea; su utilidad es fundamentalmente clínica y refleja por una parte las modificaciones que se producen en la evolución de la enfermedad y por otra los cambios tras diversas actuaciones en un mismo paciente. Esta escala evalúa la aparición de disnea tras andar diversas distancias, subir distintas pendientes ó realizar determinadas tareas.

A partir de cuestionarios sobre la alteración funcional, magnitud de las tareas y magnitud del esfuerzo necesarias para evocar la disnea, Mahler y cols<sup>10</sup> propusieron dos nuevos índices: 1/ La puntuación focal de los límites ("Bordeline Focal Score") y 2/ la puntuación focal de transmisión ("Transmission Focal Score"). El primero de ellos estima la severidad de la disnea en una situación determinada, el segundo denota cambios respecto al basal y ambos evalúan la limitación de la actividad cotidiana, pero son más complejos que los grados de Fletcher y su validez no está aún establecida.

La tolerancia al ejercicio puede medirse también directamente mediante los test de ejercicio progresivo sobre bicicleta ergométrica o cinta rodante y el test de los doce minutos andando y sus variantes.

Los test de ejercicio progresivo evalúan la "sobrecarga" que puede soportar el sujeto antes de que los síntomas comiencen, pero requieren realizarse en un laboratorio; son penosos y dificultosos para los enfermos y puede que no reflejen exclusivamente la limitación por la disnea, ya que pueden intervenir otros factores que limiten al sujeto en la realización de la actividad (dolor muscular en miembros inferiores...).

El test de los 12 minutos andando fue inicialmente descrito por Cooper<sup>2</sup> como una guía de entrenamiento físico en sujetos jóvenes normales, encontrando una cercana relación (en jóvenes sanos) entre la distancia recorrida en 12 minutos y el consumo máximo de O<sub>2</sub> medido sobre una cinta rodante, y publicó tablas relacionando el consumo de O<sub>2</sub>, entrenamiento (aptitud) y distancia en 12 minutos en ambos sexos y según edad. Dicho test consiste en medir la máxima distancia que un paciente puede recorrer en 12 minutos (a su propio paso), parándose si lo precisa y siguiendo posteriormente; permite seguir las variaciones<sup>11</sup> de la limitación de las actividades cotidianas por la disnea y depende de la motivación, resistencia, entrenamiento, función respiratoria, cardiovascular y neuromuscular.

Otros autores basándose en la idea inicial de Cooper realizan diversas modificaciones, destacando entre ellas las siguientes: Mc Gavin y col.<sup>2</sup> modificaron el test para enfermos con EPOC diciéndoles que recorrieran la máxima distancia en un corredor del hospital durante 12 minutos; este método era un índice reproducible de tolerancia al

ejercicio pero daba poca información sobre los cambios sintomáticos y fisiológicos durante el mismo; por otra parte son muchos los factores que pueden limitar el ejercicio y no se objetivan bien los efectos del entrenamiento. Los mismos autores<sup>9</sup> indican que la distancia recorrida en los EPOC tenía pobre relación con el VEMS, pero una relación significativa con la capacidad vital forzada, el consumo máximo de O<sub>2</sub> y la ventilación sobre una bicicleta ergométrica.

Swinburn y col.<sup>12</sup> consideran que "el test de pasos en un tiempo" es mejor que el test de la marcha, que permite conocer mejor las sobrecargas que puede soportar el paciente y comparar mejor los resultados individuales. Dicho test consiste en anotar el número de pasos que es capaz de dar el paciente en un tiempo determinado.

Beaumont <sup>7</sup> en 1985 publica el "test de andar al propio paso sobre una cinta rodante" destacando que conserva las ventajas de "andar al propio paso" (sobre el test del ejercicio progresivo) pero permite medir variables cardiorespiratorias (como la distancia, frecuencia cardiaca, saturación de O<sub>2</sub>; longitud de la zancada y la evaluación subjetiva de la disnea con una escala visual análogica) durante el ejercicio y destaca sus ventajas sobre la bicicleta ergométrica o cinta rodante (a veces los pacientes sólo pueden realizar periodos cortos, siendo esto un límite para los datos analíticos), y sobre el test de los 12 minutos andando (ya que también puede evaluar la disnea y la fatiga debida a la alteración de la función ventricular).

Otra forma de valorar la disnea (en términos clínicos simples) consiste en determinar las actividades habituales que producen dicho sintoma (ej: fregar los platos...); para lo cual se han establecido diversos índices clínicos destacando entre ellos: los 4 puntos de la escala del "Research Medical Council" de Gran Bretaña y la valoración de ATS-DLD-78 (cuestionario de enfermedades respiratorias). Estas escalas proporcionan solo una grosera caracterización de la dificultad al respirar, son imprecisas y no suficientemente sensibles para detectar pequeños cambios sintomáticos significativos.

Por último podemos citar el índice de disnea<sup>13</sup> (a pesar de su denominación no es un índice de percepción de la disnea). Este índice se define por la ventilación máxima al ejercicio dividida por la ventilación máxima voluntaria por 100 ( $VME/VMV \times 100 = ID$ ), obteniéndose la VMV (4 minutos) indirectamente a partir del VEMS ( $VMV = VEMS \times 35$ ). Un índice elevado indica que el grado de disnea está en concordancia con el nivel de ejercicio y un índice bajo indicaría que la disnea es muy elevada para el nivel de ejercicio. Dicha prueba permite predecir el valor de la ventilación del paciente al final del ejercicio, pero no nos da información acerca de la sensación de disnea durante el mismo.



2.-Las MEDIDAS DIRECTAS realizan una estimación directa de la sensación de disnea (incluso su cuantificación, no sólo en reposo sino también en diferentes niveles de ejercicio) en vez de determinar una limitación impuesta por el síntoma.

Durante 20 años numerosos investigadores interesados en la evaluación subjetiva de la presencia y/o intensidad de la disnea, así como en la génesis y fisiopatología de la sensación han empleado técnicas psicofísicas, constituyéndose éstas en la base fundamental de la medición directa de la disnea.

La psicofisiología es el estudio cuantitativo de la relación entre el estímulo sensorial y la respuesta sensorial evocada consciente (siendo ésta última dependiente de la interacción integrada de una serie de procesos):

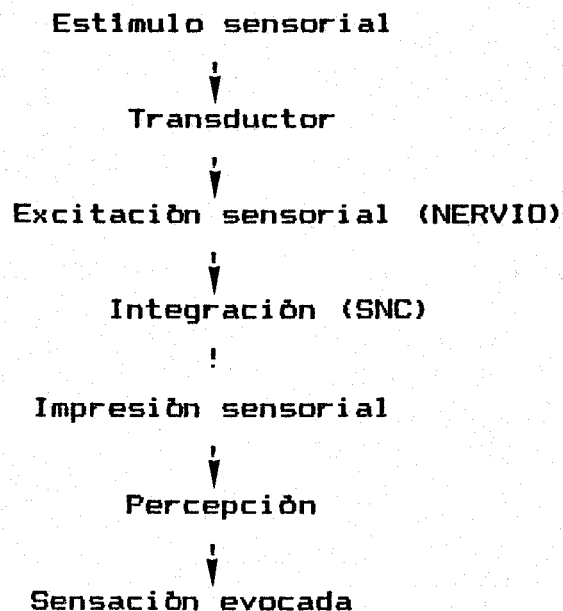


Diagrama del origen de la sensación consciente.

En este diagrama los impulsos nerviosos (su frecuencia) tendrían una relación matemática fija con la intensidad del estímulo <sup>14</sup> sensorial y la intensidad del estímulo una similar relación matemática con la magnitud del estímulo<sup>15</sup>. La percepción sería la interpretación de la impresión sensorial en relación con previas experiencias aprendidas, sería una integración de los componentes de la sensación y surgiría del comportamiento psicológico.

Los estudios psicofisiológicos pueden ser divididos en 4 campos: detección (¿es algo?), discriminación (¿es diferente de aquello?), reconocimiento (¿que es?) y escala (¿cuán grande es?) y se basan en la aplicación de unos estímulos (hipercapnia, hipoxia, esfuerzo, aplicación de cargas elásticas o resistivas...) y en la percepción de estas variaciones (alteración de los volúmenes respiratorios, disnea) por los sujetos, así como el estudio de la habilidad de los individuos para identificar cargas elásticas o resistivas aplicadas al sistema respiratorio.

En estos estudios se puede analizar tanto el umbral de detección de disnea, como su magnitud y mediante intervenciones experimentales (estudios de pacientes con los músculos respiratorios débiles o con alteración mecánica; ventilación mecánica; anestesia de vías aéreas superiores; sección de la médula espinal, sección del vago...) se ha aportado interesante información sobre las vías neuronales respiratorias, su origen y transmisión<sup>16, 17</sup>.

En 1960 se empezó a estudiar el UMBRAL DE DETECCION (que depende de la sensibilidad neurofisiológica y de las respuestas prejuiciales del individuo) de pequeñas cargas resistivas añadidas y posteriormente se diseñaron 3 métodos clásicos para la determinación de umbrales sensoriales: los métodos de frecuencia, de límites y de estímulos constantes. Los 3 métodos tienen similar precisión y su elección se basa en la facilidad de uso.

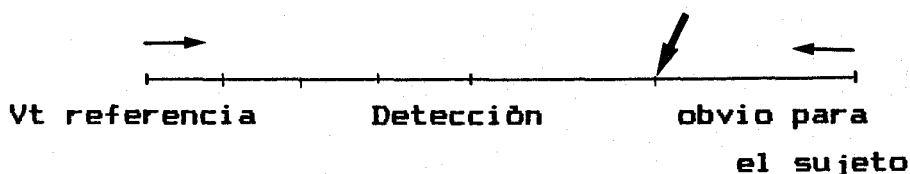
Usando la sensación consciente de volumen corriente, Killian <sup>6</sup> nos ilustra cómo la detección del umbral (mínimo incremento o disminución en el volumen corriente que es realmente detectado por el sujeto) puede ser medido usando los 3 métodos.

En el método de frecuencia se da un volumen de referencia y en la siguiente respiración se presenta un volumen ligeramente incrementado, tras lo cual se pregunta al sujeto si ambos volúmenes son iguales o si hay diferencia entre ellos. Posteriormente se presentan sucesivos incrementos del volumen, intercalando siempre (previo a cada test de estímulo) el estímulo referencia, para evitar la dependencia sobre la memoria e intensificar el contraste.

En este método, la detección umbral se define por el volumen detectado como diferente al de referencia en el 50% de las presentaciones. Dicho volumen umbral es convencionalmente expresado como una fracción del volumen base para definir la fracción de Weber<sup>24</sup>.

En el método de los límites la técnica es similar, pero al llegar al volumen que se detecta como diferente, se realizan sucesivos incrementos del mismo, hasta el grado en que la detección es obvia para el sujeto (múltiple detección positiva) y posteriormente se invierte la secuencia hasta que el sujeto no puede detectar la presencia de un volumen añadido.

Las secuencias de ausencia (entre presencia y presencia) se repiten en múltiples ocasiones y la detección umbral se calcula en el término medio.



Antes de la presentación de cada volumen corriente ( $V_t$ ) diferente se presenta el volumen de referencia.

Por último el método de los estímulos constantes se basa en presentar al sujeto un volumen de referencia y posteriormente se le pide que reproduzca dicho volumen (se repite el proceso).

La desviación standard (SD) del estímulo reproducido ( $V_t$ ) está íntimamente relacionada con el umbral de detección y dependiendo de los límites de confianza señalados, la detección al 50, 75, 90% se multiplica por una constante apropiada.

Las técnicas anteriores nos permiten medir directamente el umbral de detección para la disnea inducido por ejercicio de variada intensidad, adicción de una carga añadida, hiperinsuflación progresiva, bloqueo neuromuscular progresivo... y diferenciar individuos o grupos de individuos, así como estudiar el efecto de diversas intervenciones como el entrenamiento muscular o el uso de drogas.

Como hemos citado previamente, las técnicas psicofísicas también pueden ser usadas para medir la MAGNITUD DE LA DISNEA mediante la utilización de escalas.

Las escalas incluyen la medida de una magnitud y pueden dividirse en nominales, ordinales, de intervalos y de razón, distinguiéndose unas de otras en las cuestiones que son preguntadas.

<u>ESCALAS</u>	<u>OPERACION EMPIRICA BASICA</u>	<u>EJEMPLOS TIPICOS</u>
Nominal	Determinación de igualdad	"Numeración de los jugadores de futbol"
Ordinal	Determinación de mayor a menor	"Dureza de los minerales"
Intervalos	Determinación de igualdad de intervalos o diferencia	Temperatura ( C) Calendario
Razón	Determinación de igualdad o razón	Longitud, densidad, peso, resistencia..

En la medición de la disnea, las escalas ordinales se han aplicado durante muchos años pero su utilidad es limitada debido a la amplia variabilidad de las medidas, siendo actualmente las escalas de intervalo o razón las preferibles, ya que, proporcionan mayor información.

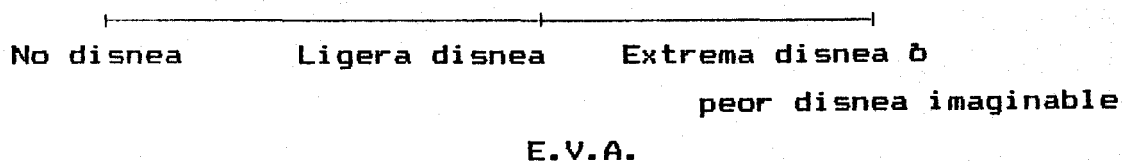
Estas escalas se aplican tras la presentación de un estímulo, siendo las escalas de disnea durante el ejercicio las más utilizadas, ya que, tienen cierto número de ventajas: se puede establecer la intensidad apropiada de disnea durante el ejercicio, la información resultante se utiliza en investigación y tratamientos y se puede establecer (cuantificar) el estímulo (ejercicio) que contribuye a la disnea.

Las escalas de intervalo o de "categoría simple" son adecuadas y útiles para la comparación entre individuos o para la medida de magnitud absoluta (aunque imprecisa), pudiéndose citar entre ellas la Escala visual analógica (E.V.A.), la Escala de Borg y otras.

En 1969, Aitken y cols<sup>20</sup> informaron del uso de una escala visual analógica de 100mm. para cuantificar las sensaciones provocadas experimentalmente por una carga resistiva; posteriormente se consideró su validez para la cuantificación directa de la disnea causada por una estimulación ventilatoria (tanto en normales<sup>21,22</sup> como en pacientes con enfermedad respiratoria<sup>23</sup>) y cada

vez es más usada en los ensayos clínicos de medicamentos<sup>24, 114, 123, 124, 125</sup> y en el conocimiento y análisis de los mecanismos fisiológicos de la disnea<sup>26</sup>.

Para este tipo de escalas es esencial codificar los valores extremos de la misma y dar instrucciones claras a los sujetos. Dichas escalas implican una evaluación subjetiva de la intensidad de la sensación, donde el doble de un número corresponde al doble de la intensidad de la sensación de disnea.

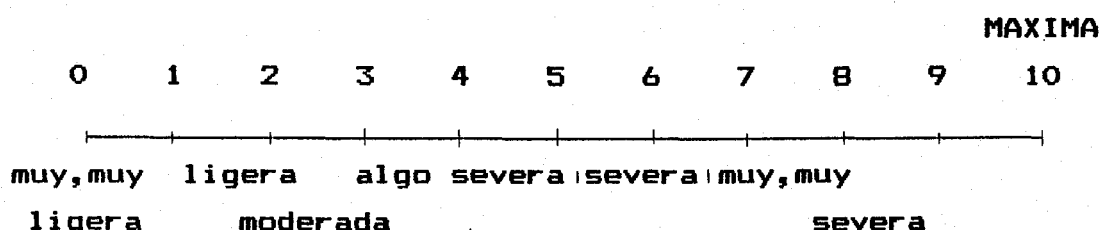


Aunque en teoría, una Escala visual analógica podría medir intervalos <sup>26</sup> (graduaciones) de la disnea, donde iguales diferencias en la magnitud de las respuestas representarían iguales incrementos en la sensación, parece razonable suponer que los sujetos variarían en la habilidad de detectar y estimar fielmente la sensación, así como para discriminar entre intensidades de sensación similares. Por estas razones se han propuesto posteriormente nuevas escalas<sup>27</sup> (introduciendo números y categorías) como la escala de Borg y otras para cuantificar la intensidad o cambios en la sensación de disnea.



La escala de Borg <sup>29,30</sup> es básicamente una escala de intervalo con algunas propiedades de "escala de razón" y permite la comparación de la intensidad sensorial entre grupos.

Dicha escala comprende números (de 0 a 10) y categorías (expresiones simples marcando los números) tales como "muy", "muy ligera"... hasta "severa disnea", y el sujeto es libre para seleccionar número o función.



#### ESCALA DE BORG

La escala se presenta al sujeto tras la aplicación de diversos estímulos como sucesivas cargas externas elásticas o resistivas (incrementándolas cada 5 minutos hasta la capacidad máxima) o tras un ejercicio progresivo.

En los sujetos normales, tras la aplicación de cargas externas elásticas o resistivas, el grado 10 de la escala coincide con el principio de la fatiga muscular respiratoria <sup>31,32</sup> y durante el ejercicio dichos sujetos no desarrollan fatiga muscular respiratoria, porque el ejercicio usualmente se termina antes por la fatiga de los músculos periféricos (en término medio la intensidad de la disnea es de 6-8, severa- muy severa). Con el ejercicio más una carga respiratoria se incrementa la intensidad de la disnea alcanzando el grado 10<sup>33</sup>.



La magnitud de la disnea durante un "test de máximo ejercicio" (100 Kpm/m) en sujetos normales y en pacientes con obstrucción al flujo aéreo puede observarse en la figura 3, aplicando la escala de Borg.

Los sujetos normales no presentaban disnea inicialmente, pero al incrementar el ejercicio refieren disnea cada vez de mayor intensidad y terminan con severa disnea (6-8) debido a fatiga en las piernas<sup>34</sup>. Los pacientes con obstrucción al flujo aéreo presentaban mayor intensidad de disnea para un ejercicio similar y tenían menor capacidad de ejercicio.

Como resumen, la escala de Borg es reproducible, estable e ideal para el uso clínico; su utilidad se basa en los estudios experimentales sobre personas normales; es de fácil aplicación, válida para la comparación entre sujetos y la medida absoluta de la disnea. Sin embargo, debido a que es una escala "cerrada"<sup>18, 17, 35</sup> (con categorías definidas) podría ocurrir que si pedimos a los sujetos que se adapten a un nivel de ejercicio para el que la intensidad de la disnea sea el doble o la mitad, la intensidad del ejercicio no coincida precisamente con el valor predicho.

Otros autores, destacando entre ellos Killian y Jones<sup>36</sup> han combinado las medidas objetivas y subjetivas en las llamadas "escalas combinadas", en las que mediante un diagrama de 4 cuadrantes relacionan la escala de Borg con la ventilación, consumo de O<sub>2</sub> (V<sub>O2</sub>) e índice del incremento del trabajo muscular respiratorio.

