

## VI Curso básico de sueño en la asistencia primaria y en salud laboral

---

### FÁRMACOS QUE PUEDEN PRODUCIR SOMNOLENCIA EXCESIVA

*M.J. Barbanoj, R.M. Antonijoan, C. García-Gea, S. Clos, E. Grasa y S. Giménez*

Centre d'Investigació del Medicament. Institut de Recerca HSCSP.  
Servei de Farmacologia Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Departament de Farmacologia i Terapèutica. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España  
Red de Enfermedades Mentales (REM-TAP Network)

#### RESUMEN

La somnolencia es un acontecimiento frecuente y fisiológico en ciertas circunstancias. La somnolencia excesiva durante el día se caracteriza por una sensación anormal de sueño con fuerte tendencia a dormirse en situaciones o momentos inapropiados, que debe diferenciarse de la fatiga. Entre las posibles causas de una somnolencia excesiva diurna está el consumo de fármacos. Hay dos posibilidades por las que los fármacos pueden considerarse como agentes etiológicos: *a*) a través de un mecanismo indirecto (compuestos que alteran la cantidad y la calidad del sueño y condicionan su fragmentación o privación) o *b*) por un efecto directo que propicia de forma mediada un aumento de la somnolencia diurna. Este favorecimiento de la somnolencia diurna debería identificarse como reacción adversa. Se describen los nuevos términos que la investigación de los mecanismos implicados en el control de la sucesión de sueño-vigilia está introduciendo en la farmacología de los fármacos productores de sueño: hipnóticos, promotores del sueño, intensificadores del sueño, modificadores de la biestabilidad y cronobióticos. Se identifican los factores farmacocinéticos que principalmente determinan la duración del efecto hipnótico tras administración única (volumen de distribución) y tras administración múltiple (eliminación) y se expone la importante variación interindividual en la frecuencia e intensidad con que los fármacos inducen una somnolencia excesiva. Por último, se completa la visión del posible impacto de los fármacos sobre el ciclo sueño-vigilia refiriendo los posibles efectos durante la noche de los fármacos tomados por la mañana, enfatizando la importancia de considerar el proceso como un todo continuo y no como compartimentos estancos.

**Palabras clave:** Somnolencia excesiva durante el día. Fatiga. Estimulantes. Hipnóticos. Reacción adversa. Factores farmacocinéticos. Variabilidad

#### DRUGS PROMOTING EXCESSIVE SLEEPINESS

##### ABSTRACT

In certain circumstances sleepiness is a frequent and physiological event. Excessive daytime sleepiness is characterized by an abnormal sleep sensation with a strong tendency to fall asleep in inappropriate situations and time moments, which should be differentiated from fatigue. Among the possible causes of excessive daytime sleepiness there is drug consumption. There are two different possibilities to consider drugs as etiological agents: *a*) thought an indirect mechanism (compounds disrupting sleep quantity and quality resulting in sleep fragmentation or deprivation) or *b*) by a straight effect directly promoting an increase of daytime sleepiness. This promotion of daytime sleepiness should be identified as an adverse reaction. The new terms that research on the mechanisms which control the wake-sleep cycle is introducing in the pharmacology of drugs favouring sleep are described: hypnotics, sleep promoters, sleep enhancers, bi-stability modifiers and chronobiotics. The pharmacokinetic factors which mainly determine the duration of the hypnotic effects are identified, either after a single administration (volume of distribution) or after a repetitive administration (elimination) and the important interindividual variation in frequency and intensity of drug induced excessive sleepiness is explained. Lastly, the description of the potential drug impact on the wake-sleep cycle is completed by referring the eventual effects that drug ingestion at morning time could induce during the night, highlighting the importance to consider the process as a continuum non-compartmental one.

**Key words:** Excessive daytime sleepiness. Fatigue. Stimulants. Hypnotics. Adverse reaction. Pharmacokinetic factors. Interindividual variability. Wake-sleep cycle.

### FÁRMACOS QUE PODEM PRODUIZIR SONOLÊNCIA EXCESSIVA

#### RESUMO

A sonolência é um estado fisiológico quando ocorre nas circunstâncias adequadas. A sonolência excessiva diurna é caracterizada por uma tendência anormal a adormecer em situações ou momentos inapropriados e deve ser distinguida da fadiga. Entre as causas possíveis da so-

---

Aceptado tras revisión externa: 02-04-2006.

**Correspondencia:** Dr. M. José Barbanoj. CIM- Sant Pau. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni M. Claret, 167.  
08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: mbarbanoj@santpau.es

solência diurna excessiva está o consumo de fármacos. Há duas possibilidades em que os fármacos podem considerar-se como agentes etiológicos: a) através de um mecanismo indirecto ( compostos que alteram a quantidade e qualidade do sono e condicionam a sua fragmentação, com conseqüente privação de sono ) ou b) por um efeito directo com aumento da sonolência diurna. Este aumento da sonolência deve ser identificado como um efeito adverso. Descreve-se a nova terminologia que a investigação dos mecanismos implicados no controlo do ciclo vigília-sono está a introduzir na farmacologia dos fármacos que causam sono : hipnóticos, promotores do sono, intensificadores do sono, modificadores da bioestabilidade e cronobióticos. São identificados os principais factores farmacocinéticos que determinam a duração do efeito hipnótico depois de administração única ( volume de distribuição ) e depois da administração múltipla ( eliminação ), além da variação interindividual importante na frequência e intensidade com que os fármacos induzem sonolência excessiva. Por último, é analisado o impacto dos fármacos sobre o ciclo vigília-sono, com os possíveis efeitos durante a noite, de fármacos tomados pela manhã e com ênfase na importancia de considerar o processo como um todo contínuo e não como compartimentos estanques.