Escala  
de  
Borg

Tomada de:  
Kieran J and Killian<sup>4</sup>

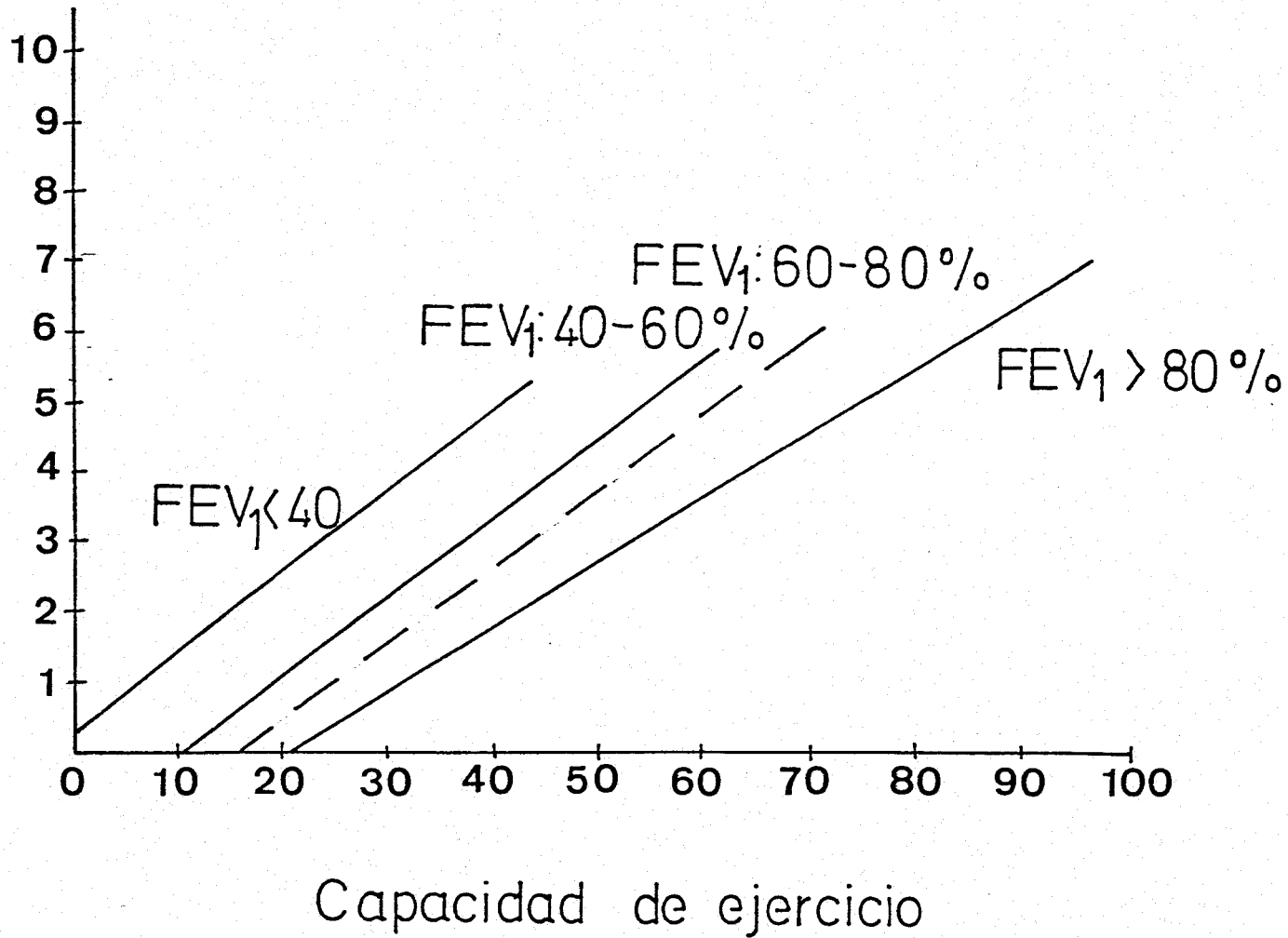


FIGURA 3

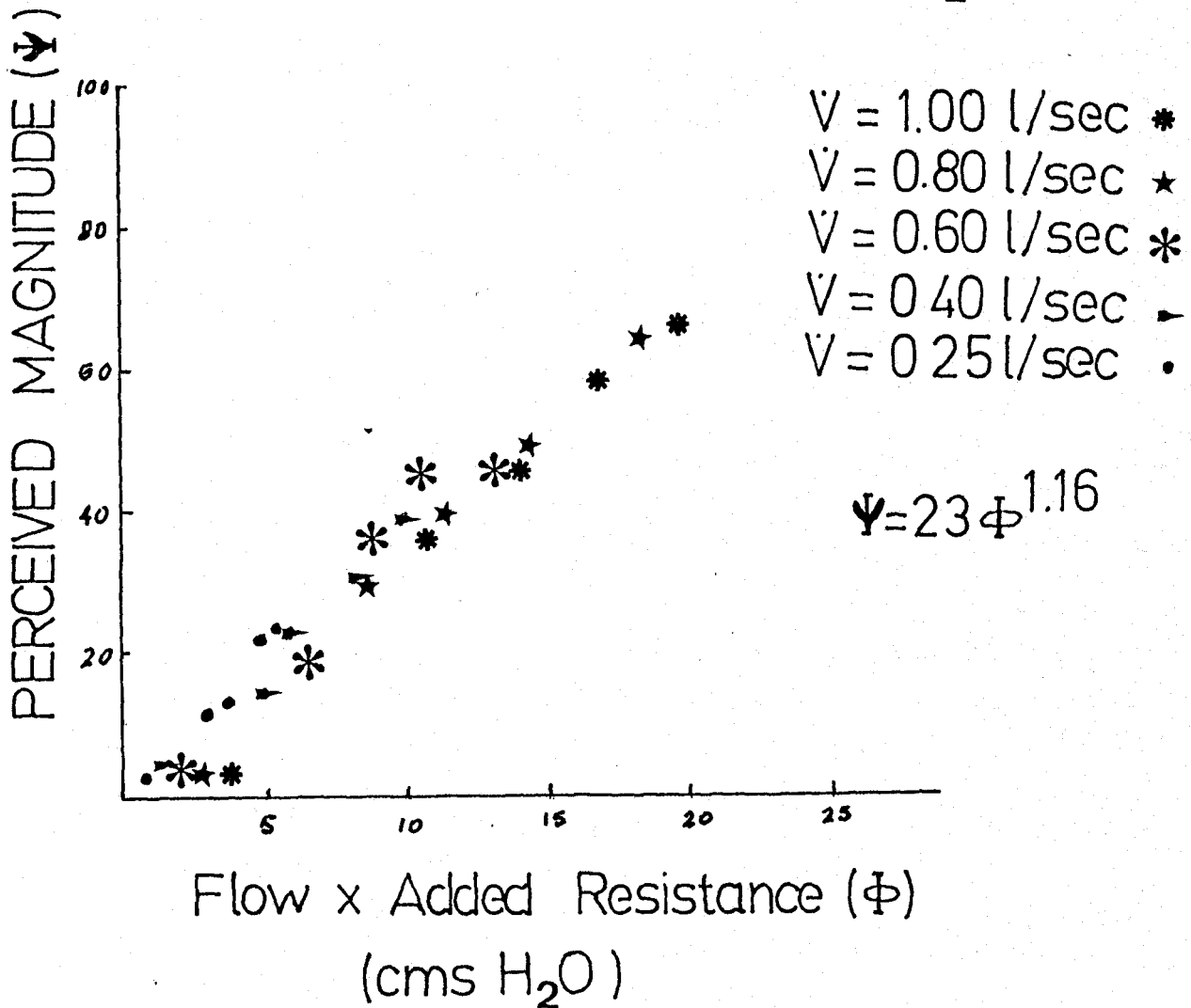
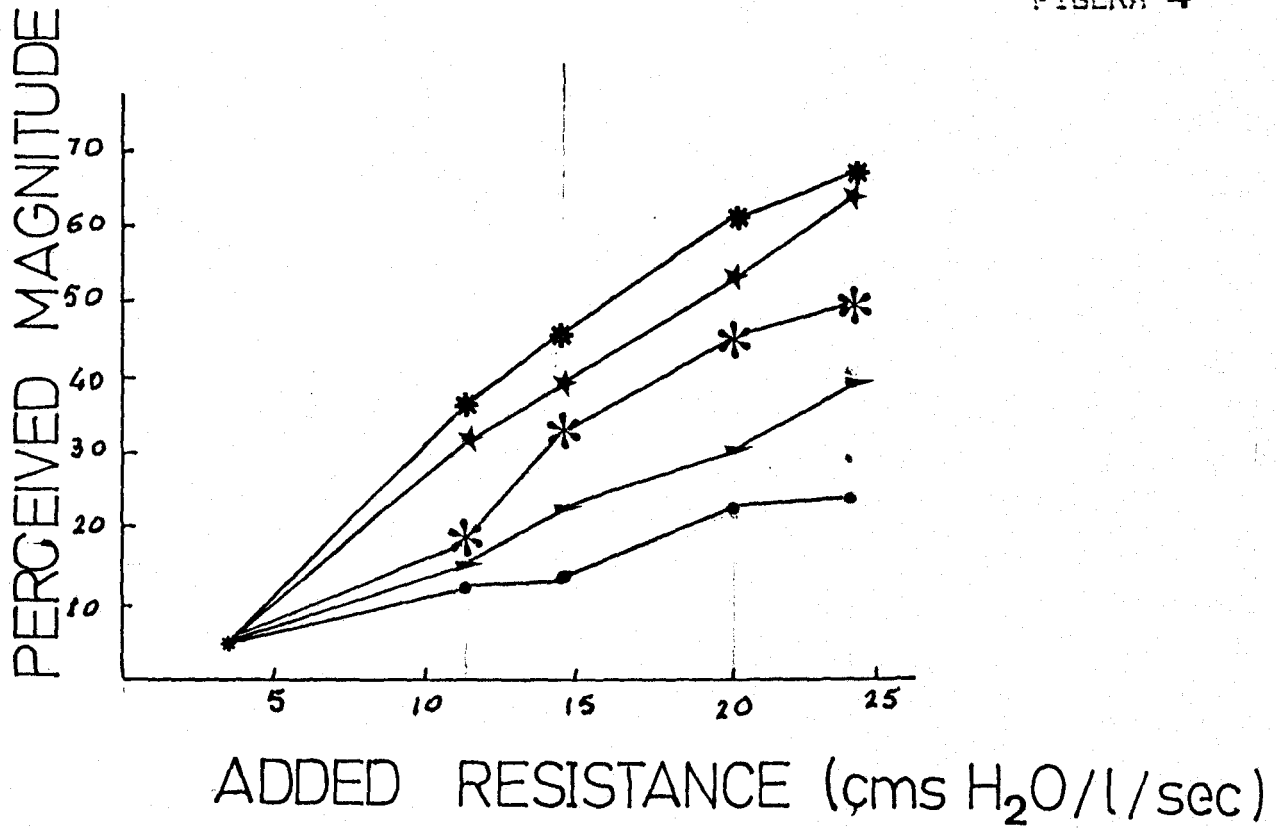
Seguidamente, revisaremos las escalas de razón o de "magnitud abierta", utilizadas especialmente para definir los estímulos (parámetros) que influyen en la magnitud perceptual.

Estimación de la magnitud : Pidiendo a los sujetos que estimaran la magnitud del estímulo sensorial como intensidad (de luz, ruido, gusto, fuerza percibida...) Steven<sup>19, 18</sup> y otros autores<sup>20</sup> refieren que "el hombre puede cuantificar la magnitud de sus experiencias sensoriales" y que "para una razón de igual magnitud física, la razón de la magnitud sensorial es constante", emitiendo posteriormente la llamada "ley de Stevens" que relaciona la intensidad del estímulo ( $\phi$ ) con la magnitud de la percepción de dicho estímulo ( $\psi$ ). La fórmula que expresa dicha ley es la siguiente:  $\psi = K\phi^B$ , en donde K es una constante y B el exponente o índice de sensibilidad perceptual.

Las escalas de razón pueden usarse para establecer la contribución de varios factores (estímulos) en la magnitud de la sensación, destacando que en la magnitud percibida contribuyen: el nivel original de la estimulación (estado de adaptación), duración del estímulo, frecuencia del estímulo y el número de receptores estimulados.

La figura 4 ilustra el uso y valor potencial de un estudio de escala de magnitud abierta, en donde un pequeño grupo de personas normales estiman la magnitud de una serie de cargas resistivas añadidas variándole el flujo inspiratorio ( $\dot{V}$ ) y seleccionan libremente el número que

FIGURA 4



consideran apropiado para puntuar la magnitud de la carga (tomada de Kieran<sup>4</sup>).

Como se puede apreciar en dicha figura, aunque el estímulo añadido era una resistencia externa, el estímulo "real" en este caso, demostró ser el pico de presión (flujo x resistencia añadida) cuya relación con el esfuerzo muscular es bien conocida.

Aunque Marks<sup>36</sup> y otros psicofisiólogos experimentados exponen que dichas escalas son las mejores para definir los parámetros de la estimulación y muchos autores han aplicado las escalas de magnitud abierta para dilucidar la naturaleza de la disnea, debemos ser conscientes de las limitaciones de dichas escalas <sup>37</sup> para valorar realmente su utilidad.

Dichas limitaciones son las siguientes:

a) El exponente cuantifica el incremento en la sensación como el incremento del estímulo y no la magnitud absoluta del estímulo; "el que un exponente sea mayor en un grupo que otro, no implica que la magnitud percibida sea mayor".

b) El exponente no ha sido evaluado en individuos, sólo en grupos.

c) El estímulo debería ser cuidadosamente controlado para asegurar que permanece constante, asumiendo previamente que las diferencias en el exponente significa que la percepción está alterada.

d) El rango de estimulación debería ser constante y abarcar el máximo de rangos posibles (ej: con la fuerza percibida o esfuerzo, el rango físico puede abarcar el 100% del rango de un sujeto o grupo y el 50% para otro, dependiendo de la resistencia- fuerza del individuo).

### FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA SENSACION DE DISNEA

Los sujetos normales <sup>71</sup> muestran una amplia variabilidad en la escala sensorial de la disnea a grados equivalentes de estimulación ventilatoria y tienen un comportamiento que no guarda relación con el tipo de estímulo.

Según Adams y cols<sup>71</sup> esta variabilidad no se explica por las características físicas, sensibilidad ventilatoria o patrón de respiración, aunque tiene una débil asociación con el grado de entrenamiento (aptitud) físico de los sujetos. En estos estudios se indujo "sensación de disnea" en sujetos normales mediante estímulos químicos (hipercapnia mediante el incremento progresivo o administración intermitente e hipoxia por el incremento progresivo) o estimulación ventilatoria con ejercicio (por la técnica del incremento progresivo sobre bicicleta ergométrica) y se documentaron posteriormente las diferencias entre las respuestas ventilatorias objetivas y las diferencias en la escala de sensación.

El nivel de ventilación (VE) en el umbral de percepción de la disnea, fue mayor con el ejercicio que con los estímulos químicos; la "intensidad de la disnea" a un mismo nivel de ventilación fue mayor con los estímulos químicos (los sujetos informaban la disnea más temprano y con mayor intensidad<sup>71, 22, 104</sup>) que con el ejercicio.

De entre los sujetos a los que se les aplicó estímulos químicos, aquellos que tenían el umbral con un VE más alto eran generalmente los que tenían menor sensación de disnea a una ventilación estandar de 50 l/m.

En todos estos estudios, se observaron marcadas diferencias individuales con los tres estímulos (hipercapnia, hipoxia y ejercicio); ya que, al analizar la escala visual analógica (E.V.A) a una ventilación estandar (50 l/m), se encontraron rangos entre 14 y 100 mm (en la E.V.A.) para la hipercapnia, entre 19 y 95 mm para la hipoxia y entre 10 y 74 mm para el ejercicio.

Estas diferencias individuales no se explicaban por el tamaño, sexo, resistencia a la vía aérea de los sujetos, diferentes capacidades ventilatorias (medida <sup>112</sup> como FEV<sub>1</sub>×35=Ventilación voluntaria máxima en 4 minutos), diferente sensibilidad ventilatoria (haciendo coeficientes de correlación entre índices de medidas objetivas y subjetivas), ni por el patrón de respiración adoptado para conseguir el V.E. de 50 l/m (aunque en este último parámetro medido como flujos respiratorios-l/m- había una débil, pero significativa relación al utilizar la hipercapnia como estímulo entre los que tenían una mayor sensación de disnea al ventilar a 50 l/m y los de mayores flujos respiratorios).

Para el ejercicio, se obtuvo una buena correlación entre las diferencias individuales en la percepción de la disnea y las diferencias en la forma física, usando como índice de forma física la frecuencia cardíaca dividida por el consumo de O<sub>2</sub> (frecuencia cardíaca/ $\dot{V}O_2$ ). En los sujetos entrenados aumentaba menos la frecuencia y el  $\dot{V}O_2$  con el ejercicio. Los individuos sedentarios tienen una disnea más

severa, al hacer cualquier ejercicio, que los que tienen una actividad regular (esta relación se mantenía, aunque más debilmente, al incrementar la ventilación por los estímulos químicos).

En resumen, podemos concluir que en los sujetos normales hay *amplias diferencias individuales* en la percepción de la disnea y éstas se explican sólo en parte, por las diferencias en la "forma física" entre los sujetos.

Knibestoll y Vallbo<sup>144</sup> sugieren que las diferencias en la percepción del estímulo sensorial podría resultar de las diferentes características individuales en el procesamiento de la información aferente, pudiendo explicar las diferencias en la percepción de la disnea en sujetos normales y en pacientes con similar grado de alteración funcional.

Killian y Campbell<sup>89</sup> estudiaron en sujetos normales, el efecto de *los patrones de respiración* sobre la magnitud percibida de cargas añadidas resistivas y elásticas al respirar, variando el flujo (l/seg), el volumen corriente (l) y la duración de la inspiración.

Ambos autores sugieren que la magnitud sensorial de una carga resistiva añadida, se incrementa al aumentar el flujo inspiratorio (l/s), la magnitud de la resistencia añadida y la duración de la inspiración, y la magnitud percibida de una carga elástica añadida se incrementa con el volumen corriente (l), la magnitud de la carga elástica añadida y con el aumento de la duración de la inspiración.



Dichos autores <sup>60</sup> también estudiaron el efecto del impulso ventilatorio sobre la magnitud percibida de cargas añadidas en sujetos normales en reposo y en 3 niveles, en los que el impulso ventilatorio estaba incrementado por ejercicio, hipercapnia o hipoxia.

Al respirar contra una resistencia añadida se disminuye el flujo ( $\dot{V}$ ), se aumenta la duración de la inspiración ( $T_i$ ) y aumenta la presión de pico inspiratorio ( $P_{D1}$ ).

Durante el ejercicio y la respiración de aire con concentraciones altas de  $CO_2$  o bajas de  $O_2$ , se produce un incremento del impulso ventilatorio (medido indirectamente como la ventilación minuto), un incremento en los flujos ( $\dot{V}$ ), una disminución en la duración de la inspiración ( $T_i$ ) y un aumento en la presión de pico inspiratorio ( $P_{D1}$ ).

En estos estudios, los resultados sugerían que la magnitud percibida se incrementaba con la magnitud de la carga y con el nivel del impulso respiratorio, y se relacionaba con la presión de pico inspiratorio, con la fuerza generada por los músculos inspiratorios y con su duración.

Considerando el pico de presión inspiratoria como el producto de la resistencia por el flujo y la ventilación minuto como el producto del volumen corriente por la frecuencia respiratoria ( $P = \dot{V} \times R$  y  $V_e = V_t \times f$ ), se evaluó la función psicofísica según el método descrito por Stevens, expresado por la siguiente ecuación  $\psi = K \times 10^p$ , encontrando que la magnitud percibida para las cargas resistivas añadidas se podría expresar por la siguiente ecuación:  $\psi = 0,6 P^{1,0} \times T_i^{0,6}$  y la de las cargas elásticas por:  $\psi = 1,6 P^{0,77} \times T_i^{0,82}$ .

Una relación similar fue descrita por Stevens y Cain<sup>76, 101</sup> para las fuerzas isométricas producidas en el músculo esquelético periférico:  $\Psi = k \times 0^{1.4} \times T^{0.87}$

Killian, Gandevia y Campbell también valoraron el efecto del volumen pulmonar incrementado<sup>61</sup> sobre la percepción de la disnea, el esfuerzo y la tensión.

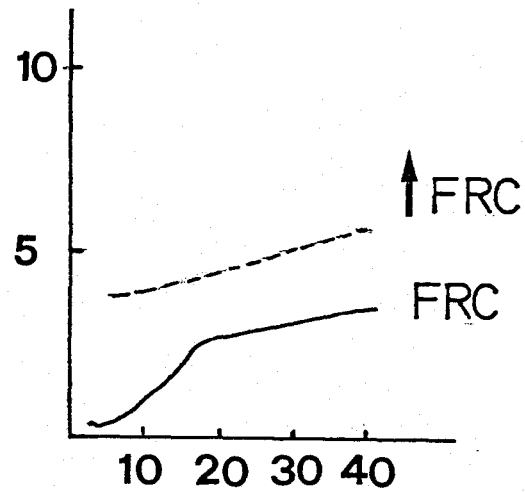
Por la adición de cargas elásticas añadidas externamente, tanto la capacidad residual pulmonar (FRC) como el volumen pulmonar crecen y se incrementa el esfuerzo muscular respiratorio, la tensión muscular y la sensación de disnea.

Dichos autores estudian la magnitud percibida de la disnea, esfuerzo y tensión, aplicando diversas cargas elásticas en los sujetos con 2 volúmenes pulmonares diferentes (FRC y FRC + 1,56 l; este último volumen pulmonar se obtenía aplicando una presión negativa en el respirador) e invitándoles a que consiguieran unos picos de presión boca previamente establecidos. (Al aumentar el volumen pulmonar la presión inspiratoria máxima-PIM-era menor). Figura 5

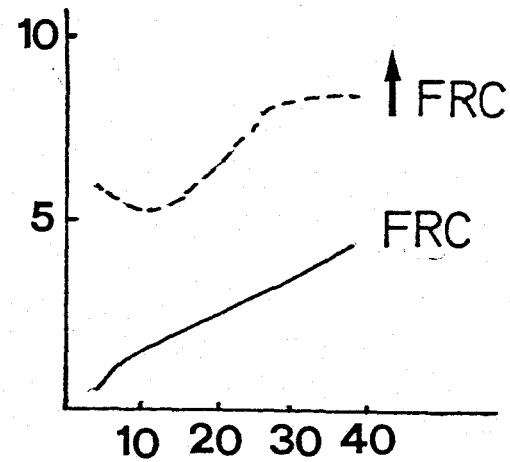
Los resultados de este trabajo sugerían que con el volumen incrementado (FRC+1,56 l) se percibía mayor disnea y esfuerzo muscular (no tensión) para conseguir una presión determinada.

Los sujetos con una FRC mayor tendrían que realizar mayor esfuerzo muscular para conseguir una presión determinada y por tanto percibirían mayor disnea. Esto tendría relación con la mayor disnea que experimentan algunos pacientes (EPOC) con FRC aumentada, respecto a sujetos normales.

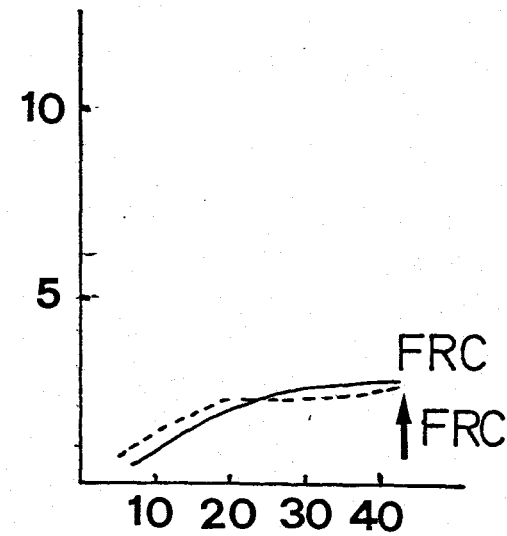
DISNEA



ESFUERZO



TENSIÓN



Escala  
de  
Borg

Pico de presión boca

S. O'Neill y McCarthy <sup>20</sup> estudiaron la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM) en 6 posiciones diferentes, tanto en sujetos normales como en pacientes con EPOC moderada y severa, encontrando que en los sujetos normales la *postura* no tenía efecto sobre las presiones estáticas máximas, pero en los pacientes con EPOC la "postura hacia adelante" indicaba valores mayores de la PIM (la PEM no variaba).

Estos hallazgos podrían explicar, en parte, la experiencia habitual de que los pacientes con EPOC adoptan espontáneamente la "postura incorporada" para mitigar su disnea.

Altose y Cherniak <sup>105</sup>, Kronenberg y Drage <sup>106</sup>, entre otros autores, observan en sus estudios que la función quimiorreceptora se atenúa con *la edad*.

La respuesta ventilatoria a la hipercapnia en los individuos normales "decrece" con la edad y las respuestas de la presión de oclusión a la hipercapnia eran menores en los sujetos con mayor edad.

Estos estudios sugieren que los "ancianos" tendrían menor sensibilidad para percibir la disnea que los jóvenes.

Después de estudiar todos los factores orgánicos, siempre nos quedaría analizar los aspectos psicológicos para realizar un estudio completo de los factores que pueden modificar la sensación de disnea.

Según indicamos previamente, al ser la disnea un síntoma subjetivo, éste podría depender de factores emocionales,

experiencias previas, contexto... En el control de la respiración y por tanto en la sensación de disnea, influye la corteza cerebral y otras estructuras no voluntarias como el sistema reticular y el sistema límbico.

Muchos autores han estudiado las influencias emocionales <sup>70, 107</sup> sobre la respiración y la disnea, las alteraciones respiratorias en la ansiedad <sup>110</sup>, depresión y otros desórdenes psiquiátricos y el síndrome de hiperventilación, destacando la importancia del factor psicométrico en el síntoma disnea.

## CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE LA SENSACION DE DISNEA en pacientes con EPOC y ASMATICOS

En este apartado, vamos a estudiar la sensación de disnea en sujetos normales, pacientes con EPOC y asmáticos, y analizaremos las posibles causas inductoras de hipoventilación en alguno de ellos.

Tanto en los pacientes con EPOC como en asmáticos, existe un incremento de la resistencia en la vía aérea, especialmente en el tiempo espiratorio (de forma permanente en los EPOC y asmáticos con obstrucción permanente y "transitoria" en los asmáticos sin obstrucción crónica). Este incremento en la resistencia (Raw) ocasionará una dificultad en la expulsión del aire de la vía aérea, produciendo una hiperinsuflación.

Por otra parte, las características esenciales de los *músculos respiratorios*, sobre todo en la EPOC, podrían ser "esenciales" para explicar la sensación de disnea en dichos pacientes.

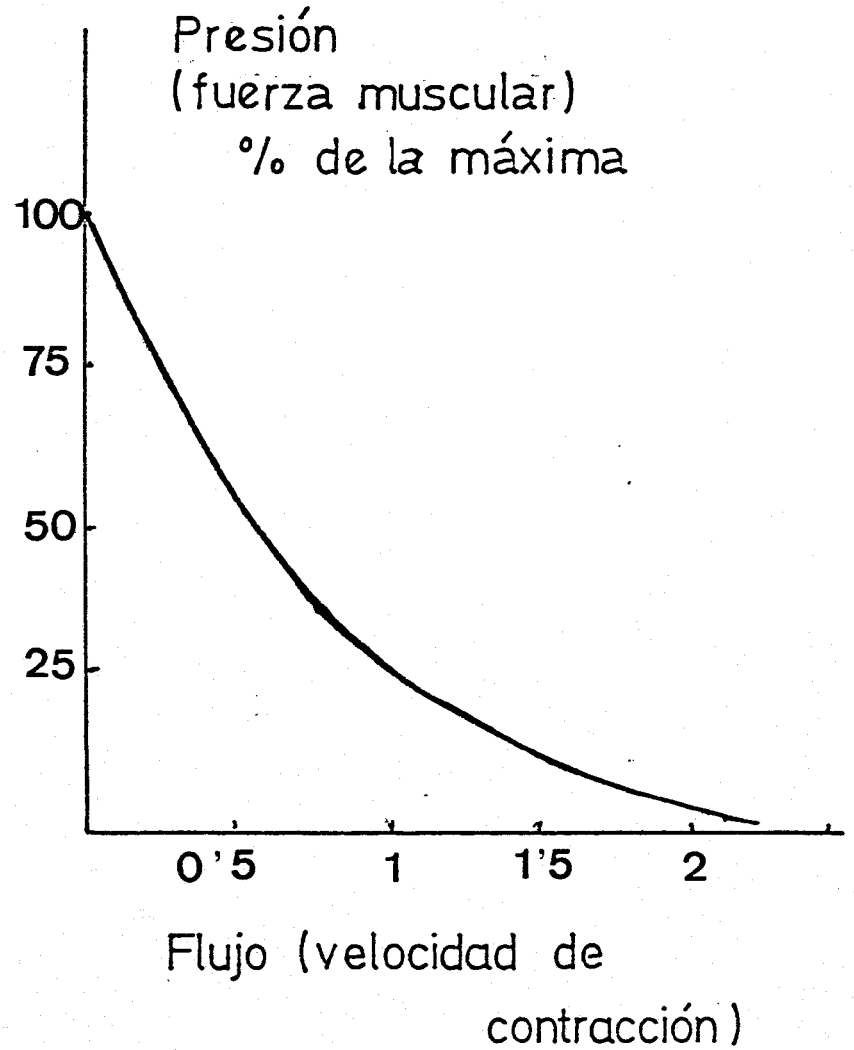
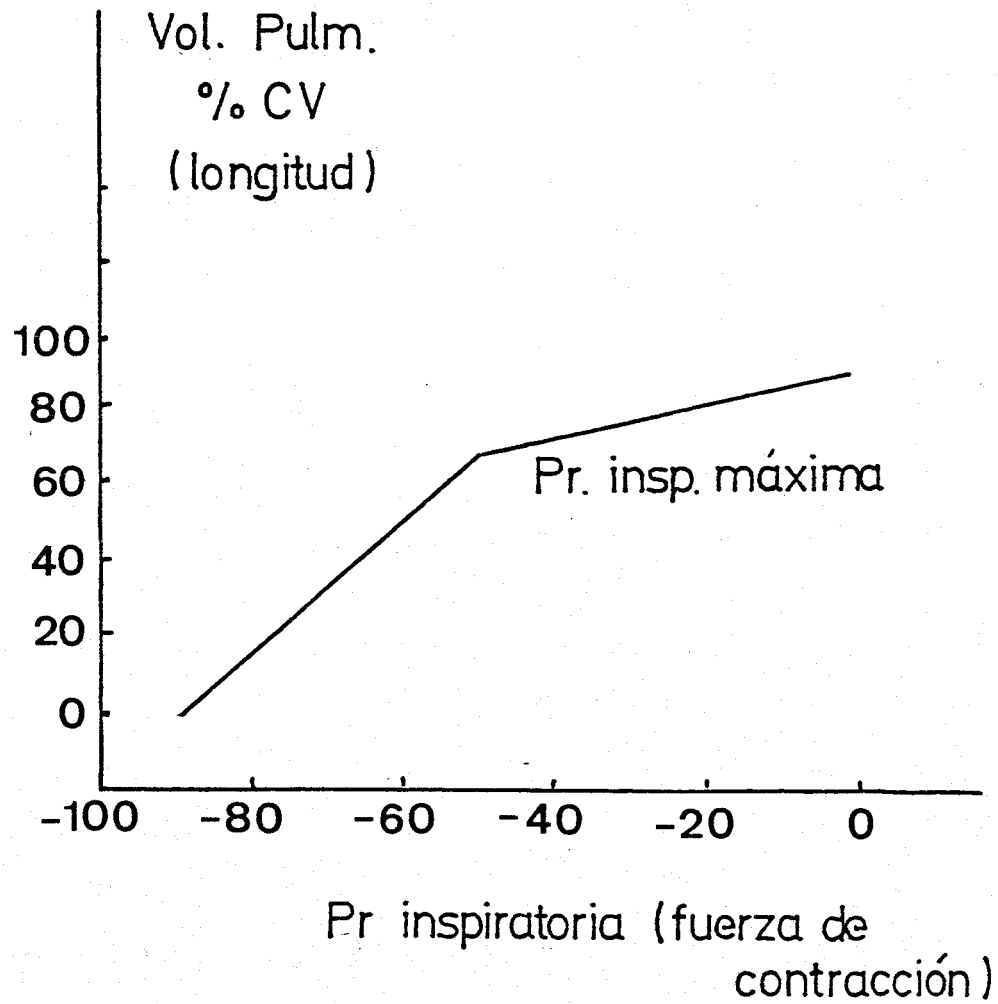
J. Samper y Montserrat Canal <sup>67</sup> en su ponencia sobre *fuerza muscular en la EPOC*, presentada en el Congreso SEPAR 1987, exponen que la función de los *músculos ventilatorios* está determinada por la fuerza de contracción muscular y la capacidad de resistencia o aguante.