**Palavras-chave:** Sonolência diurna excessiva. Fadiga. Estimulantes. Hipnóticos. Reacção adversa. Factores farmacocinéticas. Variabilidade interindividual. Contínuo vigília-sono.

La somnolencia es un acontecimiento frecuente y fisiológico en ciertas circunstancias, como por ejemplo durante un período de relajación tras una comida a primeras horas de la tarde, y puede ser difícil de diferenciar de un estado patológico o de una tendencia excesiva hacia la somnolencia o a quedarse dormido. El equilibrio de mecanismos homeostáticos, ultradianos y adaptativos y los ritmos circadianos determinan el control de la sucesión de sueño-vigilia. Cada uno de estos elementos puede verse incrementado, disminuido o modificado de forma aislada o en combinación, lo que resulta en una alteración del balance que condiciona si acontece el sueño o la vigilia continúa. Sin embargo, todavía hoy estamos lejos de conocer de forma clara el mecanismo exacto implicado en cada situación particular.

La somnolencia excesiva durante el día (sensación anormal de sueño con fuerte tendencia a dormirse, necesidad de dormir en situaciones o momentos inapropiados) es diferente de la fatiga. La fatiga involucra falta de energía y de motivación. La somnolencia y la apatía (sentimiento de indiferencia) pueden ser síntomas de fatiga. La fatiga puede ser una respuesta normal e importante al esfuerzo físico, el estrés emocional, el aburrimiento o la falta de sueño. El término "somnolencia excesiva" no siempre se utiliza con exactitud, entre otras razones por la gran cantidad de palabras que de forma imprecisa se utilizan como sinónimos. No es infrecuente que se utilicen como expresiones equivalentes la descripción de disminuciones en términos como activación, excitación, esfuerzo, alerta, vigilia, conciencia, atención o nivel de vigilancia<sup>1</sup>.

En la evaluación y la cuantificación de la somnolencia excesiva durante el día se utiliza una gran variedad de instrumentos. Los neurofisiólogos clínicos preferentemente usan cuestionarios de somnolencia (para la evaluación subjetiva), como el de Stanford<sup>2</sup>, el de Karolinska<sup>3</sup> o el de Epworth<sup>4</sup>, y registros polisomnográficos (para la evaluación objetiva) como las pruebas de

latencia múltiple<sup>5</sup> o de mantenimiento de vigilia<sup>6</sup>. Los neuropsicofarmacólogos preferentemente usan escalas analógicas visuales (para la evaluación subjetiva)<sup>7</sup>, y para la evaluación objetiva, registros neurofisiológicos<sup>8</sup> (electroencefalograma cuantificando distintos parámetros, los denominados índices de vigilancia; potenciales evocados), pruebas objetivas de rendimiento psicomotor<sup>9</sup> (p. ej., tiempos de reacción, pruebas de cancelación), pupilometría<sup>10</sup> y monitores de actividad<sup>11</sup>.

Muchas son las posibles causas de una somnolencia excesiva durante el día (fig. 1), entre las que es importante pensar en el consumo de fármacos.

Hay dos posibilidades por las que los fármacos pueden considerarse como agentes etiológicos. Una, a través de un mecanismo indirecto, como consecuencia del efecto de los compuestos que alteran la cantidad y calidad del sueño y condicionan su fragmentación o privación, con lo cual se estará generando un déficit de sueño. Esta circunstancia se observará como consecuencia del consumo de medicaciones con un perfil de efectos estimulantes, como son las anfetaminas y la cocaína, pemolina y mazindol, metilfenidato y modafinilo, simpaticomiméticos (como la adrenalina y la efedrina); las xantinas (café, refrescos de cola, té, chocolate), y nicotina y bupropión (como tratamiento antitabaco). También se ha observado tras la administración de antidepresivos pertenecientes a los grupos de los inhibidores de la monoaminoxidasa y de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antimaláricos (mefloquina, cloroquina), fármacos cardiovasculares (antidiuréticos: acetazolamida; antiarrítmicos: lorcainida; anticolésterolémicos: lovastatina), bloqueadores de los canales del calcio (flunaricina), fármacos dopaminérgicos utilizados como fármacos antiparkinsonianos (aunque, de forma particular, se han descrito "ataques de sueño irresistible" tras la administración de agonistas dopaminérgicos no ergóticos como el pramipexol o el ropirinol), toxicidad por bismuto, glucocorticoides, e