Estas 2 últimas propiedades que determinan la función muscular, dependen del aporte energético, demanda energética y de las características del propio músculo.

El aporte energético, depende del O<sub>2</sub>,  $\dot{V}$ , reserva energética, parámetros bioquímicos (glucosa) y de la capacidad de extraer la energía por parte de los músculos. La demanda energética estaría en relación con el trabajo a desarrollar y la eficacia muscular (para un mismo trabajo, una disminución de la eficacia requerirá un incremento en el consumo de O<sub>2</sub>). Las características del propio músculo dependen, por una parte de las características funcionales, que a su vez están influidas por la fuerza de contracción, longitud y velocidad de acortamiento, y por otra parte de las características anatómicas, dependiendo éstas de la mayor o menor atrofia, infiltración de grasa, adecuado estado nutricional y oligoelementos<sup>126</sup> (P, K..).

Comparando la fuerza de contracción con la presión en el aparato respiratorio, la longitud muscular con el volumen en el aparato respiratorio y la velocidad de acortamiento muscular con el flujo, podemos establecer ciertas relaciones (Pr-volumen y Pr-flujo) que tendrían interés en nuestro estudio. Figura 6.

De la figura referida, se puede extrapolar que a medida que se incrementa el volumen pulmonar, disminuye la presión (fuerza) generada por los músculos respiratorios (la presión máxima se da a nivel de volumen residual) y que a medida que aumenta el flujo, disminuye la capacidad de generar presión (la máxima presión producida por los músculos respiratorios disminuye a medida que el flujo aumenta).





Entre los factores que determinan una *disminución de la fuerza muscular inspiratoria en la EPOC*, podemos citar la hiperinsuflación, el compromiso de la perfusión sanguínea del diafragma, los cambios en el medio interno y el estado nutricional del sujeto:

A) En los pacientes con EPOC evolucionada, la limitación de la respiración, el atrapamiento aéreo y el desplazamiento del punto de equilibrio entre la retracción elástica pulmonar y de la caja torácica hacia volúmenes mayores, hacen que en la respiración pausada (y aún más en el ejercicio), la ventilación se haga a volúmenes altos de la capacidad vital (CV), con lo que se altera la disposición geométrica de los músculos, acortando los inspiratorios (quedan desfavorecidos, son los más comprometidos) y estirando los espiratorios (además la espiración es pasiva y depende sobre todo de la retracción elástica pulmonar).

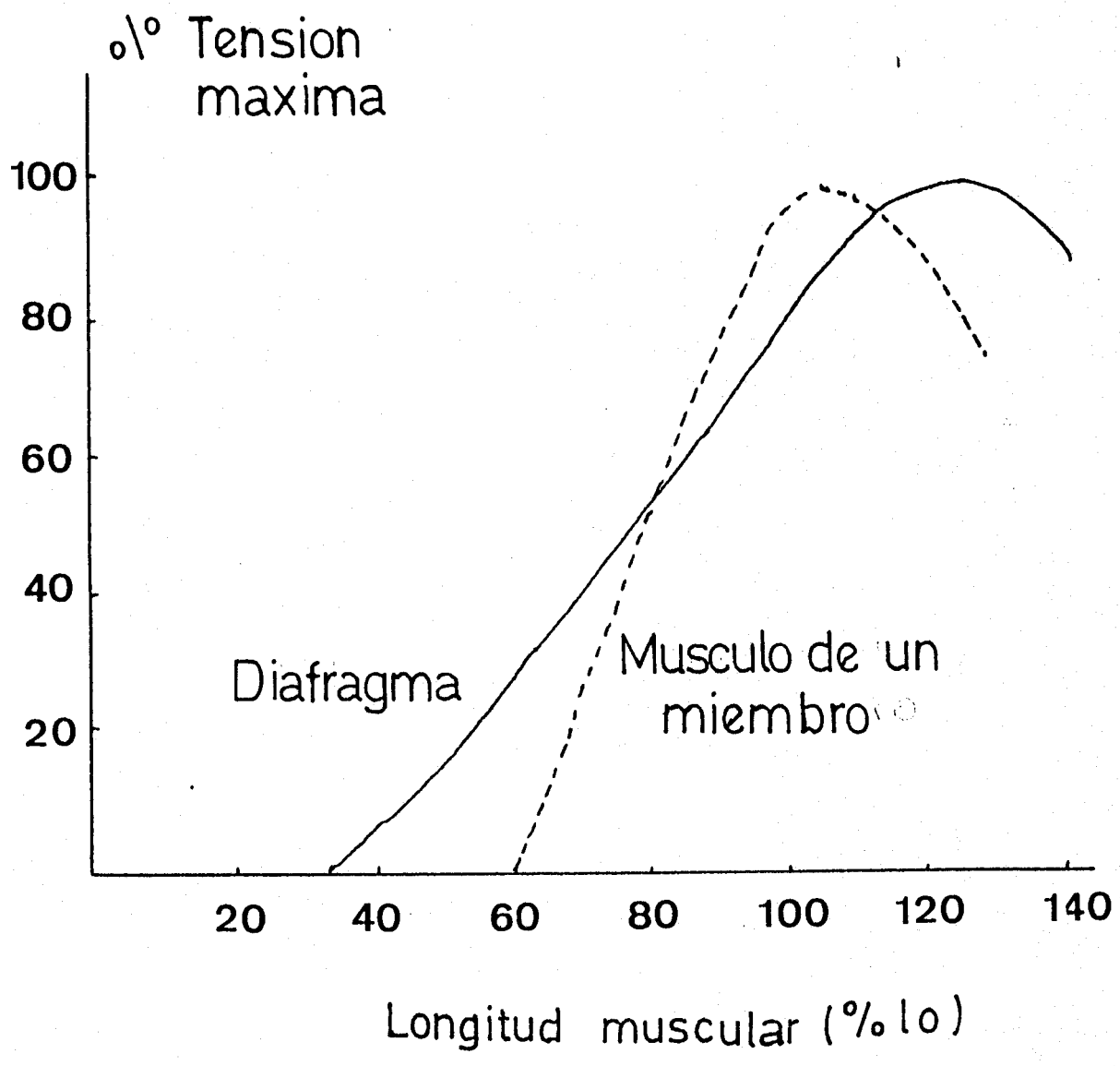
En definitiva, podemos afirmar que los pacientes con EPOC están hiperinsuflados. Las consecuencias de esta hiperinsuflación son:

1) Acortamiento del diafragma, con lo que éste queda mecánicamente desfavorecido para responder a un estímulo, ya que, según la curva longitud-tensión, al disminuir la longitud de reposo se produce menor tensión muscular ante un estímulo <sup>127</sup>.

El diafragma tiene una curva longitud-tensión más aplanada que el resto de los músculos esqueléticos, con lo que el rango de longitudes en el que sigue siendo eficaz es mayor <sup>128</sup>. Figura 7.

Sin embargo, aunque en la hiperinsuflación aguda está claro lo citado previamente, en la crónica la longitud total

FIGURA 7



del diafragma disminuye y su longitud óptima (lop) es menor en valores absolutos (Farkas y Roussos lo demuestran en ratas enfisematosas<sup>127</sup>).

2) Aplanamiento del diafragma.- Al ser el diafragma un músculo curvo, la relación fuerza-presión sigue la ley de Laplace:

$$\text{Presión transdiafragmática} = 2 \times \text{Tensión diafragmática} / \text{radio de curvatura del diafragma}$$

La hiperinsuflación ocasiona un aumento del radio, con lo que para una misma tensión la presión desarrollada será menor (menor eficacia del diafragma) <sup>127</sup>.

3) Disminución de la zona de aposición del diafragma.- Con la hiperinsuflación se altera la disposición de las fibras del diafragma, haciéndolo menos eficaz. Una consecuencia de lo descrito es el signo de Hoover.

La disminución de la fuerza inspiratoria en la EPOC dependería fundamentalmente de la disminución de la zona de aposición y del aplanamiento diafragmático <sup>130</sup>.

4) Efecto de la hiperinsuflación sobre los otros músculos respiratorios.- Los intercostales externos, parte interosea de los internos y los paraesternales, también están acortados por la hiperinsuflación.

B) Compromiso de la perfusión sanguínea del diafragma.

En los pacientes con EPOC hay un aumento de las necesidades energéticas al estar sobrecargados los músculos por un aumento de la impedancia respiratoria y del flujo inspiratorio; sin embargo, hay alteraciones circulatorias secundarias al cor pulmonale y sobre todo por la compresión de los capilares musculares al contraerse el músculo en la inspiración.

La impedancia al flujo depende de la presión pleural y de la presión abdominal; en la inspiración ( $\downarrow$  Pr Pleural) aumenta el flujo y en la espiración ( $\uparrow$  Pr pleural) éste disminuye, pero si la espiración es activa por aumento de la presión abdominal, disminuye todavía más el flujo <sup>131</sup>.

C) Cambios en el medio interno.

La hipercapnia aguda <sup>132</sup> produce una disminución de la eficacia neuromecánica del diafragma, haciendolo más susceptible a la fatiga; la hipofosfatemia <sup>133</sup> (frecuente en la EPOC) altera la contractibilidad del diafragma y en la hipoxemia <sup>134</sup> se acelera la producción de fatiga y hay una mayor producción de lactato.

D) Estado nutricional del sujeto.

Los pacientes con EPOC frecuentemente sufren desnutrición debido a la falta de soporte social, infecciones intercurrentes, dificultad de alimentación por la disnea..., con lo que se disminuye la fuerza muscular respiratoria y la ventilación máxima voluntaria <sup>135</sup>.

Rochester <sup>136</sup>, al estudiar la fuerza de los músculos respiratorios en la EPOC concluye que la presión inspiratoria máxima (PIM) medida a volumen residual (RV) se correlaciona con la longitud del diafragma (depende del volumen pulmonar) y con la presión espiratoria máxima-PEM- (que depende sobre todo de factores nutricionales, peso del sujeto y cambio en el medio interno).

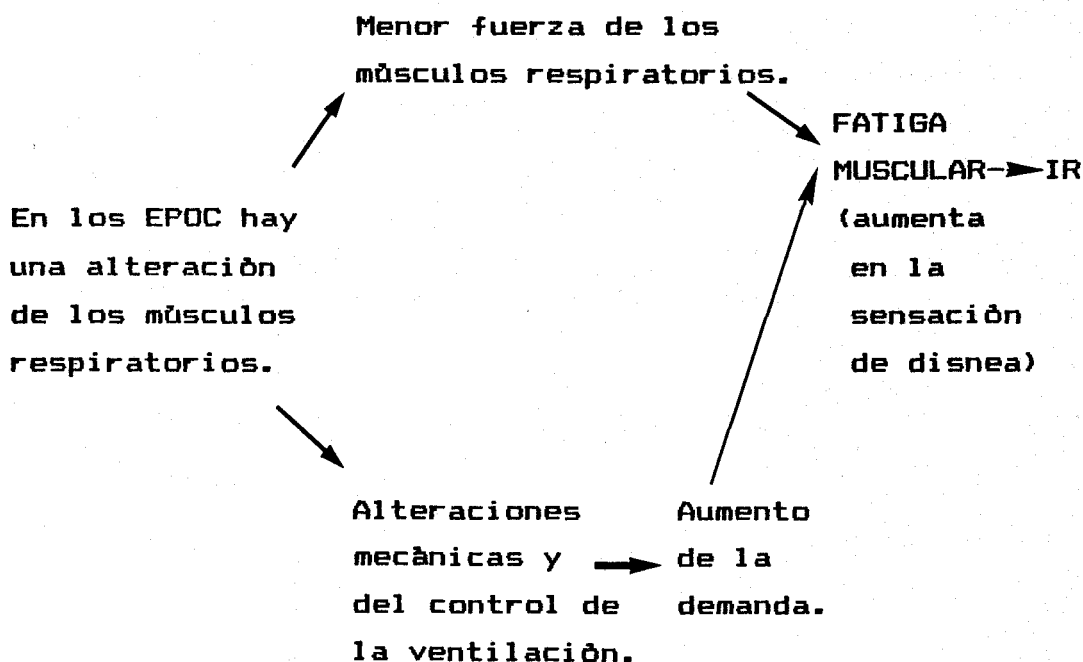
Resumiendo, podemos decir que la fuerza inspiratoria depende del estiramiento del diafragma y de cambios en el medio interno.

Existen, por otra parte una serie de factores que determinan una *mayor demanda* de los músculos respiratorios.

Los pacientes con EPOC, sobre todo en los bronquíticos crónicos, hay un aumento de la impedancia inspiratoria debido al aumento de la resistencia inspiratoria y a la disminución de la compliance pulmonar.

Por otra parte, al estar limitado el flujo espiratorio, tienen que alargar la espiración a costa de acortar la inspiración, con lo que para mantener el volumen corriente tienen que aumentar el flujo inspiratorio y a su vez generar mayores presiones inspiratorias (sobrecarga muscular).

Como hemos visto, en los pacientes con EPOC hay una disminución de la fuerza inspiratoria y una sobrecarga de los músculos debilitados, que conducirán a la fatiga muscular.



Bellemare y Grassino <sup>137,140</sup>, al estudiar la producción de fatiga del diafragma, observaron que el tiempo de resistencia a la fatiga ( $T_{lim}$ ) está inversamente relacionado con el cociente entre la  $P_r$  transdiafragmática a la que se contrae el diafragma y la  $P_r$  transdiafragmática máxima, con el ciclo de contracción ( $T_i/T_{total}$ ) y por ello con su producto ( $T_i/T_{total} \times P_{di}/P_{di\ max}$ ) conocido como índice tensión-tiempo ( $TT_{di}$ ).

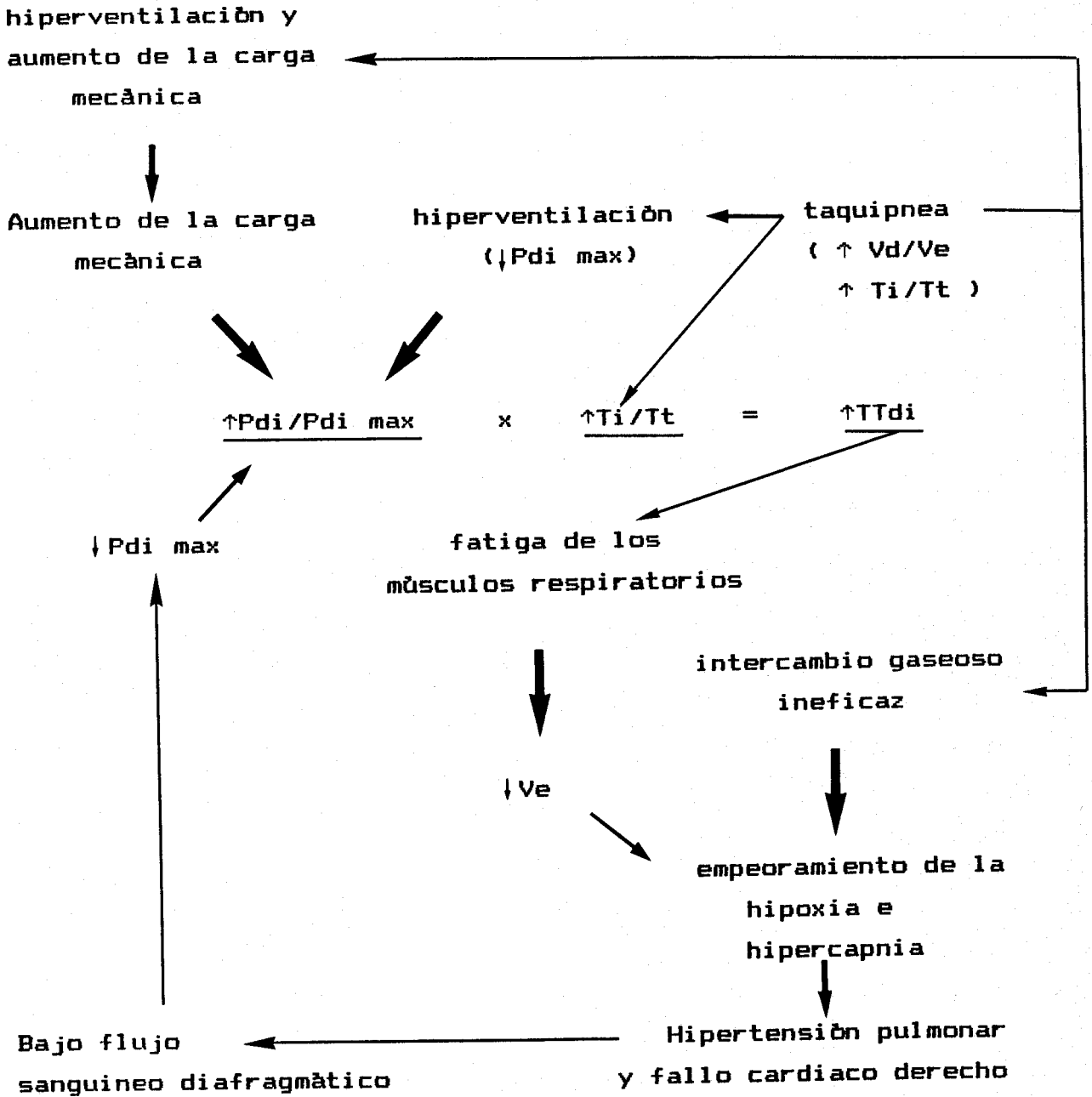
El  $TT_{di}$  umbral de fatiga máxima que se puede mantener indefinidamente es de 0,15 y a partir de entonces a medida que aumenta al  $TT_{di}$  disminuye el  $T_{lim}$ .

Sharp <sup>141</sup> observa que los pacientes con EPOC, por el aumento de la carga mecánica tienen aumentada la  $P_{di}$  ( $\uparrow P_{di}$ ), por la hiperinsuflación tienen disminuida la  $P_{di}$  máxima ( $\downarrow P_{di\ max}$ ) y por la taquipnea tienen aumentado el  $T_i/T_{total}$  ( $\uparrow T_i/T_{total}$ ), con lo que tienen aumentado el  $TT_i$ , el cual puede llegar a pasar el umbral de la fatiga y conducir a la hipoventilación ( $\downarrow O_2$  y  $\uparrow CO_2$ ), pudiendo llevar a la hipertensión pulmonar. Todo lo anterior conduciría a una disminución del flujo sanguíneo del diafragma y de la  $P_{di}$  máxima, produciéndose un círculo vicioso.

Por otra parte, la taquipnea produce un aumento de la ventilación del espacio muerto/ventilación volumen corriente, por lo que para mantener una ventilación alveolar adecuada debe aumentarse la ventilación externa con el consiguiente aumento de la carga para el aparato respiratorio y con ello aumentar la  $P_{di}$ . La taquipnea produce también hipoxemia e hipercapnia por el referido aumento del cociente:  $V_d/V_t$ .

Estos 3 círculos viciosos se pueden observar en la figura 8.

Figura 8



La disfunción de los músculos respiratorios produce un incremento en la sensación de disnea y una mayor fatigabilidad.

Entre los trabajos que relacionan la sensación de disnea con la función de los músculos respiratorios, podemos citar el de O, Connel y Campbell <sup>137</sup> en el que relacionan la disnea con las presiones requeridas para ventilar, estudiando EPOC (con igual obstrucción) con y sin debilidad muscular, observando en los primeros mayor disnea; Rochester <sup>138</sup> al estudiar la sensación de disnea, la actividad eléctrica del diafragma y su relación con la respiración asistida mediante pulmón de acero, observó que la disnea desaparecería al cesar la actividad eléctrica del diafragma.

Los factores que aumentan la demanda o la fuerza de contracción y los que disminuyen el aporte, la resistencia o "aguante", predisponen a la disnea y a la fatiga muscular (por aumento del trabajo respiratorio), teniendo como consecuencia la hipoventilación y la hipercapnia (aumento de CO<sub>2</sub>).

Numerosos autores han realizado estudios aplicando *diversos estímulos* (ejercicio, cargas resistivas o elásticas, hipercapnia...) en pacientes con obstrucción al flujo aéreo (EPOC, asmáticos), comparando los resultados con los sujetos normales e intentando buscar razones para explicar las diferencias encontradas.

Kieran y Killian <sup>6</sup> realizan en pacientes y en sujetos normales un test de máximo ejercicio incremental (100 kpm/m).

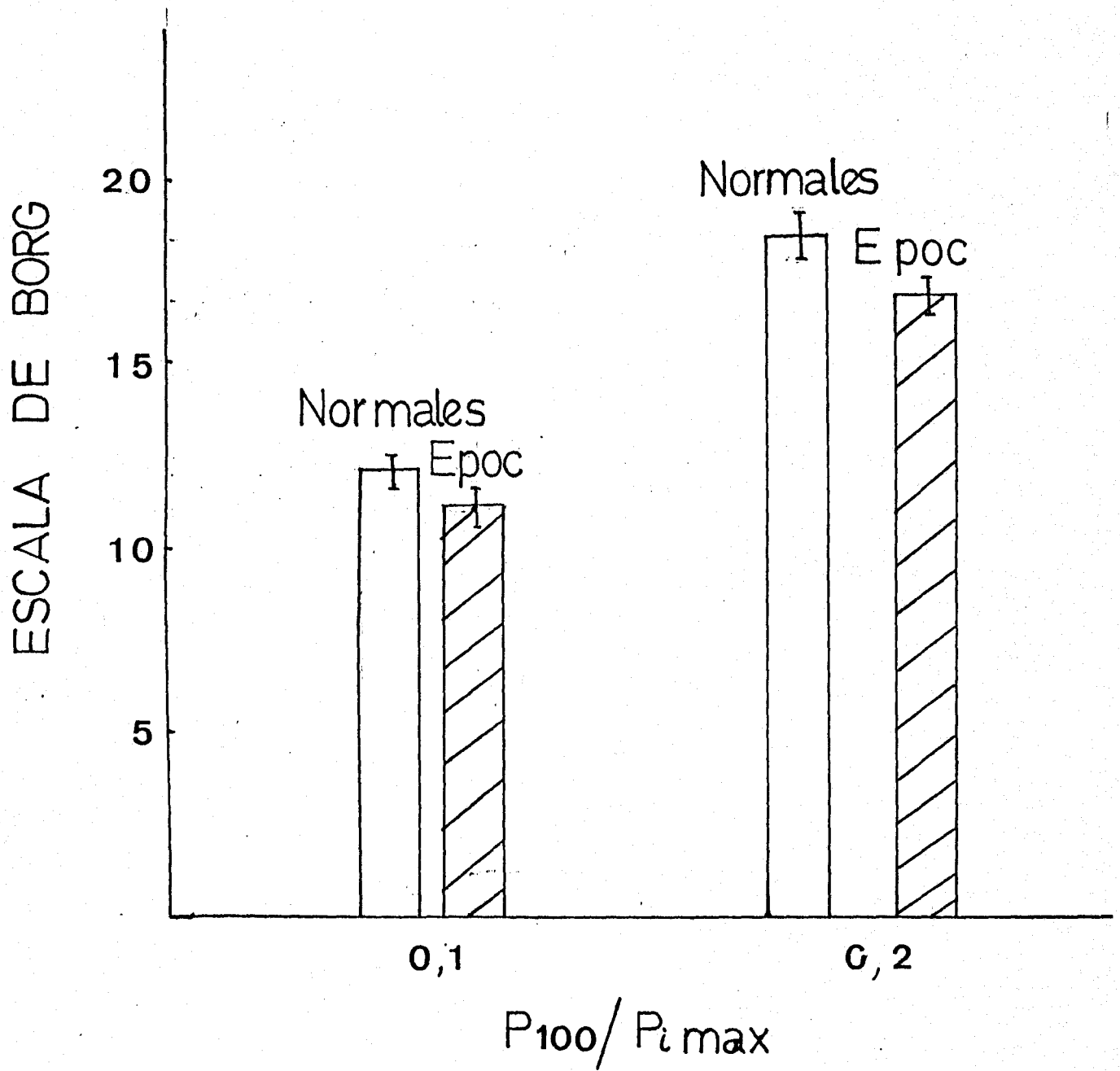


Los sujetos normales, ante un ejercicio moderado, aumentaban la ventilación, aunque no percibían una sensación displacentera, pero al incrementarse el ejercicio aumentaba la disnea y a un ejercicio máximo la percibían como severa.

En sujetos con enfermedades pulmonares ocurría igual, pero la intensidad del ejercicio en que ocurría la disnea era mucho menor (algunos incluso en reposo ya sentían disnea) y la intensidad de la disnea a un nivel dado de ejercicio era mayor. Figura 3.

Sin embargo, Murray y Altose <sup>3</sup> refieren que la intensidad de la disnea es similar entre EPOC y normales a una misma fracción de la Ventilación Voluntaria Máxima y la relación entre la intensidad de la disnea y la Presión de oclusión (después de corregir las diferencias en la longitud de estiramiento de los músculos respiratorios y contractibilidad) es similar en ambos grupos, por lo que parecería que a un nivel dado de actividad motora respiratoria la intensidad de la disnea no difiere entre EPOC y normales. (Figura 9).

Con los incrementos de la obstrucción al flujo aéreo, la severidad de la intensidad de la disnea (para igual nivel de ejercicio) se incrementaba y la capacidad de ejercicio decrecía. Los mayores factores que contribuyen al esfuerzo incrementado durante el ejercicio son, la tensión generada por los músculos respiratorios y la velocidad y extensión de la contracción muscular, siendo la hiperinsuflación progresiva un factor añadido en los pacientes con obstrucción al flujo aéreo (EPOC...).



Los pacientes con EPOC ( con alteraciones en la impedancia del sistema ventilatorio) requieren un mayor nivel de tensión de los músculos para conseguir una ventilación dada (mayor trabajo para conseguir una misma función) y la tensión máxima que pueden desarrollar éstos sujetos es menor.

El umbral de detección de disnea durante el ejercicio es diferente en unos y otros.

Durante el ejercicio los normales no desarrollan fatiga muscular respiratoria, porque el ejercicio se termina frecuentemente por la fatiga de los músculos periféricos (según Killian en el Congreso Internacional IV de Neumología de Sevilla, el 52% terminaban por fatiga en las piernas y el 22% por ahogo). Como promedio, la intensidad de la disnea al finalizar el ejercicio era de 6-8 (severa), pero con un ejercicio más una carga respiratoria, la intensidad de la disnea se incrementaba progresivamente y se alcanzaba el grado 10. Frecuentemente se atribuye la limitación al ejercicio a factores cardiovasculares, ventilatorios o musculares periféricos, siendo los síntomas los causantes de la limitación al mismo.

Los pacientes con obstrucción al flujo aéreo tenían un umbral de detección de disnea con niveles más bajos de ejercicio; para un nivel determinado de ejercicio tenían mayor intensidad de disnea y podían llegar a la fatiga muscular respiratoria, siendo el ahogo el factor principal para terminar el ejercicio en aproximadamente el 50% y la fatiga en las piernas en el 22% aproximadamente.

Terminado el ejercicio, el esfuerzo muscular

respiratorio estaba significativamente aumentado (mucho más en los pacientes con EPOC), pero a un ejercicio máximo la intensidad de la disnea era similar en normales y pacientes con EPOC, con lo que la intensidad de la disnea tolerada era la misma.

En la magnitud percibida contribuyen el nivel original de la estimulación (estado de adaptación), la duración y frecuencia de estímulos (diferentes patrones de ventilación) y el número de receptores estimulados. En la figura 4, se observa la relación entre la magnitud percibida, el flujo (mayor en los EPOC) y la resistencia añadida.

Kieran y Killian<sup>6</sup> refieren que cuando los pacientes parecen estar "excesivamente disneicos", la intensidad se debe a menudo a un "no reconocimiento" de la alteración (enfermedad) muscular respiratoria en la presencia de un patrón de respiración, lo que contribuye a mayor o menor disnea, reseñando la existencia de la percepción alterada y de las respuestas prejuiciadas.

Goftfried y cols<sup>113</sup> fueron los primeros en aplicar las escalas directas para cargas externamente añadidas, y en un estudio entre normales y EPOC encontraron diferencias en los exponentes  $n$  de la ecuación:  $=KxR^n$  entre los 2 grupos (0,5 para los EPOC y 0,8 en normales), sugiriendo que los pacientes con EPOC tenían reducida la sensibilidad perceptual para las cargas añadidas; sin embargo, en estos estudios no se analizaron los flujos, duración de la inspiración y cargas básicas.

Respecto a la última consideración, Killian y Campbell<sup>97</sup> indican que la magnitud sensorial de una carga resistiva añadida aumenta al aumentar el flujo (l/seg), la duración de la inspiración y la magnitud de la carga añadida (que habría que compararla con la resistencia intrínseca base, que estaría aumentada en los pacientes con EPOC, según la "ley de Weber"); la magnitud de una carga elástica añadida aumenta al aumentar el volumen corriente, duración de la respiración y la carga.

Según esto, se podría explicar que en las alteraciones respiratorias obstructivas, para que no aumente la disnea, se disminuye el flujo y la duración de la inspiración, adoptando un característico patrón de respiración; en las alteraciones de la elasticidad pulmonar se disminuye el volumen corriente y la duración de la inspiración.

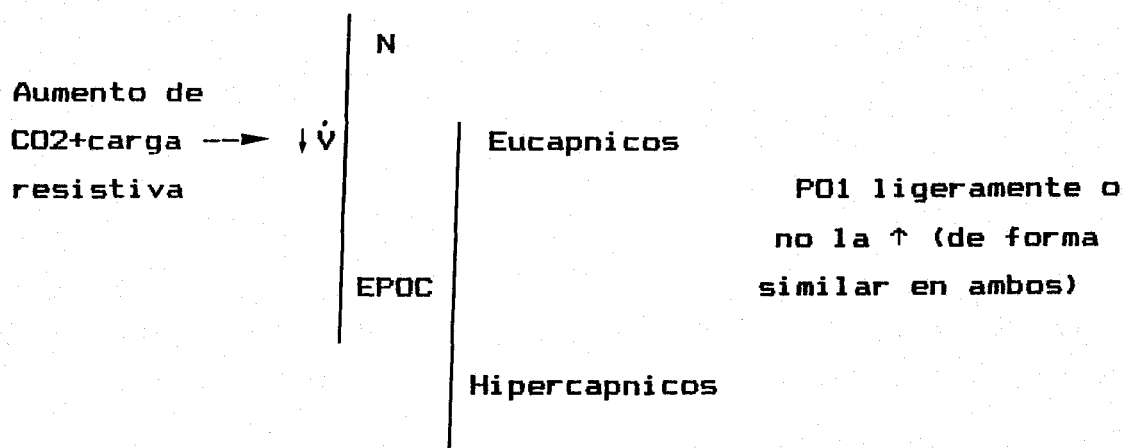
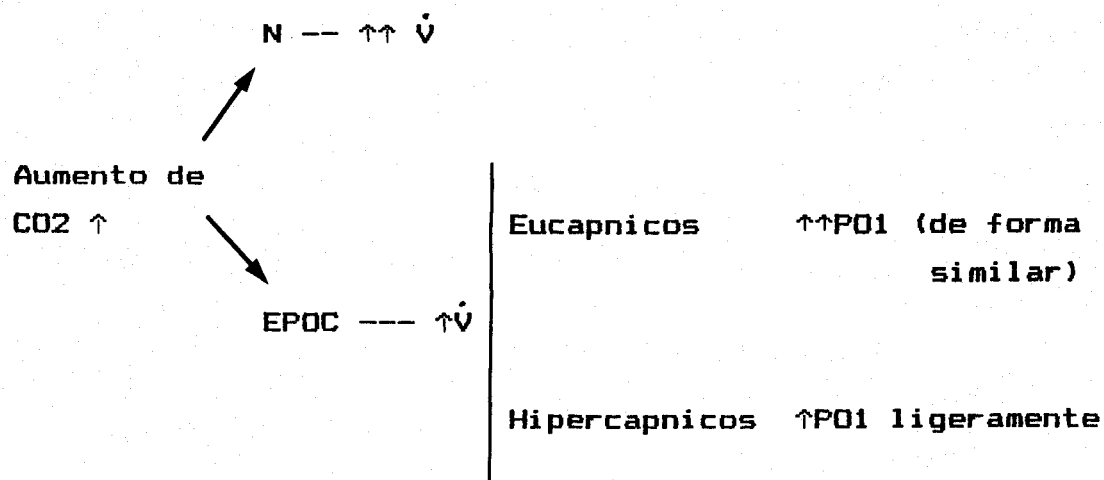
Wiley y Zechman<sup>98</sup> también refieren que los pacientes con obstrucción al flujo aéreo tienen disminuida su habilidad para detectar cargas, pero consideran la importancia de la fracción de Weber (si hay una resistencia basal mayor hará falta una mayor carga añadida para que se detecte). En los normales aumenta la severidad de la disnea al aumentar la carga y en los EPOC y asmáticos al aumentar el grado de obstrucción de las vías respiratorias.

Altose y Cherniak<sup>100</sup> estudiaron sujetos normales y EPOC eucapnicos e hipercapnicos, aplicándoles un estímulo hipercapnico (aumento de CO<sub>2</sub>) y un estímulo hipercapnico más una resistencia añadida (aumento de CO<sub>2</sub> + carga resistiva).

Una alteración de los gases inspirados, de la razón-tasa metabólica o de las propiedades mecánicas del pulmón y caja torácica, mediante el control químico, neuromecánico y actividad eferente respiratoria, ocasionarían cambios compensatorios en la respiración. Los defectos de este mecanismo de control darían lugar a hipoventilación y aumento de  $CO_2$  <sup>115-116</sup>.

Ante estos estímulos, analizaron la respuesta ventilatoria y la actividad eferente. La actividad eferente en normales se puede medir por la ventilación,  $PO_1$ , o actividad eléctrica del diafragma, pero en sujetos con aumento de la resistencia de la vía aérea (EPOC, asmáticos...), alteraciones elásticas pulmonares o alteraciones del  $Ti/T$  tot. y  $TE$  dicha actividad eferente se puede medir por la  $PO_1$  o la actividad eléctrica del diafragma, pero no por la ventilación <sup>117</sup>. Sin embargo, no debemos olvidar que la relación entre  $PO_1$  y actividad eferente depende de la FRC y la longitud inicial de los músculos inspiratorios, y en los pacientes con EPOC (con mayor FRC y menor longitud inicial muscular) la  $PO_1$  sería menor, para un nivel de actividad eferente.

Los resultados obtenidos en este estudio se pueden resumir en el siguiente esquema:



Como podemos apreciar, la quimiosensibilidad ( $\Delta \text{PO}_1 / \Delta \text{PCO}_2$ ) estaría alterada sólo en los EPOC hipercapnicos, mientras que había un incremento anormal en la actividad respiratoria eferente tanto en los EPOC hipercapnicos como en los eucapnicos ante las cargas.

Respecto a la hipercapnia, los EPOC eucapnicos aumentaban la PO<sub>1</sub> de forma similar a los normales, incluso la PO<sub>1</sub> a PCO<sub>2</sub>=60 era mayor, lo que podria reflejar que estos pacientes responden de una "forma más crónica" al tener alteraciones durante "largos tiempos" en la via aerea (¿estarían más entrenados?); sin embargo, los EPOC hipercapnicos no aumentaban la PO<sub>1</sub> ante la hipercapnia como los otros dos grupos estudiados.

La causa de esta diferencia entre los 2 grupos de pacientes con EPOC no estaría sólo en las alteraciones mecánicas respiratorias (sensibilidad mitigada de los mecanoreceptores del pulmón o de la caja torácica), ya que los EPOC eucapnicos tenían similares volúmenes respiratorios, tasa de flujo ( $Q=V/Z$ ) y PIM que los hipercapnicos; otra posible causa podria ser que la elevada concentración de CO<sub>3</sub>HNa en el LCR (en los EPOC hipercapnicos) actuara como efecto amortiguador ante las nuevas variaciones de CO<sub>2</sub><sup>116</sup> (sin embargo, la mayor amortiguación no puede prevenir un aumento agudo de CO<sub>2</sub> por exposición aguda) y por último podríamos pensar en una "respuesta intrínseca disminuida al aumento de CO<sub>2</sub>"<sup>117</sup> en algunos pacientes (quizás por alteraciones en el procesamiento central de los impulsos respiratorios), como lo corroboran diversos autores al informar de diferentes respuestas al aumento de CO<sub>2</sub> en personas normales<sup>120</sup> (antes del desarrollo de la enfermedad pulmonar), siendo la suma de las respuestas intrínsecas alteradas más las alteraciones mecánicas, la causa de la hipercapnia posterior<sup>121, 122</sup>. Algunos autores<sup>142</sup> relacionan esta respuesta mitigada con factores congénitos.



En un segundo aspecto, al aplicar una *carga resistiva* añadida, tanto los EPOC eucapnicos como los hipercapnicos, no aumentaban su actividad eferente (PO1) de forma similar a los normales, lo que nos podría sugerir que también "fallan" ante un incremento intrínseco de la resistencia de la vía aérea (broncoespasmo o sobreinfección), conduciendo a la hipoventilación y secundariamente a la hipercapnia.

Como posibles explicaciones a estos hallazgos podríamos pensar que la habilidad para detectar las resistencias respiratorias añadidas estaría alterada en los EPOC por los "trastornos" en la longitud-tensión de los músculos respiratorios, alteraciones en la configuración o en la acción de los mismos, o por la hiperinsuflación que estos pacientes tienen.

La fracción de Weber:  $\Delta$  Resistencia/Resistencia basal, se incrementa en los pacientes con EPOC ( con elevación persistente de la resistencia en la vía aérea), por lo que la sensibilidad respiratoria se mitigaría, posiblemente por un proceso de adaptación.

Sin embargo, aunque la PIM es menor en los pacientes con EPOC, la PO1 (tanto en EPOC como en normales) siempre fue menor que la PIM, por lo que "teóricamente" podrían responder igual, y respecto a la hiperinsuflación, al aumentar la FRC en personas normales mediante una resistencia inspiratoria no se obtuvieron alteraciones en la respuesta eferente (aunque en los EPOC debido a las alteraciones en la caja torácica, músculos... el aumento de la FRC no es comparable al de los normales).

Los mismos autores, Cherniak y Altose <sup>64</sup>, estudiaron la percepción de los cambios en la resistencia al flujo aéreo en 29 sujetos normales, 7 asmáticos y 14 pacientes con EPOC, analizando la mínima diferencia percibida- JND- (como % de la basal, para evitar las variaciones por las alteraciones en la fracción de Weber) y la estimación de magnitud (EM). Sus resultados indican que no había diferencia entre asmáticos y normales, pero los pacientes con EPOC tenían elevada la "mínima diferencia percibida" y el exponente de la estimación de magnitud era menor.

El aumento de la JND no se explicaría por una alteración de la sensibilidad sensorial global, ya que la sensibilidad para detectar el levantamiento de un peso era similar en los tres grupos; el menor exponente de la EM no se podría explicar sólo por el aumento de la resistencia en la vía aérea, ya que los asmáticos también la tenían aumentada y los normales con una carga añadida (similar al aumento de la Raw en los EPOC) previa a los posteriores incrementos de la carga para el estudio, no mostraban este exponente disminuido.

Dichos autores, también estudiaron la relación entre la percepción de los cambios de resistencia al flujo aéreo y el grado de compensación respiratoria durante las cargas resistivas, obteniendo los resultados siguientes:

↑ Ventilación

= en N y A

pero menor en la EPOC.

-Posiblemente por peores condiciones musculares (tienen que realizar más trabajo.

↑ CO<sub>2</sub>

↑ CO<sub>2</sub>

↑ P<sub>O<sub>1</sub></sub>

= en N y EPOC (la mayoría eran eucapnicos)

MAYOR en los asmáticos

-¿Estarían más entrenados?

↑CO<sub>2</sub>+carga

resistiva → ↑↑ P<sub>O<sub>1</sub></sub>

= en N y asmáticos

DISMINUIDA en los EPOC

Según estos hallazgos, tanto los normales como los asmáticos eran capaces de aumentar la ventilación de forma adecuada (siempre que no lleguen a la fatiga muscular) ante estos estímulos (aunque los asmáticos tendrían que aumentar más la PO<sub>1</sub> que los normales para mantener la ventilación adecuada, al tener que vencer una resistencia mayor); pero los pacientes con EPOC no eran capaces de aumentar la ventilación de forma adecuada ante los estímulos, conduciendo a la hipoventilación e hipercapnia. De esto se deduce que la atenuación en la detección de la carga resistiva añadida en los pacientes con EPOC podría deberse a la atenuación de la actividad de los mecanorreceptores respiratorios, como resultado de la adaptación o a algún defecto en el procesamiento central.

Parece que es un hecho la "adaptación de la sensación <sup>112</sup> respiratoria": Cuando la aplicación de un estímulo se mantiene durante un periodo prolongado de tiempo o se presenta repetidamente, ocurre la adaptación y la intensidad sensorial de un estímulo dado disminuye; después de respirar contra una moderada carga resistiva unos minutos, la intensidad percibida de la carga disminuye.

Aunque la explicación de este hecho no es bien conocida, podríamos pensar varios aspectos: una carga persistente ocasionaría descargas motoras hacia los músculos (de una forma casi constante), secundariamente aumentaría la tensión muscular y para mantener esta tensión harían falta menos descargas motoras, con lo que se disminuiría la sensación; por otra parte, podría ocurrir una adaptación de la percepción central a lo largo del tiempo o una adaptación

de la actividad de los receptores musculares periféricos, emitiendo menos descargas aferentes ante el incremento mantenido de la tensión muscular.

Este proceso de adaptación podría explicar (en parte) las alteraciones en la percepción de las cargas ventilatorias en pacientes con EPOC y asmáticos con broncoconstricción crónica.

HIPOTESIS DE TRABAJO

OBJETIVO DEL ESTUDIO

## HIPOTESIS DE TRABAJO

---

ES UN HECHO DE OBSERVACION CLINICA HABITUAL ver que los enfermos diagnosticados de bronconeumopatia obstructiva crónica (EPOC) hipoventilan con unos valores de la resistencia de la via aerea (Raw) discretamente elevados; sin embargo, los enfermos con asma bronquial no hipoventilan habitualmente y cuando lo hacen necesitan una cifra de Raw mucho más alta que la de los EPOC <sup>108, 104</sup>. Este hecho se acentúa mucho más en las personas normales que para hipoventilar necesitan aumentar de forma extraordinaria la Raw <sup>86</sup>.

Esta diferente respuesta entre EPOC y Asmáticos ha sido interpretada en el sentido de que los EPOC responden de forma mitigada ante el estímulo del aumento de resistencias, pudiendo localizarse la alteración a nivel central ó a nivel de los mecanoreceptores pulmonares <sup>64, 84, 105</sup>. Por otra parte autores como Bellamare y Grassino <sup>137, 140</sup> al estudiar la producción de la fatiga del diafragma y Sharp <sup>141</sup> al analizarlo en los EPOC, consideran que las características mecánicas en estos pacientes (aumento de la carga mecánica e hiperinsuflación) conducirían a una más facil fatigabilidad y secundariamente a la hipoventilación (descenso del VE y aumento del CO<sub>2</sub>).

ESTA TESIS HA SIDO REALIZADA CON EL OBJETO de estudiar la precocidad en la detección de la disnea ó el umbral de la misma (mínima resistencia inspiratoria añadida necesaria para la percepción) en enfermos con EPOC, asma bronquial , y un grupo control de personas normales, para obtener información sobre la existencia ó no de una menor sensibilidad en los enfermos con EPOC en la detección de la disnea que pudiese explicarnos la mayor hipoventilación de estos enfermos con una Raw igual a la de los asmáticos.



MATERIAL Y METODO

## MATERIAL Y METODO

---

Se han estudiado un total de 35 sujetos voluntarios separados en 3 grupos.

El grupo I estaba compuesto por 13 enfermos diagnosticados de asma bronquial, 6 mujeres y 7 hombres con una edad media de  $53,69 \pm 9,31$  años. Todos ellos estaban previamente estudiados en el hospital y presentaban una clínica de crisis de disnea paroxística con sibilancias. Todos, en alguna ocasión, habían sido explorados funcionalmente (EFR) mostrando una obstrucción reversible con broncodilatadores.

El grupo II consistía en 11 enfermos, diagnosticados de EPOC con una edad media de  $57,45 \pm 8,29$  años. Tenían una clínica de tos, expectoración y disnea de esfuerzo. En el estudio funcional presentaban una obstrucción permanente a lo largo de dos años y signos de insuflación en la radiografía de torax (Rx).

Por último el grupo III era el grupo control compuesto por 11 personas normales, elegidos dentro del personal de laboratorio y familiarizados con las técnicas. Cuatro mujeres y 7 hombres, con una edad media de  $28,27 \pm 4,60$  años. Ninguno presentaba alteraciones clínicas, radiológicas, ni funcionales.

El ESTUDIO BASAL realizado a todos los pacientes consistió en espirografía, pletismografía corporal, determinación de presiones musculares máximas y gasometría arterial. Al grupo control no se le realizó gasometría arterial.

Las espirografías fueron realizadas en un espirógrafo de campana Volumograph-Mihjhardt de nueve litros, previamente calibrado con una jeringa de cinco litros. Se exigieron al menos tres curvas reproducibles, eligiendo la mejor de ellas. Todos los volúmenes fueron corregidos a condiciones B.T.P.S.. Las tablas de normalidad utilizadas fueron las de Kamburoff y Woitowitz<sup>20</sup>. Todos los volúmenes se expresaron en centímetros cúbicos.

Las resistencias de la vía aérea (Raw) se determinaron en un pletismógrafo corporal Jaeger de volumen constante (920 l) a una frecuencia respiratoria constante estandarizada por metrónomo. Se exigieron un mínimo de 10 curvas reproducibles, tomando la media de todas ellas. Las Raw medidas fueron inspiratorias y a un flujo de 0,5 litros/segundo. Se expresan en cms/H<sub>2</sub>O litro/segundo. Nuestro límite de normalidad es hasta 2cm de H<sub>2</sub>O/l/seg.

Para analizar la presión muscular inspiratoria en una inspiración normal (Pi) estudiamos la presión boca (Pb) en un transductor de presión. Anulamos el eje X y en el eje Y registramos la presión con el paciente respirando a volumen corriente (Vt). Las mediciones las realizamos a Pv50 (40mm----5cms H<sub>2</sub>O).



También registramos la presión muscular máxima inspiratoria a FRC ( $P_i$  max) mediante un transductor de presión. Con el paciente respirando a volumen corriente se le pedía que hiciera una inspiración máxima en intensidad cuando estaba a capacidad residual funcional (FRC), es decir, al final de la inspiración, contra la vía aérea ocluida. Se utilizaba de nuevo el sistema de inscripción X-Y; se "anulaba" el eje X y en el eje Y registrábamos la presión boca ( $P_b$ ) a una velocidad constante de circulación del papel. Se realizaron las medidas con la equivalencia  $P_v$  400 (1mm—1cm H<sub>2</sub>O de presión).

Seguidamente realizamos la relación  $P_i/P_i$  max  $\times$  100 (porcentaje de presión con respecto a la máxima utilizada en una inspiración normal).

Para el estudio de la forma de ventilar, registrábamos en el eje Y el volumen a la vez que anulábamos el eje X y poníamos una velocidad del papel de 2,5 cm/seg. Con las equivalencias adecuadas medimos el  $V_t$ ,  $T_i$ ,  $T_e$  y la Frec. A partir de estos datos se calcularon los parámetros del ciclo inspiratorio en sus componentes de flujo medio inspiratorio ( $V_t/T_i$ ) y proporción entre el tiempo inspiratorio y tiempo total ( $T_i/T_t$ ) según la descomposición de la ventilación en sus componentes de "driving" y "timing" respectivamente,  $V_e = V_t/T_i \times T_i/T_t$ .

La muestra de la gasometría arterial se extrajo de la arteria humeral. De dicha muestra se analizó la presión arterial de O<sub>2</sub> ( $P_a$  O<sub>2</sub>), presión arterial de CO<sub>2</sub> ( $P_a$  CO<sub>2</sub>) y el

pH. Se utilizaron simultaneamente 2 analizadores de gases: Corning 168 y AVL 945. Ambos eran de medida directa y se exigía una buena concordancia entre ambos resultados.

Por último analizamos el coste metabólico de la respiración (ITT), es decir el índice tensión-tiempo de Bellamare y Grassino <sup>139.140</sup> que es igual al producto de la  $P_i/P_{i\max}$  y del  $T_i/T_t$  ):  $ITT = P_i/P_{i\max} \times T_i/T_t$ . El  $T_i/T_t$  lo obtuvimos en el neumotacógrafo.

Los parámetros basales estudiados fueron :  $P_i$ , Frecuencia, volumen corriente ( $V_t$ ), volumen minuto ( $V_e$ ) que es igual a  $V_t \times \text{Frec}$ ,  $T_i$ ,  $T_e$ ,  $T_t$  ( $T_i+T_e$ ),  $V_t/T_i$ ,  $V_t/T_e$ ,  $T_i/T_t$ ,  $P_i/P_{i\max}$ , ITT,  $R_{aw}$ , Presiones musculares a FRC ( $P_{i\max}$ ), capacidad vital (VC), flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), índice de Tiffeneau FEV1% ( $FEV1/VC$ ),  $P_a O_2$  y  $P_a CO_2$ .

Para este estudio se construyó un SISTEMA formado por un tubo de 3 cms de diámetro interior. En su interior iba intercalado un diafragma que disminuía la sección del tubo a voluntad del explorador mediante un mecanismo externo. El explorador podía fácilmente cambiar el diámetro sin que el enfermo lo advirtiera. La resistencia del sistema, que se intercalaba en la línea inspiratoria, era lineal a flujos de 1 litro por segundo oscilando entre 0 y 7,6 cms H<sub>2</sub>O.

La METODICA empleada fue la siguiente:

A todos los sujetos se les realizaba previamente espirografia, gasometria arterial (excepto a los normales) y presión muscular máxima inspiratoria a FRC (Pi max).

A continuación se les daba las siguientes instrucciones: "Vd va a respirar por este tubo y nos señala cuando sienta dificultad o molestias para respirar".

Se conectaba el enfermo al sistema a través de una boquilla registrando de forma simultánea y a volumen circulante los siguientes parámetros: presión boca, frecuencia, volumen circulante, tiempos inspiratorios y espiratorios, flujos inspiratorios y espiratorios y resistencias de las vias aéreas de forma basal (con el sistema intercalado sin ofrecer resistencia añadida-resistencia 0 cms H<sub>2</sub>O).

Una vez conectado y sin disminuir el diámetro de la línea inspiratoria el enfermo ventilaba durante 3 minutos. Si presentaba alguna molestia o dificultad era eliminado del estudio. Si no sentía ninguna molestia se aumentaba la resistencia inspiratoria de forma gradual y siempre manteniendo tres minutos ventilando hasta conseguir el umbral de la disnea.

Durante el incremento gradual de la resistencia se iba intercalando la resistencia basal e y una vez conseguido el umbral, el explorador aumentaba o disminuía la resistencia

inspiratoria con objeto de confirmar la cifra del umbral a la vez que exigiamos que el sujeto detectase la misma cifra en tres ocasiones para estar seguros de que estabamos en el comienzo de la percepci3n de la disnea.

Una vez determinado el umbral se volvian a registrar todos los parámetros funcionales que se habian realizado de forma basal.

La magnitud de la sensaci3n era objetivada por el propio enfermo señalando la intensidad en una escala de Borg numerada del 0 al 10, siendo el valor 0 ninguna dificultad respiratoria y el valor 10 máxima dificultad.

El estudio estadístico aplicado ha sido el test de la U de Mann-Whitney.

RESULTADOS



## RESULTADOS

---

En la tabla I están expresadas las medidas y DS de los 3 grupos en cuanto a edad, peso, valores gasométricos y  $P_i$  max. Se puede observar (tabla II) que no existen diferencias en cuanto a edad entre el grupo de EPOC y Asma, ni tampoco respecto al peso, aunque sí existe una mayor  $P_a$   $O_2$  en los asmáticos.

En la tabla III están reflejados los valores espirográficos, cuyo estudio estadístico (tabla IV) nos demuestra que el grupo de asma está en mejor situación mecánica que los EPOC, con una mayor VC y FEV1.

En la tabla V se expresan las medias y DS de las resistencias basales y en el umbral de los tres grupos. La significación estadística ( $P < 0,05$ ) entre los valores basales y en el umbral de cada grupo se expresan con un asterisco (\*). En la misma tabla podemos apreciar la resistencia basal más la resistencia añadida ( $R_{aw} B + R_{aw} \text{añad}$ ), el cociente entre la resistencia en el umbral y la suma de la basal más la añadida ( $R_{aw} U / R_{aw} B + R_{aw} A$ ), la resistencia añadida necesaria para llegar al umbral y la escala de Borg en el umbral en cada uno de los grupos.

En la figura 10 podemos apreciar gráficamente las Raw basales y en el umbral en los 3 grupos, junto con la comparación entre los grupos para dicho parámetro y situación. Podemos observar que basalmente no existen diferencias entre EPOC y asmáticos, y tras conseguir el umbral tampoco había diferencias. Lógicamente el grupo de personas normales tenían una menor resistencia en ambas situaciones.

No encontramos diferencias en el estímulo aplicado (resistencia del propio enfermo más la resistencia añadida por el explorador) para conseguir el umbral de la disnea entre los 3 grupos estudiados (figura 11). Tampoco mostró diferencias significativas entre los 3 grupos la escala de Borg en el umbral.

Las medias y DS de los parámetros estudiados en la "forma de ventilar" se expresan en las tablas VI y VII. En la tabla VI se expresan los parámetros relacionados con los tiempos respiratorios y en la tabla VII los relacionados con volúmenes y flujos. La aplicación de la resistencia externa ocasionó en todos los grupos un aumento en los tiempos y un descenso en los flujos, aunque encontramos diferencias significativas ( $P < 0,05$  \*) respecto a sus valores basales, sólo en el  $V_t$  de los normales, y  $V_e$  y flujos en normales y pacientes con EPOC.

La representación gráfica y el estudio comparativo entre grupos para cada parámetro y situación se muestran en

las figuras 12 a la 19. Los tiempos inspiratorios no son diferentes estadísticamente entre los 3 grupos ni de forma basal ni en el umbral de la disnea (figura 12). En la figura 13 podemos ver que el tiempo espiratorio es muy superior en los asmáticos tanto basalmente como una vez conseguido el umbral, lo que se refleja en el tiempo total que es superior en el grupo de asma (figura 14 ). La relación del tiempo inspiratorio con respecto al total es la misma en los 3 grupos, tanto basalmente como en el umbral de la disnea (figura 15). Consecuentemente el grupo de pacientes con EPOC tiene una mayor frecuencia ventilatoria que el grupo de asma en los dos puntos estudiados (figura 16) y esto lleva consigo un mayor volumen minuto en el grupo de EPOC, aunque sin significación estadística (figura 17 ). Los flujos inspiratorios y espiratorios están representados en las figuras 18 y 19, en las que se observa que el grupo de pacientes con EPOC tiene un flujo inspiratorio superior al grupo normal de forma basal y un flujo espiratorio superior al grupo de asma tanto en forma basal como en el umbral.

Las medias y DS de los parámetros estudiados para la "CONTRACCION MUSCULAR" se expresan en la tabla VIII. Todos los parámetros estudiados mostraron diferencias significativas entre los valores basales y en el umbral en todos los grupos. La representación gráfica y el estudio comparativo entre grupos para cada parámetro y situación se muestra en las figuras 20, 21 y 22.

La presión muscular necesaria para ventilar a volumen circulante de forma basal es significativamente superior en

el grupo de pacientes con EPOC con respecto al grupo de asmáticos (figura 20) y sigue siendo superior en el umbral, aunque no de forma significativa. Lo mismo sucede con el porcentaje de presión con respecto a la máxima (figura 21). Como consecuencia, el coste metabólico de la ventilación (ITT) es superior tanto basalmente como una vez conseguido el umbral en el grupo de pacientes con EPOC (figura 22).

TABLA I

DATOS BASALES

		NORMAL	EPOC	ASMATICOS
EDAD	media	28,27	57,45	53,69
	DS	4,60	8,29	9,31
PESO	media	101,54	138	126,38
%real	DS	12,47	36,14	5,92
pO2	media		67,81	74,92
	DS		13,33	5,92
pCO2	media		43,09	38,92
	DS		8,63	4,73
Pi max	x	80,63	53,72	68,38
a FRC	DS	6,05	21,38	12,54

## TABLA II

ESTUDIO ESTADISTICO

## EDAD:

ASMA - NORMAL  $p < 0,0001$ EPOC - NORMAL  $p < 0,0001$ 

## PESO

ASMA - NORMAL  $p < 0,0015$ EPOC - NORMAL  $P < 0,002$

TABLA III

DATOS BASALES

		NORMAL	EPOC	ASMATICOS
FEV1	media	103,8	46,09	79,46
	DS	18,70	14,37	37,36
FEV1%	media	84,09	51,72	64,23
	DS	6,18	9,31	18,50
VC%	media	105	70	87,61
	DS	16,60	21,84	17

## TABLA IV

ESTUDIO ESTADISTICO

## FEV1:

ASMA - EPOC	$p < 0,02$
ASMA - NORMAL	$p < 0,04$
EPOC - NORMAL	$p < 0,0001$

## FEV1%

ASMA - NORMAL	$p < 0,001$
EPOC - NORMAL	$p < 0,0001$

## VC%

ASMA - EPOC	$p < 0,04$
ASMA - NORMAL	$p < 0,05$
EPOC - NORMAL	$p < 0,002$



TABLA V

	A	E	N
Raw			
basal	2,82 ± 1,35	3,59 ± 1,14	1,12 ± 0,23
umbral	5,89 ± 3,52 *	6,45 ± 3,51 *	3,21 ± 2,81 *
RawB+Raw añad	6,12 ± 3,48	6,75 ± 3,44	4,04 ± 3,07
RawU/RawB+R.A	18,4 ± 15,8	15,2 ± 11,5	22 ± 12,2
R añadida	3,30 ± 2,1	3,16 ± 2,3	2,92 ± 2,8
E Borg umbral	2,92 ± 1,20	2,41 ± 1,04	2,27 ± 1,33

TABLA VI

	A	E	N
Ti basal	1,08 ± 0,22	0,89 ± 0,2	1,18 ± 0,56
umbral	1,24 ± 0,30 NS	0,99 ± 0,22 NS	1,25 ± 0,51 NS
Te basal	1,86 ± 0,51	1,4 ± 0,32	1,48 ± 0,68
umbral	2,26 ± 0,71 NS	1,43 ± 0,34 NS	1,51 ± 0,67 NS
Tt basal	2,88 ± 0,51	2,30 ± 0,48	2,66 ± 1,23
umbral	3,51 ± 0,89 p=0,0501	2,33 ± 0,51 NS	2,76 ± 1,15 NS
Frec basal	17,8 ± 2,42	23,1 ± 3,94	19,4 ± 6,19
umbral	16 ± 3,08 NS	21 ± 3,26 NS	18,7 ± 6,36 NS
Ti/Tt basal	0,38 ± 0,07	0,39 ± 0,08	0,44 ± 0,04
umbral	0,36 ± 0,09 NS	0,42 ± 0,09 NS	0,43 ± 0,08 NS

TABLA VII

	A	E	N
Vt basal	0,72 ± 0,28	0,72 ± 0,12	0,76 ± 0,29
umbral	0,68 ± 0,24 NS	0,61 ± 0,15 NS	0,57 ± 0,23 p=0,0059*
Ve basal	12,5 ± 4,81	16,4 ± 2,79	13,8 ± 5,26
umbral	10,8 ± 3,08 NS	12,6 ± 3,33 p=0,012*	9,77 ± 3,76 p=0,019*
Vt/Ti basal	0,69 ± 0,3	0,82 ± 0,4	0,73 ± 0,4
umbral	0,55 ± 0,71 NS	0,61 ± 0,75 p=0,028*	0,49 ± 0,22 p=0,012*
Vt/Te basal	0,39 ± 0,1	0,62 ± 0,1	0,53 ± 0,1
umbral	0,30 ± 0,1 NS	0,50 ± 0,14 p=0,03*	0,42 ± 0,17 p=0,03*

TABLA VIII

	A	E	N
Pi basal	0,14 ± 0,12	0,57 ± 0,13	0,31 ± 0,1
umbral	2,11 ± 1,23 *	2,86 ± 1,65 *	1,44 ± 1,4 *
Pi max	60,2 ± 14,5	54,4 ± 20,7	80,6 ± 6,05
Pi/Pi max basal	0,64 ± 0,29	1,20 ± 0,55	0,36 ± 0,13
umbral	2,93 ± 2,11 *	6,09 ± 0,21 *	1,81 ± 0,83 *
ITT basal	0,0022 ± 0,001	0,004 ± 0,002	0,001 ± 0,001
umbral	0,01 ± 0,01 *	0,03 ± 0,02 *	0,01 ± 0,01 *

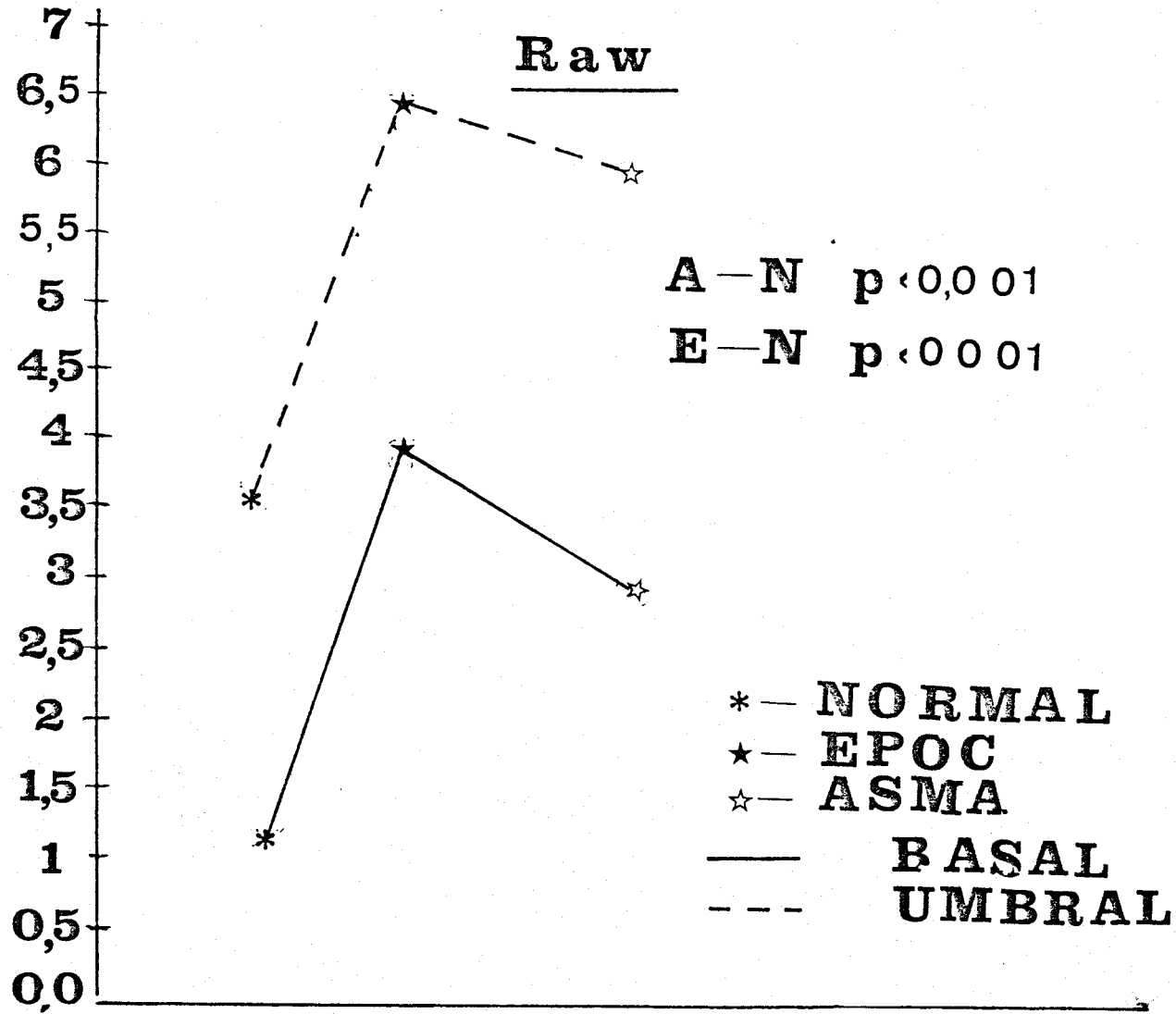


FIGURA 10

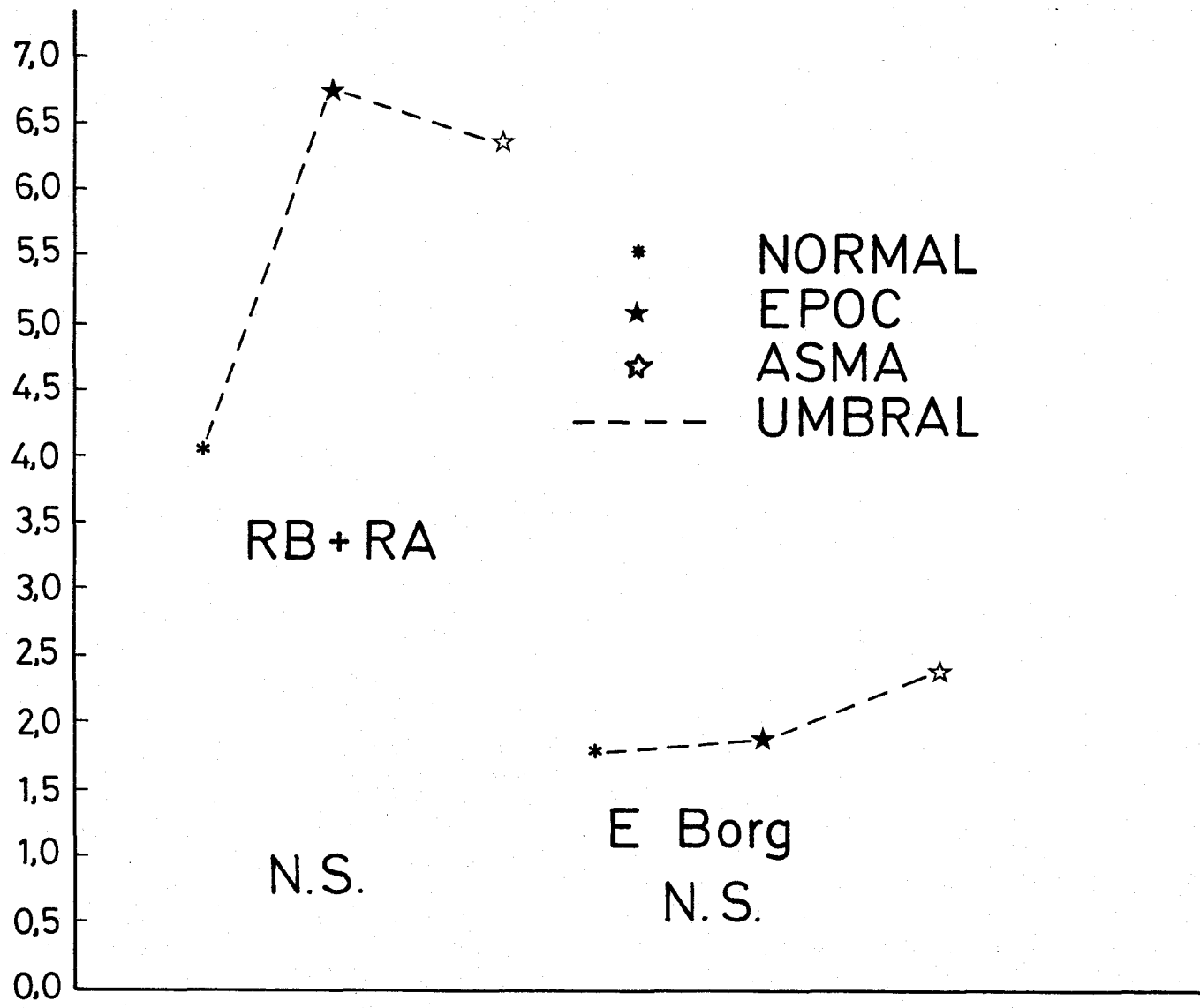


FIGURA 11

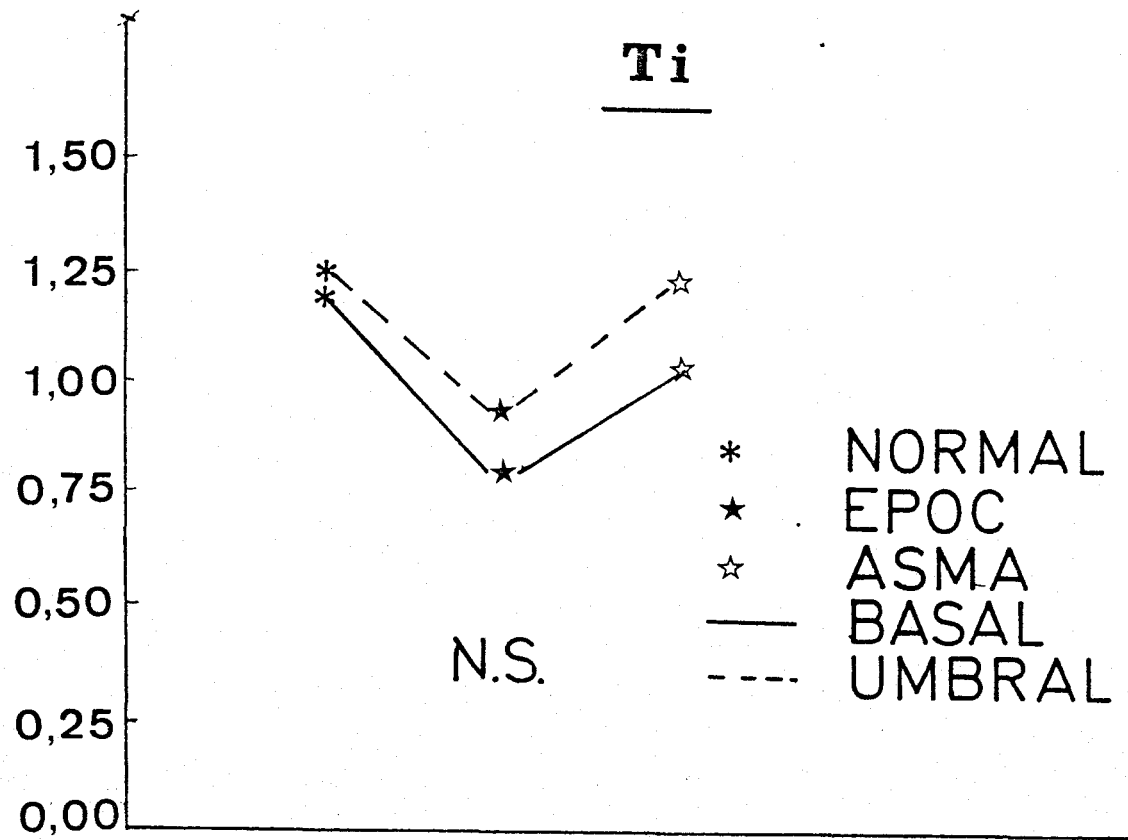


FIGURA 12

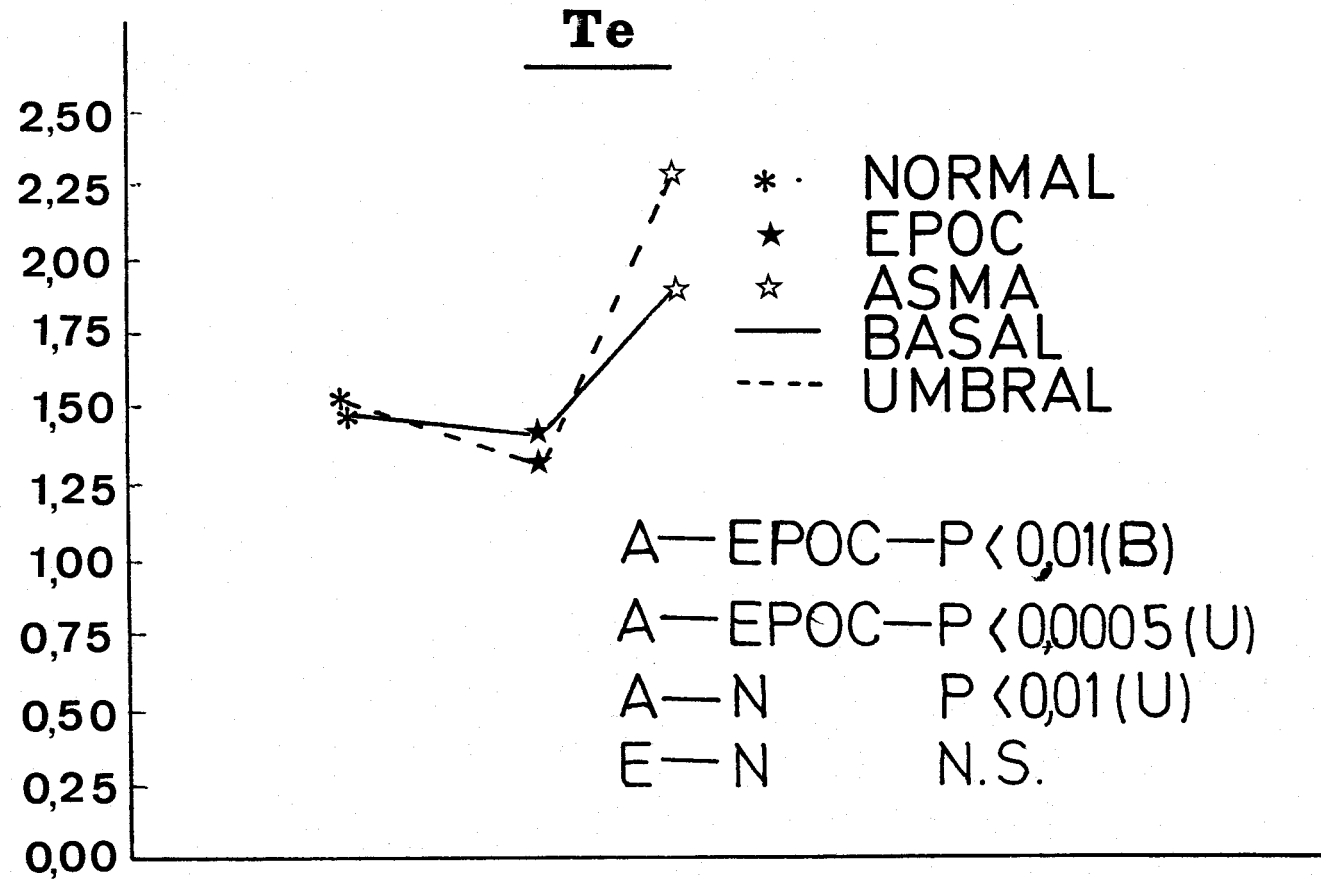


FIGURA 13



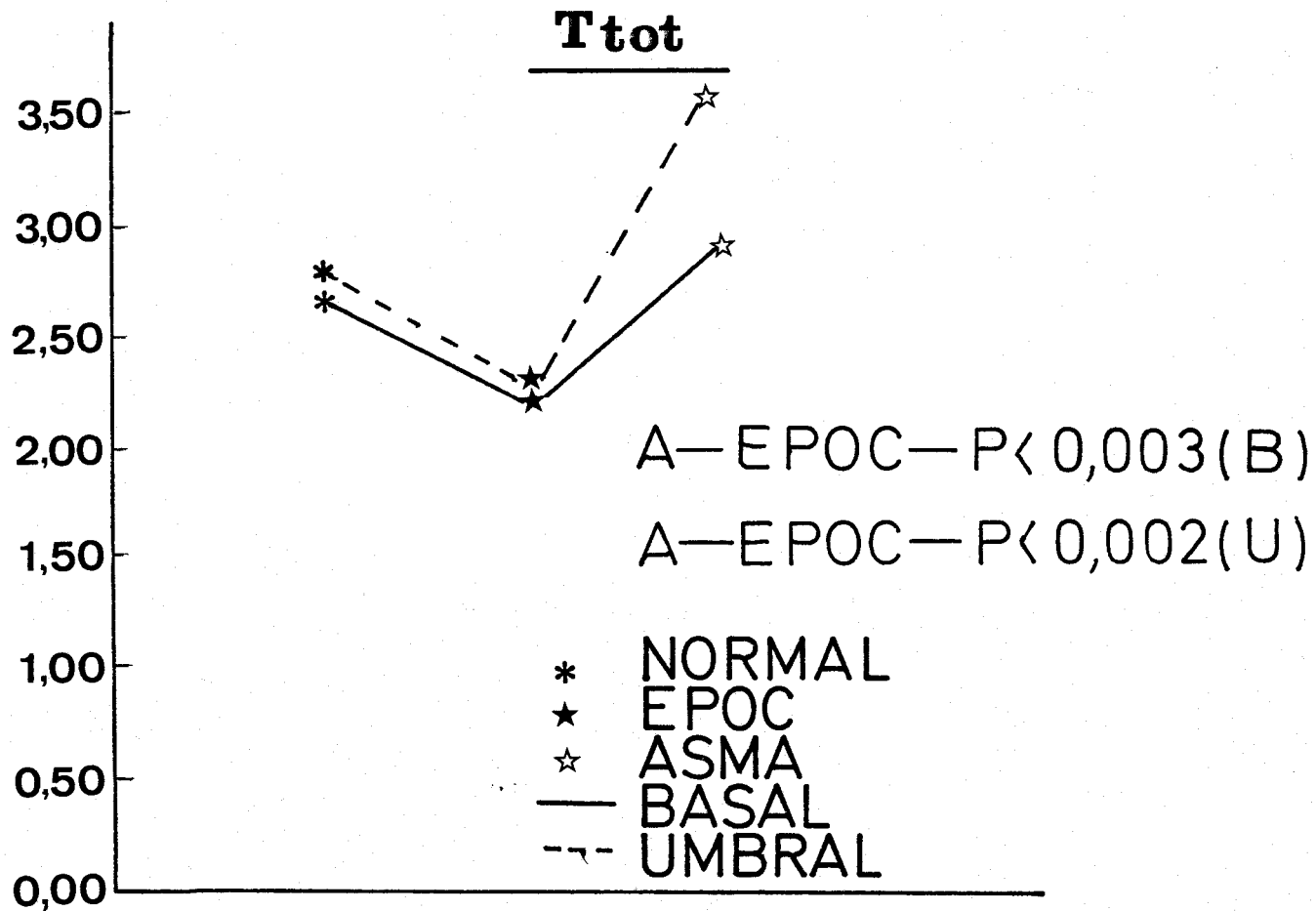


FIGURA 14

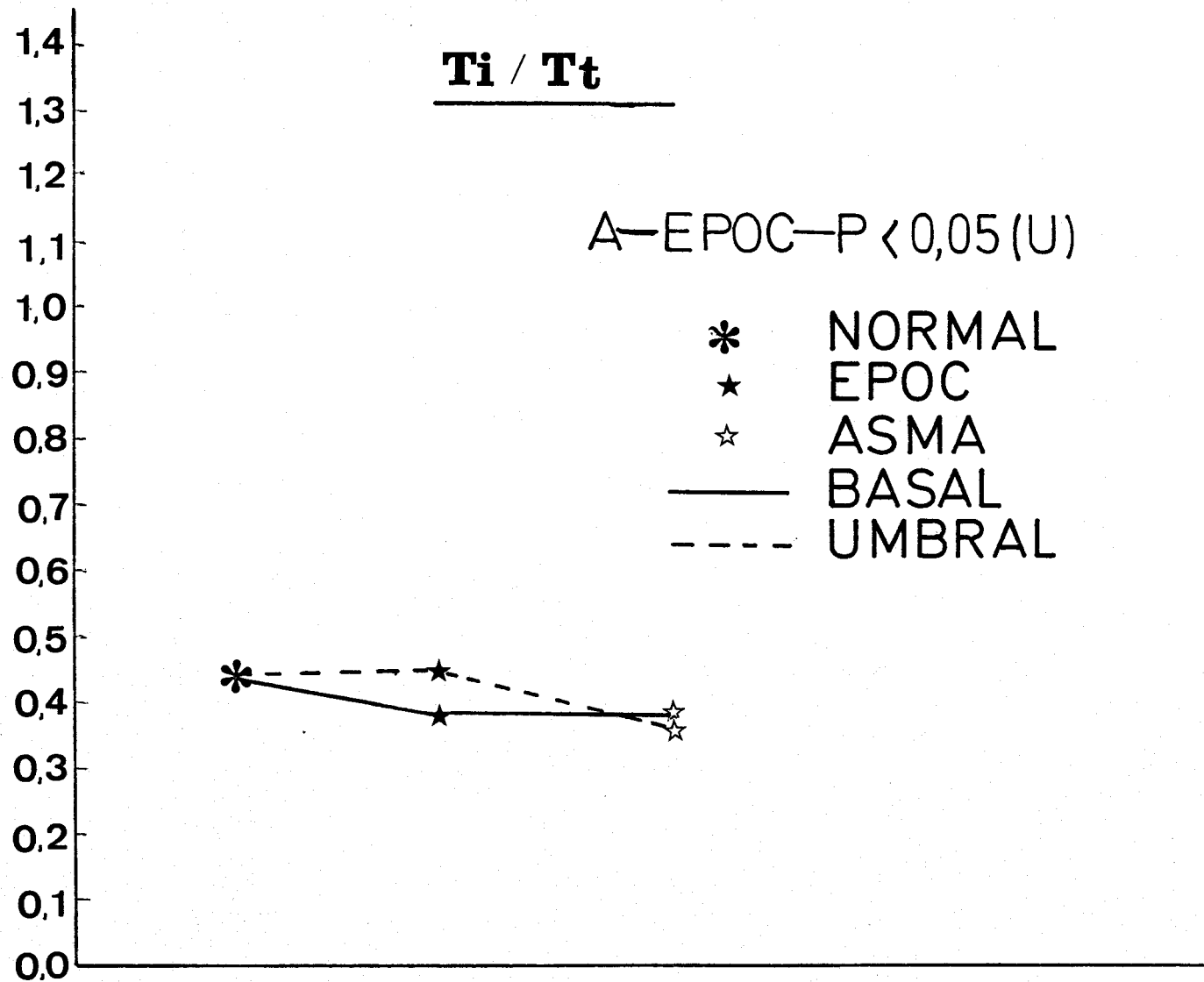


FIGURA 15

Fre c

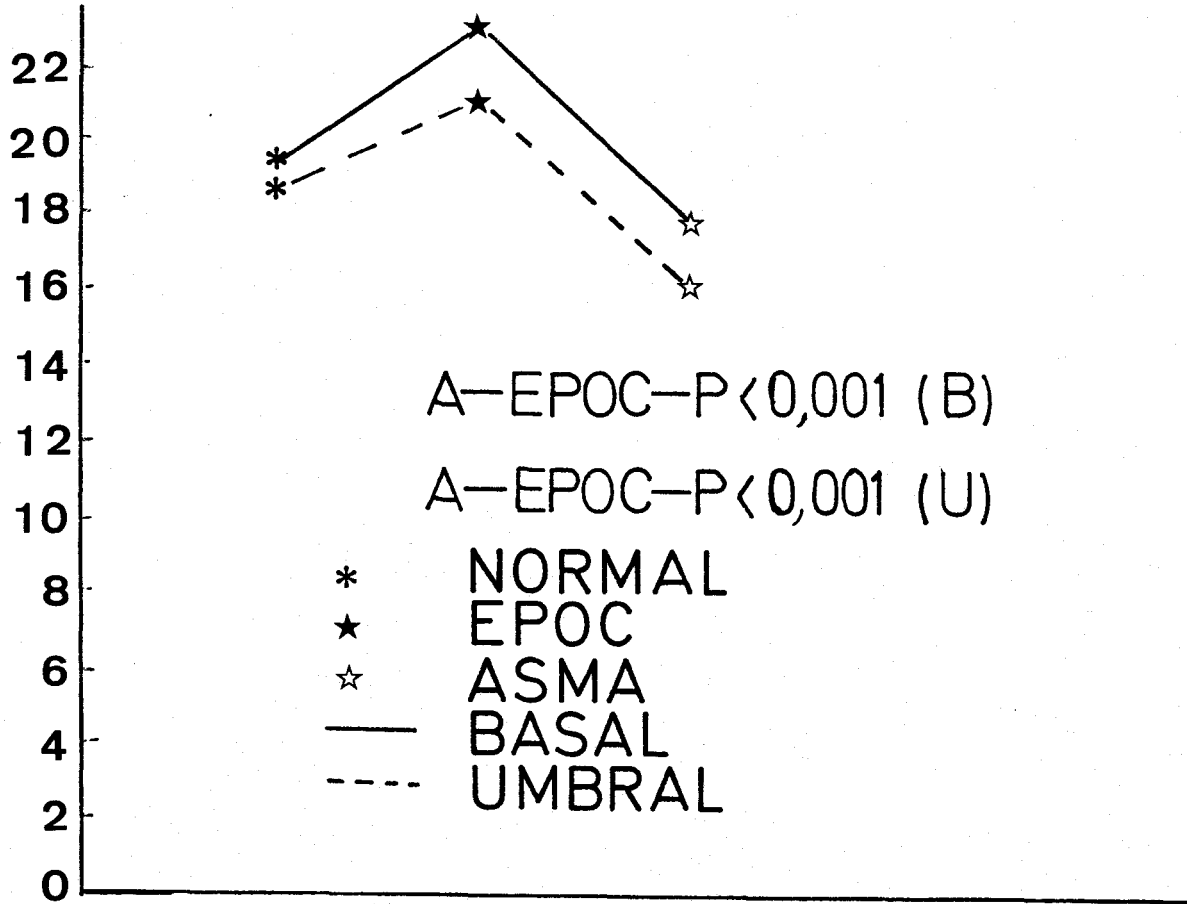


FIGURA 16

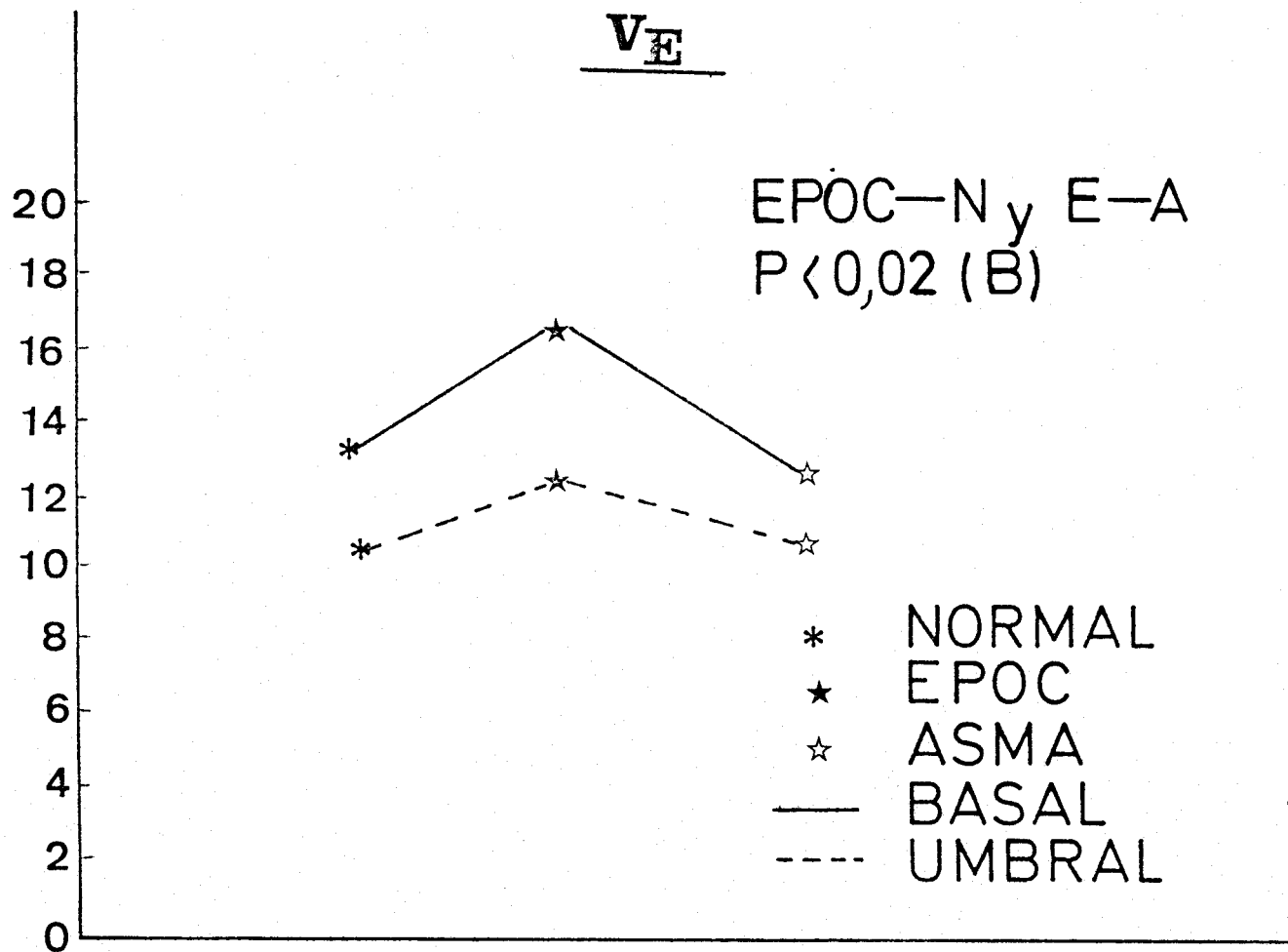


FIGURA 17

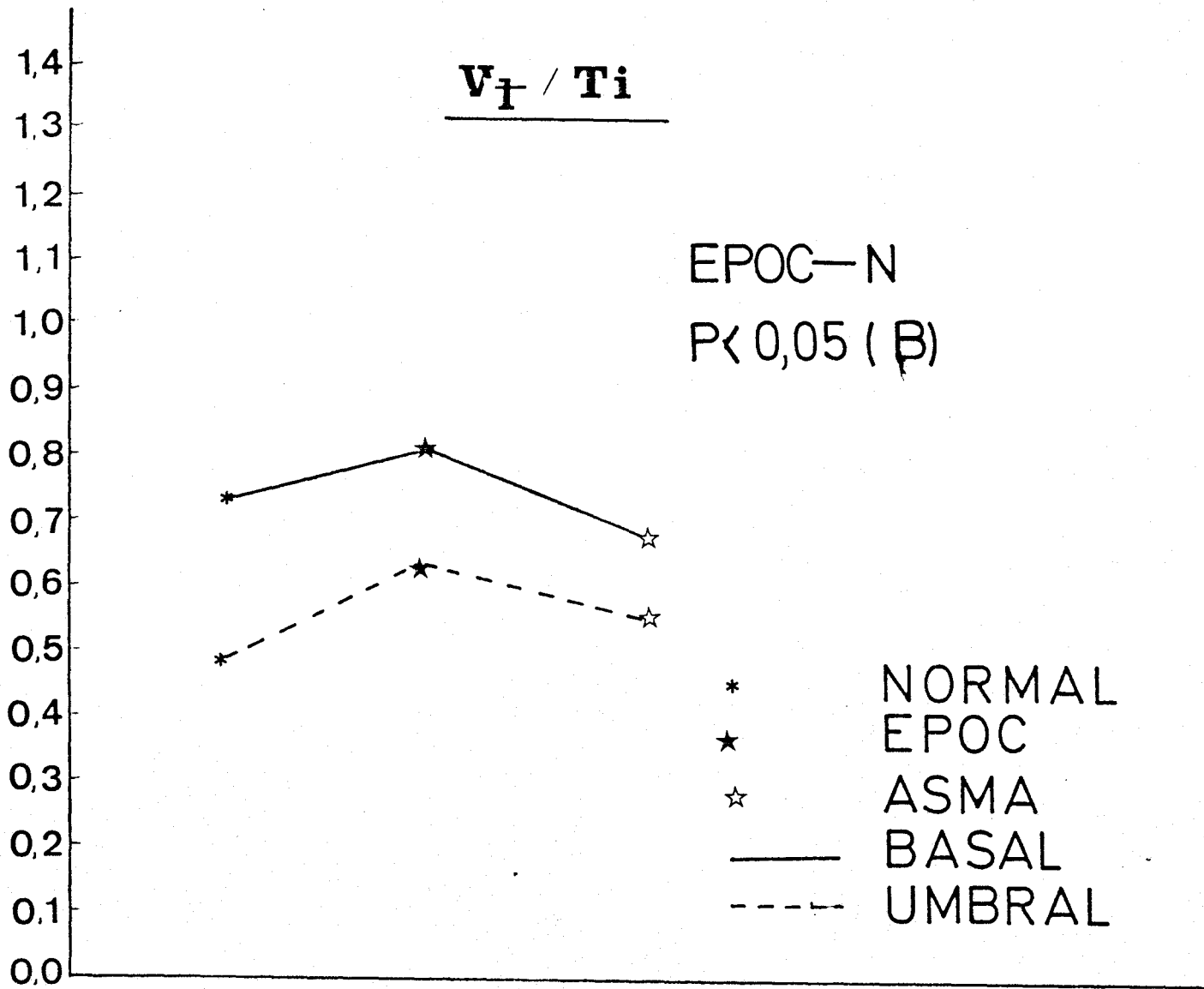


FIGURA 18

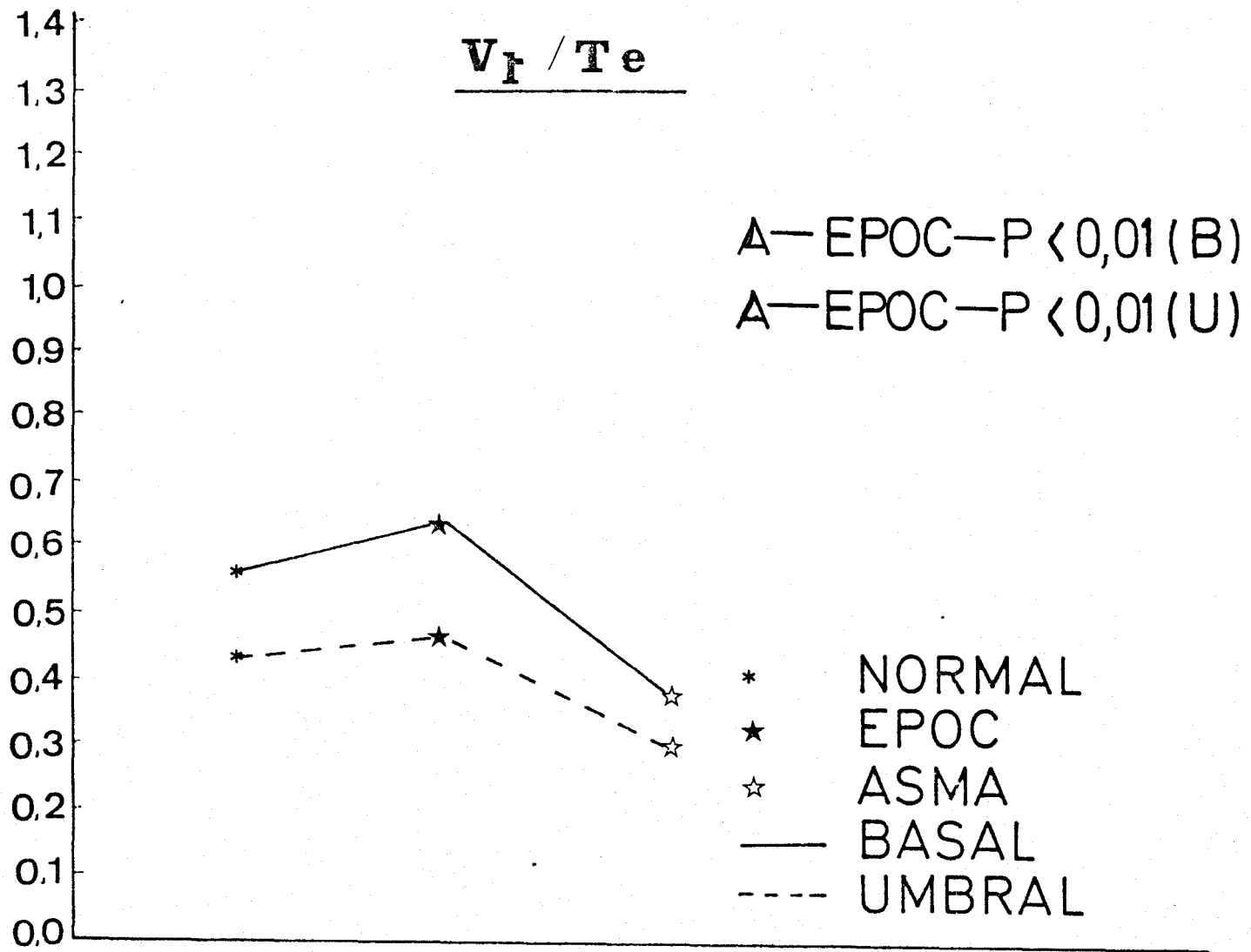


FIGURA 19



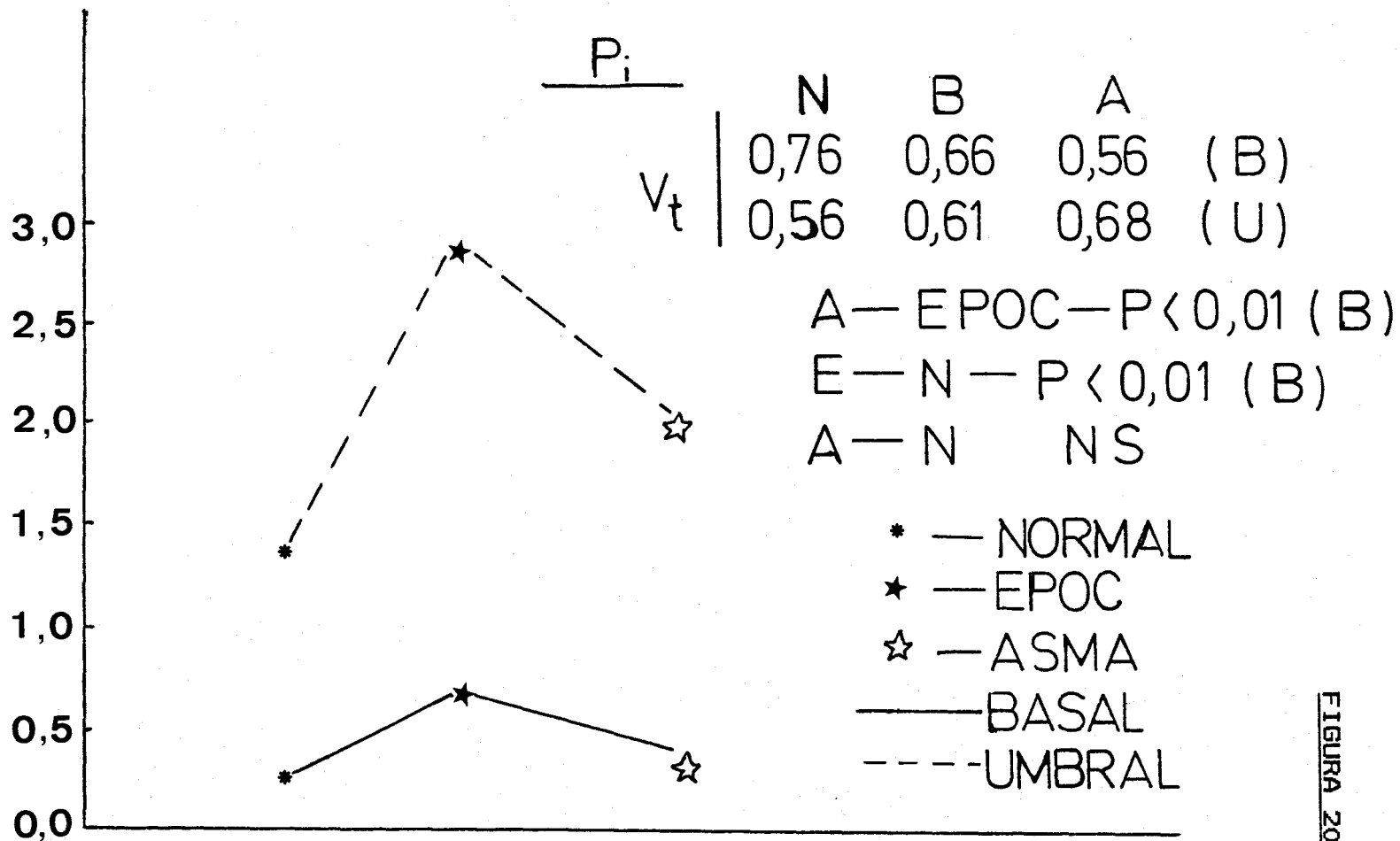


FIGURA 20

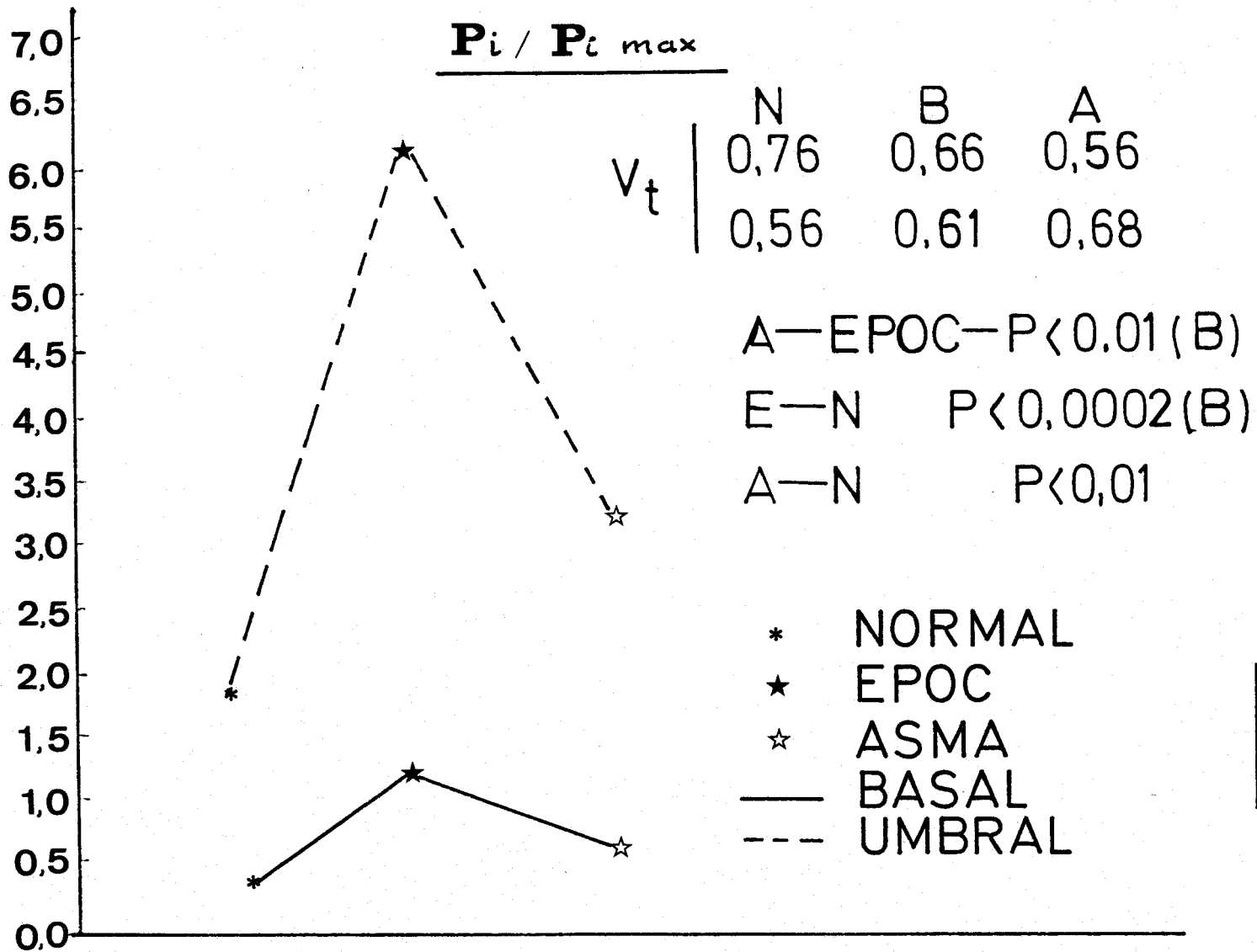
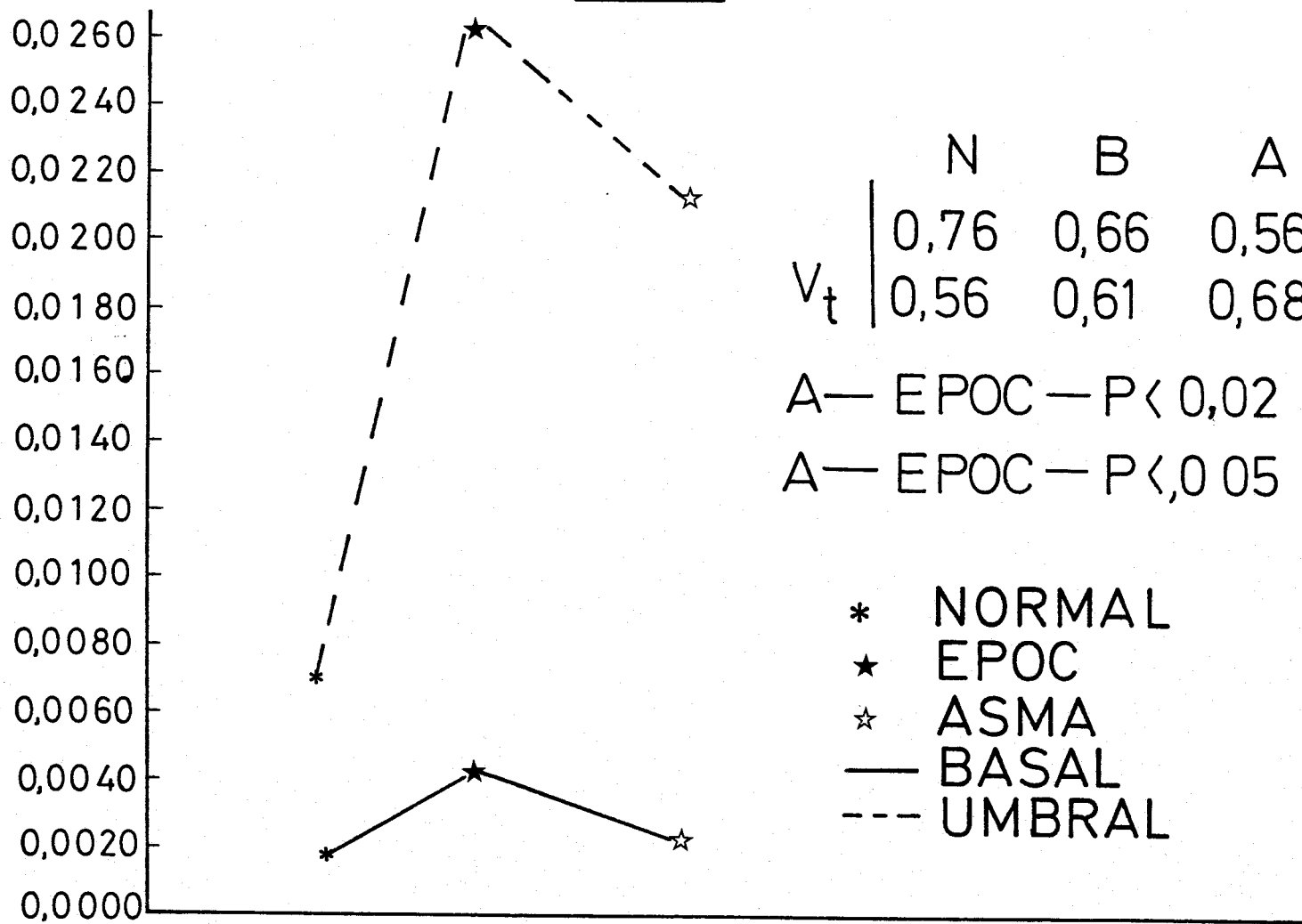


FIGURA 21



# ITT



	N	B	A
$V_t$	0,76	0,66	0,56 (B)
	0,56	0,61	0,68

A — EPOC —  $P < 0,02$  (B)

A — EPOC —  $P < 0,05$  (U)

- \* NORMAL
- ★ EPOC
- ☆ ASMA
- BASAL
- - - UMBRAL

FIGURA 22

DISCUSSION

## DISCUSION

---

Actualmente se considera la disnea<sup>2,46</sup> como la percepción de una sensación respiratoria dificultosa, penosa ò laboriosa, incluyendo aspectos sensoriales y componentes afectivos<sup>43</sup> y cognitivos. Dicha sensación se puede experimentar en diversas patologías cardiorespiratorias<sup>71</sup> ò neuromusculares y en sujetos normales mediante la aplicación de diversos estímulos químicos (hipercapnia e hipoxia) y cargas mecánicas resistivas ò elásticas<sup>143</sup>.

Nosotros hemos obtenido dicha sensación mediante la aplicación de una carga resistiva externa en distintos tipos de sujetos (normales, EPOC y asmáticos) con el objeto de analizar las posibles diferencias en el patrón ventilatorio basal, patrón ventilatorio una vez conseguido el umbral, y parámetros de la contracción muscular tanto basales con en el umbral.

La objetivación de la disnea<sup>1,6</sup> se puede realizar mediante medidas indirectas ò directas. Estas últimas realizan una estimación directa de la sensación, en vez de determinar una limitación impuesta por el síntoma (medidas indirectas). Dentro de las medidas directas se incluyen la magnitud y el umbral de detección de la disnea, el cual está influido por la sensibilidad neurofisiológica y de las respuestas prejuiciadas de cada individuo, y se define como el mínimo estímulo necesario para percibir dicha sensación. Nosotros hemos detectado tanto el umbral de la disnea

tras la aplicación de una carga resistiva externa como su magnitud en el umbral, obteniendo ésta última mediante la escala de Borg.

Las personas normales muestran una amplia variabilidad en la percepción de la disnea a grados equivalentes de estimulación ventilatoria y este hecho apoya el hallazgo frecuente en la clínica de la no existencia de relación entre la alteración de la función y la sensación de disnea<sup>71</sup>. En nuestro estudio la amplia desviación estandar de los valores podría ser reflejo de esta aseveración, en la que podría influir de manera fundamental los factores psicológicos y las diferentes características individuales en el procesamiento de la información aferente <sup>71</sup> desde los quimio y mecanoreceptores al "centro respiratorio".

Tanto en los pacientes con EPOC como en los asmáticos existe un incremento de las Raw, especialmente en la línea espiratoria (de forma permanente en los EPOC y asmáticos con obstrucción crónica y transitoria en los asmáticos sin dicha obstrucción crónica al flujo aéreo). En nuestro estudio el grupo de asmáticos tenía una Raw basal (en intercrisis) similar al del grupo de EPOC, es decir, eran asmáticos con obstrucción crónica que se diferenciaban exclusivamente de los EPOC en que éstos tenían una mayor alteración mecánica, menor Pa O<sub>2</sub> y mayor Pa CO<sub>2</sub>. La igualdad de la resistencia basal nos permite por una parte observar el comportamiento de ambos grupos antes de introducir ningún estímulo y así mismo el comportamiento de ambos una vez que introducimos el estímulo (aumento de la resistencia

inspiratoria) hasta conseguir el umbral de la disnea. La hipoxia y la hipercapnia pueden ser causantes de la sensación de disnea <sup>72,22</sup> y existe una diferencia en la Pa O<sub>2</sub> entre nuestros grupos de asmáticos y EPOC, sin embargo, las discretas diferencias encontradas y los trabajos de Castele y Altose <sup>40</sup> en los que se demuestra que no son las cifras de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> las causantes de la sensación de disnea, sino la contracción de los músculos inspiratorios (confirmando la teoría de Campbell <sup>87</sup>) nos indujeron a no valorar inicialmente esta diferencia.

En el control de la ventilación<sup>30,140</sup> intervienen una vía aferente (diversos receptores y vías) que envía estímulos al "centro respiratorio" y una vía eferente desde dicho centro a los músculos. La percepción de la disnea se relaciona con la percepción consciente de las órdenes eferentes-motoras mediante colaterales hacia áreas sensitivo sensoriales cerebrales<sup>47</sup> y la compleja interacción de todos estos factores ocasiona un determinado patrón de ventilación, consistente en una fase inspiratoria y otra espiratoria.

Una forma útil de estudiar la ventilación basal es el análisis del PATRÓN DE VENTILACION<sup>es</sup> que incluye la duración de cada fase, la frecuencia respiratoria, los flujos y las relaciones entre estos factores, destacando entre éstos últimos el cociente entre el volumen corriente y el tiempo inspiratorio ( $V_t/T_i$ , en relación con la intensidad del estímulo si la mecánica del sistema respiratorio es normal-similar) y la proporción del tiempo total que corresponde al  $T_i$  ( $T_t/T_i$  ó duración del impulso). Dicho

patrón de respiración intenta mantener las cifras de  $pO_2$  y  $pCO_2$  en los límites normales mediante un adecuado volumen minuto ( $VE = V_t \times Frec = V_t / T_i \times T_i / T_t$ ) y se modifica ante diversas condiciones pulmonares (cambio en la resistencia ó elasticidad pulmonar) para cumplir su objetivo con el mínimo trabajo respiratorio posible<sup>93</sup> ; así, ante cargas resistivas externas Killian y Campbell <sup>94</sup> entre otros, apreciaron un descenso en el flujo, un aumento en el tiempo inspiratorio ( $T_i$ ) y un aumento en la presión de pico inspiratoria ( $\dot{V} \times R$ ).

La OBSERVACION CLINICA de que los EPOC hipoventilan con una resistencia de la vía aérea similar o inferior a la de los asmáticos puede ser consecuencia de alteraciones de los sistemas reguladores bien químicos o neuromecánicos. Nosotros en nuestro trabajo investigamos el sistema de control neuromecánico mediante el aumento de la resistencia inspiratoria.

Esta diferente respuesta entre EPOC y asmáticos ha sido interpretada en el sentido de que los EPOC responden de forma mitigada ante el estímulo del aumento de resistencias ó que las diferentes condiciones mecánicas y musculares ocasionarían una más fácil fatigabilidad en los músculos respiratorios en los EPOC y secundariamente inducirían la hipoventilación.

Respecto a la primera interpretación y después de considerar la fracción de Weber <sup>94</sup>, ya que la magnitud de la carga añadida habría que compararla con la resistencia intrínseca de base, autores como Altose y Cherniak <sup>100</sup> observan que los EPOC (tanto eucapnicos como hipercapnicos)

tenían un incremento anormal de la actividad respiratoria eferente (medida como  $P_{0,1}$ ) ante la aplicación de cargas resistivas, lo que les sugería que también "fallarían" ante un incremento intrínseco de la Raw (broncoespasmo o sobreinfección) conduciendo a la hipoventilación y secundariamente a la hipercapnia. Los mismos autores <sup>64</sup> al comparar asmáticos con obstrucción crónica al flujo aéreo y EPOC observaron que los asmáticos respondían con igual incremento de la  $P_{0,1}$  que los normales y que los EPOC tenían elevada la mínima diferencia percibida y menor exponente de estimación de la magnitud a pesar de tener igual Raw sus grupos de asmáticos y EPOC; concluyendo que la atenuación en la detección de la carga resistiva añadida en los EPOC podría deberse a la atenuación de la actividad de los mecanoreceptores respiratorios como resultado de la adaptación ò a algún defecto en el procesamiento central.

Por otra parte, autores como Bellamare y Grassino<sup>137, 140</sup>, al estudiar la producción de fatiga en el diafragma y Sharp <sup>141</sup> al estudiarlo en los pacientes con EPOC, observaron que los EPOC tenían elevado el coste metabólico de la respiración (ITT) y disminuido el tiempo de resistencia a la fatiga, con lo que podrían fatigarse más fácilmente sus músculos respiratorios y secundariamente hipoventilar.

Ante estas investigaciones, nos planteamos el estudio del problema intentando comparar los 3 grupos (normales, EPOC y asmáticos) de forma basal y en el umbral de la disnea,

estudiando tanto el patrón ventilatorio como la contracción muscular.

En NUESTRO ESTUDIO al comparar el grupo de normales con los EPOC respecto al patrón de ventilación, *basalmente* sólo encontramos diferencias significativas en el flujo inspiratorio ( $V_t/T_i$ ), ya que aunque no había diferencias significativas ni en el volumen corriente ( $V_t$ ), ni en el tiempo inspiratorio ( $T_i$ ), el segundo parámetro era mucho menor en los EPOC que el  $V_t$ , con lo que el  $V_t/T_i$  de los EPOC fue significativamente mayor. Hemos de reseñar que básicamente los EPOC tenían un  $T_i$  ligeramente menor, aunque en los 2 pacientes que retenían  $CO_2$  (63 y 52) el  $T_i$  fue significativamente menor (0,57 y 0,62), lo que concuerda con los estudios de Sorli y Anthonisen<sup>100,102</sup>, en los que se reseña la escasa diferencia respecto a los normales de los EPOC moderados, pero el significativo descenso del  $T_i$  en los EPOC evolucionados con retención de  $CO_2$ .

De forma similar a estudios previos, básicamente el grupo de pacientes con EPOC mostró un mayor volumen minuto (VE) que los normales, debido sobre todo a un ligero aumento de la frecuencia respiratoria (aunque sin significación estadística), pero nuestros 2 EPOC hipercapnicos no mostraron los valores menores del VE (13,31 y 18,45), en contra de lo reseñado por Milic Emili et al.<sup>103</sup>, a pesar de tener los valores más inferiores del  $V_t$  (0,547 y 0,615) debido a que presentaron una alta frecuencia respiratoria (28 y 30).



En el *umbral de la disnea* el comportamiento de ambos grupos fue similar. Respecto a los valores basales se observó un descenso significativo en el volumen minuto (VE) y en el flujo inspiratorio (Vt/Ti) en ambos grupos, y en el Vt en el grupo de normales.

El descenso del VE (Vt x Frec) habría que relacionarlo sobre todo con el descenso de los flujos-Vt, ya que la disminución del Vt fue mayor que el ligero descenso de la frecuencia ocasionada por el escaso aumento de los tiempos respiratorios (Ti y Te), lo que se demuestra por el significativo descenso en ambos grupos del Vt/Ti. El hecho de que los normales se comporten de igual forma que los EPOC sin mostrar hipoventilación nos sugiere que los normales tienen mayor capacidad para variar (tanto aumento como descenso) los flujos sin que esto repercuta en los valores gasométricos (tienen mayor capacidad de reserva) ò bien que los EPOC no responden inicialmente de diferente forma que los normales ante una carga resistiva externa, es decir, que no tienen una respuesta mitigada ante dicho estímulo. Ya que en nuestro trabajo no hubo diferencias significativas entre EPOC y normales respecto a la resistencia añadida necesaria para llegar al umbral de disnea, a pesar de tener los EPOC una mayor resistencia basal (teóricamente requerirían una mayor resistencia añadida incluso a igual capacidad de detección de la disnea) nuestros resultados nos inducen a pensar que los pacientes con EPOC no tienen disminuida la capacidad de detección.

Respecto a la última consideración, Killian y Campbell <sup>27</sup> indican que la magnitud sensorial de una carga resistiva

añadida aumenta al aumentar el  $V_t/T_i$ ,  $T_i$  y magnitud de la carga que habría que compararla con la resistencia intrínseca de base, que estaría aumentada en los EPOC, según la "ley de Weber" ( $R$  añadida/ $R$  basal). Según Wiley y Zechman<sup>24</sup> "si hay una resistencia basal mayor hará falta una mayor carga añadida para que detecte, por lo que la sensibilidad respiratoria se mitigaría quizás por un mecanismo de adaptación". El hecho de que en nuestro trabajo el  $V_t/T_i$  sea ligeramente superior en los EPOC (debido sobre todo a la mayor  $R_{aw}$ ), que no existan diferencias significativas en el  $T_i$ , ni en la resistencia añadida para llegar al umbral de la disnea (a pesar de tener mayor resistencia basal), junto con los similares datos en la escala de Borg en el umbral, apoyarían que en nuestro estudio no encontramos una respuesta mitigada ante una carga resistiva externa en nuestros EPOC.

Respecto al  $V_t/T_i$  debemos reseñar que al variar la mecánica del sistema respiratorio al añadir una carga resistiva externa, no se puede comparar adecuadamente dicho parámetro con la intensidad de los impulsos eferentes.

Al comparar el grupo de asmáticos con los normales, encontramos los siguientes datos: *basalmente* se observó en los asmáticos un incremento significativo del  $T_e$  que podría estar en relación con el incremento de la resistencia espiratoria en estos pacientes y un  $V_t$  ligeramente inferior (NS).

En el *umbral de la disnea* el comportamiento de ambos grupos fue diferente, ya que en los asmáticos se observó sólo un ligero descenso del VE (sin significación estadística) y

dicho descenso se debió sobre todo a un significativo aumento (respecto al basal) del tiempo respiratorio total ( $T_t$ ), sin variar significativamente el  $V_t$ . La observación del mayor descenso de los flujos en los normales, podría estar en relación con que la capacidad de reserva es mayor en ellos y con que los asmáticos podrían tener sus músculos "más entrenados" <sup>107</sup> por haber sufrido incrementos agudos de la resistencia en la vía aérea en sucesivas crisis. Tanto el flujo inspiratorio ( $V_t/T_i$ ), como el espiratorio ( $V_t/T_e$ ) descendieron respecto al basal en los 2 grupos, pero no fue significativo en los asmáticos por la menor variación del  $V_t$ .

Por último, al comparar los asmáticos y los EPOC observamos que *basalmente* el  $T_e$  fue significativamente mayor en los asmáticos, lo que ocasionó un mayor ( $T_i+T_e$ ), una menor frecuencia ( $1/T_t$ ) y un menor flujo espiratorio ( $V_t/T_e$ ). Al tener los EPOC un  $V_t$  similar y mayor frecuencia tenían básicamente un mayor VE (aunque sin significación estadística).

Por otra parte, los flujos inspiratorios y espiratorios eran superiores en el grupo de EPOC. El hecho de que de forma basal las resistencias entre ambos grupos fueran similares nos indica que la respuesta central (impulsos motores) a una resistencia en la vía aérea elevada de forma basal no estaría mitigada en los EPOC.

En el *umbral de la disnea* el comportamiento de los dos grupos fue diferente, ya que en los EPOC disminuyó significativamente el VE (sobre todo por descenso de los flujos) y en los asmáticos dicho descenso no fue significativo, aunque el VE seguía siendo algo mayor en los

EPOC. En el umbral no había diferencias en las  $R_{aw}$  entre asmáticos y EPOC, pero los EPOC tenían unos flujos ( $V_t/T_i$  y  $V_t/T_e$ ) ligeramente superiores, con lo que deberíamos pensar que ante un incremento de la resistencia externa los EPOC no tendrían una respuesta central mitigada y que la causa del distinto comportamiento podría estar en que los asmáticos "están más entrenados" ante estos incrementos o que en los EPOC las circunstancias mecánicas (compliance o alteraciones en la caja torácica) ocasionarían un posiblemente mayor coste metabólico de la respiración, con lo que podrían llegar antes a la fatiga muscular y secundariamente a la hipoventilación (disminución del VE).

En RESUMEN, podemos decir que en nuestro estudio el *patrón ventilatorio* ante una carga resistiva externa en el umbral de la disnea es similar en normales, EPOC y asmáticos, salvo una tendencia al aumento del  $T_t$  sin disminuir el VE en asmáticos y un descenso en el VE y flujos inspiratorios y espiratorios en normales y EPOC. El hecho de que no encontremos diferencias significativas entre asmáticos y EPOC respecto a la resistencia basal, resistencia añadida para llegar al umbral (mínima diferencia percibida), ni en la escala de Borg determinada en el umbral, junto con la similar respuesta en el *patrón ventilatorio* ante las cargas en EPOC y normales, nos induce a pensar (a diferencia de Altose y Cherniak entre otros) que no existiría una menor sensibilidad en la detección de las cargas en los pacientes con EPOC.

Sin embargo, al estudiar la *contracción muscular* , existió una diferencia importante entre el grupo de EPOC y asmáticos. Los EPOC necesitaban una mayor presión muscular inspiratoria para ventilar a volumen circulante tanto basalmente como en el umbral y tenían que utilizar mayor porcentaje de presión respecto a la máxima (mayor  $P_i/P_i \text{ max}$ ), por lo que tenían un mayor coste metabólico. Este mayor trabajo podría no ser mantenido indefinidamente y en un momento determinado producirse la fatiga muscular respiratoria y como consecuencia de esta fatiga producirse la hipoventilación a igual o menor resistencia en la vía aérea que los asmáticos.

CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

---

Como resultado de nuestro estudio respecto al patrón ventilatorio y la contracción muscular, tanto de forma basal como una vez conseguido el umbral de la disnea al aplicar una resistencia externa añadida, en pacientes con EPOC, asmáticos y un grupo control de normales, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

- 1.- Basalmente, la actividad central del grupo de EPOC es superior a la del grupo de Asma y por tanto su ventilación es mayor (no hipoventilan).
- 2.- En el umbral de la disnea, el volumen minuto (VE) de los pacientes con EPOC era algo mayor que el de los asmáticos.

- 3.- El patrón ventilatorio en el umbral fue similar en EPOC y asmáticos, por lo que en nuestro estudio el grupo de EPOC no respondió de forma mitigada ante el aumento de resistencias.
- 4.- La "hipoventilación" del grupo de pacientes con EPOC con resistencias poco aumentadas, en comparación con el grupo de asma, no es debida a un menor impulso central ante dicho estímulo.
- 5.- Los EPOC necesitan un coste metabólico mayor que los asmáticos para ventilar.
- 6.- Este mayor trabajo en los EPOC, podría no ser mantenido indefinidamente y en un momento determinado producirse la fatiga muscular respiratoria y como consecuencia de esta fatiga producirse la hipoventilación a igual o menor resistencia en la vía aérea que los asmáticos.



RESUMEN

**RESUMEN**  
-----

La observación clínica de que los pacientes con EPOC hipoventilan y los asmáticos no, con una resistencia de la vía aérea similar o incluso inferior en los EPOC, ha sido atribuida a que estos enfermos tienen una alteración del mecanismo de regulación que les impide responder ante el estímulo del aumento de resistencias con una mayor impulsión central, es decir, que los EPOC tienen una respuesta mitigada en comparación con asmáticos y normales ante cargas resistivas añadidas.

Eligiendo grupos comparativos, nuestros resultados nos indican la no existencia de esta respuesta mitigada y pensamos que la mayor carga mecánica del grupo de EPOC junto con las características especiales de sus músculos respiratorios, a igualdad de resistencias de la vía aérea podría condicionar más fácilmente la fatiga muscular respiratoria con lo que se llegarían a la hipoventilación, cosa que no sucede en asmáticos y normales.

**BIBLIOGRAFIA**

**BIBLIOGRAFIA**  
-----

- 1.- Cockcroft, L. and Adams: "Measurement and mechanisms of breathlessness". Bull Eur Physiopathol Resp 1986; 22: 85-92.
- 2.- Comroe: Dysnoea.- Modern concepts of cardiovascular disease. 1956; 25: 347-9.
- 3.- Murray, D., and Altose: Assessment and Management of breathlessness. Chest 1985;88/2/supplement:775-835..
- 4.- Comroe, J. H.: Some theories of the mechanism of dyspnoea. In: Breathlessness JBL Howell and EJM Campbell eds. Blackwell, Oxford, 1966: pp 1-7.
- 5.- Cooper, KH. Journal of the American Medical Association, 1968;203: 201 S-206 S.
- 6.- Kieran, J. and Killian, M.B.: The objective measurement of breathlessness. Chest 1985;86/2/august/supplement:845-90S.
- 7.- Beaumont, A.; Cockcroft, A., and Guz, A.: A self-paced treadmill walking test for breathless patients. Thorax 1985; 40: 459-464.

- 8.- Mc Gavin, C. R.; Guptz, S. P., and Mc Hardy, G. J. R.: Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J.* 1976; 1: 822-823.
- 9.- Fletcher C. M, Elmes P.C, Fairbain A.S, Wood C.H. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J.* 1959; 2: 257-266.
- 10.- Mahler, D. A.; Weinberg, D. H.; Wells, C. K., and Feinstein, A. R.: The measurement of dyspnoea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-758.
- 11.- Mungall, I. P. F., and Hainsworth, R.: Assessment of respiratory function in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1979; 34: 254-258.
- 12.- Swinburn, C. R.; Wakefield, J. M., and Jones, P.W.: Ventilation, oxygen consumption and performance in a paced and an unpaced test of exercise capacity in COAD. *Clin Sci* 1985; 68: 60-68.
- 13.- Gaensler, E. A., and Wright, G. W.: Evaluation of respiratory impairment. *Arch Environ Health.* 1966; 12: 146-189.
- 14.- Schmidt, R. F.: *Fundamentals of sensory physiology.* New York Springer-Verlag, 1981.

- 15.- Stevens, S. S.: Psychophysics: Introduction to its perceptual, neural, and social prospects. New York: Wiley-Interscience Publications, 1975.
- 16.- Campbell, E. J. M.; Freedman, S., and Smith, P. S.: The ability of man to detect added elastic loads to breathings. Clin Sci 1961; 20: 223-31.
- 17.- Noble, M. I. M.; Frankel, H. L.; Else, W., and Guz, A.: The ability of man to detect added resistive loads to breathings. Clin Sci 1971; 41: 285-87.
- 18.- Stevens, S. S., and Galanter, E. H.: Ratio scales and category scales for a dozen perceptual continua. J. Exp Psychol, 1957; 54: 377-411.
- 19.- Stevens, S. S.: Issues in psychophysical measurement. Psychol Rev 1971; 78: 426-50.
- 20.- Aitken, R. C. B.; Zealley, A. K., and Rosenthal, S. V.: Some psychological and physiological considerations of breathlessness. In: Breathing. Hering-Breuer Centenary Symposium. R. Porter ed. Churchill, London, 1970 pp 253-273.
- 21.- Adams, L.; Chronos, N.; Lane, R., and Guz, A.: The measurement of breathlessness induced in normal subjects: validity of two scaling techniques. Clin Sci 1985; 69: 7-16.

- 22.- Stark, R. D.; Gambles, S. A., and Lewis, J. A.: Methodes to assess breathlessness in healthy subjects: a critical evaluation and application to analyse the acute effects of diazepam and promethazine on breathlessness induced by exercise or by exposure to raised levels of carbon dioxide. Clin Sci 1981; 61: 429-439.
- 23.- Stark, R. D.; Gambles, S. A., and Chatterjee, S. S.: An exercise test to assess clinical dyspnoea; estimation of reproducibility and sensitivity. Br. J Dis Chest, 1982; 76: 269-278.
- 24.- Woodcock, A. A.; Gross, E. R.; Gelert, A.; Shah, S.; Johnson, M., and Geddes, D. M.: Effects of dihydrocodeina, alcohol and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. N. Engl J Med, 1981; 305: 1611-1616.
- 25.- Adams, L.; Lane, R.; Shea, S.; Cockcroft, A., and Guz, A.: Breathlessness during different forms of ventilatory stimulation: a study of mechanisms in normals and respiratory patients. Clin Sci, 1985; 69: 663-672.
- 26.- Stevens, S. S.: Partition scales and paradoxes. In: Psychophysics. G. Stevens ed. Wiley, New York, 1975, pp 134-171.

- 27.- Burdon, J. C. W.; Juniper, E. F.; Killian, K. J.; Hargreave, F. C., and Cadwell, E. J. M.: The perception of breathlessness in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982; 128: 825-828.
- 28.- O'Neill, S., and McCarthy, D. S.: Postural relief of dyspnoea in severa chronic airflow limitation: relation-ship to respiratory muscle strength. *Thorax*, 1983; 38: 595-600.
- 29.- Borg, G. A. V.: Physical performance and perceived exertion. *Studia Psychol paedagog* 1962; 11: 1-64.
- 30.- Borg, G., and Noble, B.: Perceived exertion. In: Wilmore JH, ed. *Exercise and sports sciences reviews*. New York: Academic Press, 1974 (Vol. 2).
- 31.- Ward M.E, and Sttubbing. Effect of inspiratory muscle fatigue on perception of added inspiratory loads. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129(pt 2)suppl : A 240.
- 32.- Jones, G. L.; Killian, K. J.; Summers, E., and Jones, N. L.: The sense of effort, oxigen cost and pattern of breathing associated with progresive elastic loading to fatigue. *Fed Proc*, 1984; 42: 1420-1432..
- 33.- El-Manshawi, A.; Killian, K. J.; Summers, E., and Jones, N. L.: Breathlessness and exercise capacity with and without respiratory loading. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129 (pt 2): A 239.



- 34.- Langford, S. W.; Killian, K. J., and Jones, N. L.: Factors contributing to dysnoea during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 1984; 16 (2): 130-135..
- 35.- Marks, L. E.: *Sensory processes: the new psychophysies*. New York: Academic Press, 1974.
- 36.- Killian, K. J., and Jones, N. L.: The use of exercise teating and other methods in the investigation of dyspnoea. *Clin Chest Med*. 1984; 5: 99-108.
- 37.- Poulton, E. C.: Biases in quantitative judgements. *Appl Ergonomics* 1982; 13: 31-42.
- 38.- West. Capitulo 8. Control de la ventilaci6n. Edit. M6dica Panamericana. 1987: pag 105-117.
- 39.- Patterson, J. L.; Mullinax, P. F.; Bain, T.; Krenger, J. J., and Richarson, D. W.: Carbon dioxide-induced dyspnoea in a patient whith respiratory muscle paralydis. *Am J Med*, 1962; 32: 811-816.
- 40.- Adams, L.; Chronos, N., and Guz, A.: The dyspnogenic effect of hipoxia: dissociation from ventilatory response. *Clin Sci* 1982; 63: 17-22.
- 41.- Cockcroft, A.; Beaumont, A.; Adams, L., and Guz, A.: Ventilatory and subjetive effects of supplemental O2 during exercise in COAD patients. *Clin Sci*, 1984; 66: 7-12.

- 42.- Swinburn, C. R.; Wakefield, J. M., and Jones, P. W.: Relationship between ventilation and breathlessness during exercise in chronic obstructive airways disease is not altered by prevention of hipoxemia. Clin Sci 1984; 67: 515-519.
- 43.- Bass, C. H., and Gardner, W.: Emotional influences on breathing and breathlessness. Journal of Psychosomatic Research. Vol. 1985;29(6):599-609.
- 44.- Fowler, W. S.: Breaking point of breath holding. J. Appl Physiol, 1954; 6: 539-45.
- 45.- Castele, R. J., and Altose, M. D.: Chemical and non-chemical influences on respiratory sensation and control of breathing. Fed Proc, 1983; 20: 223-31.
- 46.- Conferencia: "Disnea". Congreso SEPAR. Barcelona, 1985. Abst.
- 47.- Killian, K. J.: Conferencia "Disnea". IV Congreso Internacional de Neumologia. Sevilla, 1987. Abst.
- 48.- Guz, A.; Noble, M. I. M., Widdiconbe, J. G.; Trenchard, D.; Mushin, W. W., and Kakey, A. R.: The role of vagal and glossopharyngeal afferent nerves in respiratory sensation control of breathing and arterial pressure regulation in conscious man. Clin Sci, 1966; 30: 161-70.

- 49.- Eisele, J.; Trenchard, D.; Burki, N., and Guz, A.: The effect of chest wall block on respiratory sensation and control in man. *Clin Sci*, 1963; 35 : 23-33.
- 50.- Zechman, F. W.; O'Neill, R., and Shannon, R.: Effects of low cervical spinal cord lesions on detection of increased airflow resistance in man. *Physiologist* 1967; 10: 356-363.
- 51.- Stewart, B.; Gottfried; Irene Leech; Anthony F. Di Marco; William Zaccardelli, and Altose, M. D.: Sensation of respiratory force following low cervical spiral cord transection. *J Appl Physiol: Respirat Environ. Exercise Physiol.* 1984; 57 (4): 989-994.
- 52.- Newson-Davis, J.: Contribution of somatic receptors in the chest wall to detection of added inspiratory airway resistance. *Clin Sci*, 1967; 33: 249-60.
- 53.- Chaudhary, B. A., and Burki, N. K.: Effects of airway anesthesia on the ability to detect added inspiratory resistive loads. *Clin Sci*, 1978; 54: 621-26.
- 54.- Wiley, R. L., and Zechman, F. W. Jr.: Perception of added airflow resistance in humans. *Respir Physiol* 1966/67; 2: 73-87.
- 55.- Wright, G. W.; Branscomb, B. V.: The origin of the sensation of dyspnoea. *Trans Am Climat Clin Assoc*, 1954; 66: 116-25.

- 56.- Cross, B. A.; Guz, A.; Jain, S. K.; Archer, S.; Stevens, J., and Reynolds, F.: The effect of anesthesia of the airway in dog and man: a study of respiratory reflexes, sensations and lung mechanics. *Clin Sci Mol Med*, 1976; 50: 439-51.
- 57.- Campbell, E. J. M., and Howell, J. B. L.: The sensation of breathlessness. *Br Med Bull*, 1963; 19: 36-40.
- 58.- Killian, K. J.; Mahutte, C. K., and Campbell, E. J. M.: Resistive load detection during passive ventilation. *Clin Sci*, 1980; 59: 493-95.
- 59.- Killian, K. J.; Bucens, and Campbell, E. J. M.: Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol*, 1982; 52 (3): 578-584.
- 60.- Burdon, J. G. W.; Killian, K. J., and Campbell, E. J. M. : Effect of ventilatory drive on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol*, 1982; 53(4): 901-907,
- 61.- Killian, K. J.; Gandevia, S. C.; Summers, E., and Campbell, E. J. M.: Effect of increased lung volume on perception of breathlessness, effort and tension. *J Appl Physiol*, 1984; 57(3): 686-691.

- 62.- Campbell, E. J. M.; Gandevia, S. G.; Killian, K. J.; Mahutte, C. K., and Rigg, J. R. A.: Changes in the perception of inspiratory resistive loads during partial curarization. *J Physiol London* 1980; 309: 93-100.
- 63.- Gandevia, S. C.; Killian, K. J., and Campbell, E. J. M.: The effect of respiratory muscle fatigue on respiratory sensations. *Clin Sci* 1981; 60: 463-466.
- 64.- Stewart, B.; Gottfried; Murray D. Altose; Steven, G.; Kelsen, and Neil S. Cherniak: Perception of changes in airflow resistance in obstructive pulmonary disorders. *Am Rev Respir Dis*, 1981; 124: 566-570.
- 65.- Gandevia, S. C., and McCloskey, D. I.: Sensation of heaviness. *Brain* 1977; 100: 345-354.
- 66.- McCloskey, D. I.; Ebeling, P., and Goodwin, G. M.: Estimation of weights and tensions and apparent involvement of a "senso of effort". *Exp Neurol* 1974; 42: 220-232.
- 67.- Roland, P. E.: Sensory feed back to the cerebral cortex during voluntary movement in man. *Behav. Brain Sci* 1978; 1: 129-171.
- 68.- Roland, P. E., and Ladegaard-Pederson, H.: A quantitative analysis of sensation of tension and kinesthesia in man. Evidence for a peripherally originating muscular sense and for a sense of effort. *Brain* 1977; 100: 671-692.

- 69.- Samper, G. J., y Montserrat Canal: Fuerza muscular en la EPOC. Congreso SEPAR, S. Sebastian. Junio, 1986. (Abst): pag 102-127.
- 70.- Cropp A., Zuti R., Kendis C. and Altose M.D. Determinans of the sensation of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Resp Dis 1984; 129(pt 2): A 240.
- 71.- Diagnóstico diferencial de la disnea. Programa de formación continuada de enfermedades cardiovasculares, M. Garcia Moll (Servicio de cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona). Tema 23: pag 203-206.
- 72.- Plum, F. (1970): Neurological integration of behavioural and metabolic control of breathing. In: Breathing. Hering-Breuer Centenary Symposium, edited by R. Porter. London Churchill. 159.
- 73.- Campbell, E. J. M.; Godfrey, S.; Clark, T. J.; Freedman, S., and Norman, J.: The effect of muscular paralysis induced by tubocurarine on the duration and sensation of breath-holding during hipercapnia. Clinical Science, 1969; 36:323-328.
- 74.- McIlroy, M. D., and Christie, R. V. (1954): The work of breathing in emphysema. Clinical Science, 1954;13:147-153.



- 75.- Chermack, R. M. (1959): The oxygen consumption and efficiency of the respiratory muscle in health and emphysema. *Journal of Clinical Investigation*, 1959; 38: 494-505.
- 76.- Marshall, R.; Stone, R. W., and Christie, R. V. (1954): The relationship of dyspnoea to respiratory effort in normal subjects, mitral stenoses and emphysema. *Clinical Science*, 1954; 13: 625-633.
- 77.- Moxham, J.; Wiles, C. M.; Newham, D.; Spiro, S. G., and Edwards, R. H. T. (1982): Respiratory muscle fatigue reduces the ventilatory response to carbon dioxide. *Clinical Science*, 1982; 62: 40-49.
- 78.- Moxham, J.; Wiles, C. M.; Newham, D., and Edwards, R. H. T. (1980): Sternomastoid muscle function and fatigue in man. *Clinical Science*, 1980; 59: 463-472.
- 79.- Agostoni, E. (1963): Diaphragm activity during breath-holding: factors related to its onset. *Journal of applied physiology*, 1963; 18: 30-38.
- 80.- Engel, G. L.; Ferris, E. B.; Webb, J. P., and Stevens, C. D. (1946): Voluntary breath-holding II.- The relation of the maximum time of breath-holding to the oxygen tension of the inspired air. *Journal of Clinical Investigation*, 1946; 25: 729-737.

- 81.- Read, D. J. C. (1967): A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australian Annals of Medicine*, 1967; 16: 20-32.
- 82.- Bechbachr, R. R.; Crow, H. H. K.; Duffin, J., and Orsini, E. C. (1979): The effects of hipercapnia, hypoxia, exercise and anxiety on the pattern of breathing in man. *Journal of physiology*, 1979:293-285.
- 83.- J. Milic-Emili: Recent advances in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982; 160: 1-17.
- 84.- Kelsen, S. G.; Fleegles, B., and Altose, M. D.: The respiratory neuromuscular response to hipoxia, hypercapnia, and obstruction to airflow in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1979; 120: 517-27.
- 85.- Zechman, F. W., and Wiley, R. L. (1977): Effect of chest carge restriction on perception of added airflow resistance. *Respiratory Physiology* 1977; 31: 71-80.
- 86.- Rodriguez Becerra, E., y cols.: Hipoventilaci6n alveolar en estenosis alta. *Archivos de Bronconeumologia*. 1981 Nov-Dic; Vol. 17. n. 6: 25-37.
- 87.- Smith, S. M.; Broton, H. O.; Tomon, J. E. P., and Goodman, L. S.: The lock of cerebral effects of d-tubocurarine. *Anaesthesiology* 1947; 8: 1-14.



- 88.- Kamburoff P1 and Weitowitz Ms. Prediction of spirometric indices. Br. J. Dis. Chest 1972.
- 89.- Milic-Emili J, Grunstein MM. Drive and timing components of ventilation. Chest 1976; 70 (suppl): 131-134.
- 90.- Killian, K. J., and Campbell, E. J. M.: Dyspnoea and exercise. Annu Rev Physiol 1983; 45: 465-479.
- 91.- Adams, L.; Chronos, N.; Lave, R., and Guz, A.: The measurement of breathlessness induced in normal subjects: individual differences. Clinical Science. 1986; 70: 131-140.
- 92.- Opie, L. H.; Smith, A. C., and Spalding, J. M. K.: Conscious appreciation of the effects produced by independent changes of ventilation volume and of end-tidal p CO<sub>2</sub> in paralyzed patients. J. Physiol (Lond) 1959; 149: 494-99.
- 93.- Axen, K., and Haas, S. S.: Effect of thoracic deafferentation on load-compensating mechanisms in humans. J. Appl. Physiol: Respirat-Environ. Exercise Physiol. 1982; 52: 757-767.
- 94.- Di Marco, A. F.; Wolfson, D. A.; Gofffried, S. B., and Altose, M. D.: Sensation of inspired volume in normal subjects and quadriplegic patients. J. Appl Physiol: Respirat-Environ. Exercise Physiol 1982; 53: 1481-1486.

- 95.- Altose, M. D.; Di Marco, A. F., and Strohl, K. P.: The sensation of respiratory muscle force (abstract). *Am Rev Respir Dis*, 1981; 123: 192 S.
- 96.- Cain, W. S., and Stevens, J. C.: Effort in sustained and phasic handgrip contractions. *Am J Physiol*, 1971; 84: 52-65.
- 97.- Stubbing, D. G.; Ramsdale, E. H.; Killian, K. J., and Campbell, E. J. M.: Psychophysics of inspiratory muscle force. *J Appl Physiol: Respirat-Environ. Exercise Physiol* 1971; 54: 1216-1221.
- 98.- Sperry, R. W.: Neural basis of the spontaneous optokinetic response produced by visual neural inversion. *J Comp Physiol Psychol*, 1950; 43: 482-9.
- 99.- Cafarelli, E., and Bigland-Ritchie, B.: Sensation of static force in muscles of different length. *Exp Neurol* 1979; 65: 511-25.
- 100.- Sorly; Grassino; Lorange, and Milic-Emili: Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 295-304.
- 101.- Stevens, J. C., and Cain, W. S.: Effort in isometric muscular contractions related to force level and duration. *Percept and Psychophys.* 1970; 8: 240-244.

- 102.- Lodveridge; West; Kryger, and Anthonisen: Alteration in breathing pattern with progresion of chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 930-934.
- 103.- Parot; Saunier; Gautier; Milic-Emili, and Sadrul: Breathing pattern and hypercapnia in patients with obstructive pulmonary disease. Am Review of Resp Disease, 1980; Vol 121: 985-991.
- 104.- Adams, L.; Chronos, N., and Guz, A.: Breathlessness during different ventilatory drives in normal subjects. J Physiologi, 1982; 324: 33p-34p.
- 105.- Altose, M. D.; McCauley, W. C., and Cherniak, N. S.: Effects of hipercapnia and Inspiratory Flow-Resistive loading on Respiratory activity in Chronic Airways Obstruction. The Journal of Clinical Investigation, March 1977; Vol 59: 500-507.
- 106.- Kronenberg, R. S., and Drage, C. W., (1973): Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hipoxia and hypercapnia with aging in normal man. J Clin Investig 1973; 52: 1812-1819.
- 107.- McKenzie, and Gandevia: Streng and endurance of inspiratory, expiratory and limb muscles in asthma. Am Rev Respir Dis, 1986; 134: 999-1004.

- 108.- Gregory, J., and Magarian, M. D.: Hiperventilation syndromes: infrequently Recognized common expressions of anxiety and stress. *Medicine* 1982; Vol 61(4): 219-236.
- 109.- Rosser, R., and Guz, A.: Psychological approaches to breathlessness and its treatment. *J Psychosom Res*, 1981; 25: 439-447.
- 110.- Mandel E. Cohend, and Paul, D.: White studies of breathing, pulmonary ventilation and subjective awareness of shortness of breath (dyspnea) in neurocirculatory asthenia, effort syndrone, anxiety neurosis. *J Clin Invest* 1947; 26: 520-529.
- 111.- Wientjes, C.; Grossman, P., and Defares, P.: Psychosomatic symptoms, anxiety and hiperventilation in normal subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 90-91.
- 112.- Freedman, S. (1970): Sustained maximum voluntary ventilation. *Respiration Physiology*, 1970; 8: 230-244.
- 113.- Gottfried, S. B.; Altose, M. D.; Kelson, S. G.; Fogarty, C. M., and Cherniack, N. S.: The perception of changes in airflow resistance in normal subjects and patients with chronic airways obstruction. *Chest* 1978; 73: 286-288.

- 114.- Naima Viires, Michel Aubier, Daviele Murciano, Bernard Fleury, Carlos Talamo, and René Pariente.: Effects of aminophylline on diaphragmatic fatigue during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:396-402
- 115.- Kellogg, R. H., 1964: Central chemical regulation of respiration. *Handb. Physiol I (sect. 3 Respiration)*: 507-534.
- 116.- Milic-Emili, J., and Pengelty, L. D., : Ventilatory effects of mechanical loading in the Respiratory muscles. *Mechanics and Neural Control*. E. J. M. Campbell, E. Agostoni and J. Newsom Davis, editors. W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1970. Pa, 271-290.
- 117.- Cherniack, R. M., and Snidal, D. P., 1956: The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *J Clin Invest*, 1956; 35: 1286-1290.
- 118.- Tenney, S. M., 1954: Ventilatory response to carbon dioxide in pulmonary emphysema. *J Appl Physiol*.1954; 6: 477-484.
- 119.- Flenley, D. C., and Milliar, J. S., 1967: Ventilatory response to oxygen and carbon dioxide in chronic respiratory failure. *Clin Sci (oxf.)* 1967; 33: 319-334.

- 120.- Godfrey, S; Edwards, R. H. T.; Copeland, G. M., and Gross, P. L., 1971: Chemosensitivity in normal subjects, athletes and patients with chronic airways obstruction. *J Appl Physiol*, 1971; 30: 193-199.
- 121.- Fishman, A. P.; Samet, P., and Cournand, A., 1955: Ventilatory drive in chronic pulmonary emphysema. *Am J Med*, 1955; 19: 533-548.
- 122.- Hudgel, D. W., and Weil, J. V., 1975: Depression of hypoxia and hypercapnia ventilatory drives in severe asthma. *Chest* 1975; 68: 493-497.
- 123.- Mitchell-Heggs, P.; Murphy, K.; Minty, K.; Guz, A.; Patterson, S. C.; Minty, P. S. B., and Rosser, R.: Diazepam in the treatment of dyspnoea in the "pink puffer" syndrome. *Quart J Med*, 1980; 49: 9-20.
- 124.- Woodcock, A. A.; Gross, E. R., and Geddes, D.: Drug treatment of breathlessness; contrasting effects of diazepam and promethazine in puffer. *Br Med J*, 1981; 283: 343-346.
- 125.- Murciano. D, Aubier. M, Leccogguic. Y, and Pariente. R.: Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*, August 1984; volume 311, number 6: 349-353.

- 126.- Derenne, J. Ph.; Macklem, P. T., and Roussos, C. H.: The respiratory muscles: Mechanics, Control and Pathophysiology. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118: 119-133, 373-390, 581-601.
- 127.- Wildie, D. R.: The mechanical properties of muscles. *Br Med Bull.* 1956; 12: 177-192.
- 128.- Kim, M. J.; Druz, W. S.; Danon, J.; Machnack, W., and Sharp, J. T.: Mechanics of canine diaphragm. *J Appl Physiol*, 1976; 41: 369-382.
- 129.- Farkas, G., and Roussos, C. H.: The diaphragm in emphysematous hamster sarcomere adaptability. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1635-40.
- 130.- Roussos, C. H.: Function and fatigue of respiratory muscles. *Chest* 1985; 88: 124s-132s.
- 131.- Buchler, B.; Magder, S.; Katsarches, H.; Jaumes, Y., and Roussos, C. H.: Effects of pleural pressure and abdominal pressure on diaphragmatic blood flow. *J Appl Physiol* 1985; 58: 691-97.
- 132.- Juan, G.; Calverley, P.; Talamo, C.; Schnader, J., and Roussos, C. H.: Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N. Eng. J. Med.* 1984; 310: 74-79.

- 133.- Fisher, J.; Magid, M., and Kallman, C.: Respiratory illness and hypophosphatemia. *Chest* 1983; 83: 504-8.
- 134.- Jardin, J.; Farkas, G.; Prefautl, C.; Thomas, D.; Mecklem, P. T., and Roussos, C. H.: The failing inspiratory muscles under normoxic and hypoxia conditions. *Am Rev Respir Dis*, 1981; 124: 272-79.
- 135.- Arora, N. S., and Rochester, D. F.: Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis*, 1982; 126: 5-8.
- 136.- Rochester, D. F., and Braun, N. M. T.: Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1985; 132: 42-47.
- 137.- O,Connell, J. M., and Campbell, E. J. M.: Respiratory mechanics in airway obstruction associated with inspiratory dysnea. *Thorax* 1: 1976: 669-676.
- 138.- Rochester, D. F.; Braum, N. M. T., and Laine, S.: Diaphragmatic energy expenditure in chronic respiratory failure. The effect of assisted ventilation with body respirators. *Am J Med*. 1977; 63: 223-232.
- 139.- Bellamare, F., and Grassino, A.: Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1190-5.



- 140.- Bellemare, F., and Grassino, A.: Evaluation of human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1985; 53: 1196-206.
- 141.- Sharp, J. T.: Therapeutic considerations in respiratory muscle function. *Chest* 1985; 88: 118s-123s.
- 142.- Fleetham; Arnup, M. E., and Anthonisen, N. R.: Familial aspects of ventilatory control in patients with EPOC. *Am Rev Respir Dis*, 1984; 129: 3-7.
- 143.- Killian and Jones. *Respiratory Muscles and dysnea. Clinics in Chest Medicine*. June 1988. 237p-248p.
- 144.- Knibestol, M. Vallbo, A.B. Intensity of sensation related to activity of slowly adapting mechanoreceptive units in the human hand. *Journal of Physiology (London)*. 1980; 300: 251-267.
- 145.- Berger A.J, Mitchell M.D and Severinghaus M.D. Regulation of respiration. *The New England Journal of Medicine*. 1977; 297(2): 92-97, 138-143 and 194-201.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal Integrado de Examinadores abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. Antonio Pérez Vega

titulada "Percepción de la disnea, factores que  
contribuyen a la misma"

acordó otorgarle la calificación de APTO CUM LAUDE

Sevilla, 6 de Junio 1989

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,