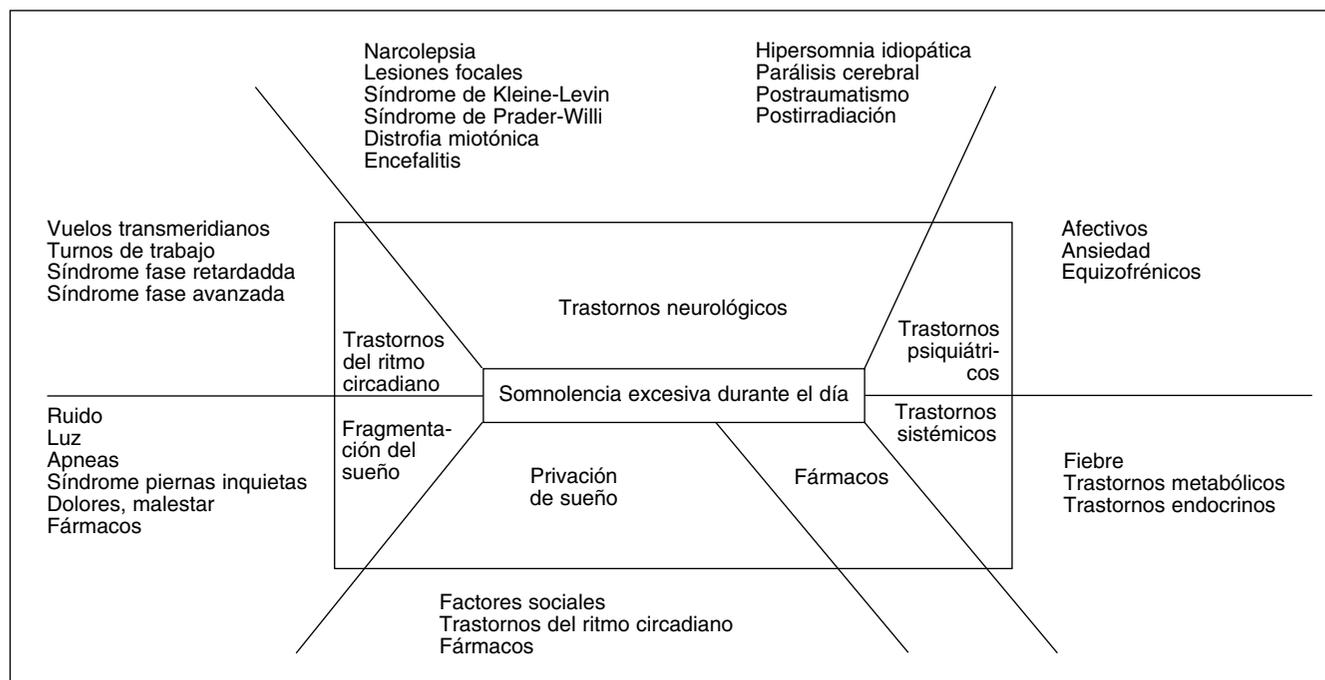


Figura 1. Causas que pueden condicionar una somnolencia excesiva durante el día.

incluso los bloqueadores beta, como el propanolol, que pueden provocar fragmentación del sueño, pesadillas, terror o alucinaciones nocturnas.

La otra posibilidad consiste en un efecto directo de los fármacos que propicia de forma mediata un aumento de somnolencia diurna. Fármacos que actualmente están comercializados y que se incluirían en esta categoría podrían clasificarse en los grupos que se detallan a continuación (relación que no pretende ser exhaustiva):

1. Compuestos, en algún momento, utilizables como hipnóticos:

- Compuestos Z: cuya característica es actuar farmacológicamente como benzodiazepinas pero sin tener su estructura química (zolpiden, zopiclona, zaleplón).

- Benzodiazepinas: en nuestro país se comercializan unos 30 compuestos con indicaciones como ansiolíticos, hipnóticos o miorrelajantes bajo más de 90 marcas registradas distintas (alprazolam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, camazepam, clobazam, clonazepam, clorazepato dipotásico, clordiazepóxido, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, ni-

trazepam, oxazepam, oxazolam, pinazepam, prazepam, quazepam, temazepam, tetrazepam, triazolam).

- Antidepresivos y antipsicóticos clásicos: básicamente su actividad sedante se debe a sus propiedades antagonistas a nivel muscarínico, histaminérgico y alfa-1 (imipramina, amitriptilina, tioridacida, clorpromazina).

- Antihistamínicos H1 de primera generación (hidroxicina, difenhidramina, doxilamina, tripolidina).

- Principios naturales (valeriana, melisa, espino blanco, pasionaria).

- Agentes precursores (triptófano).

- Agentes melatoninérgicos (melatonina, ramelteon).

- Agentes obsoletos (como hipnóticos): por su bajo cociente beneficio/riesgo (barbitúricos, clometiazol, metacualona, hidrato de cloral, tricloroetileno).

2. Compuestos no utilizados como hipnóticos:

- Opiáceos (morfina, codeína, fentanilo).

- Antiepilépticos (fenitoína, ácido valproico).

- Relajantes musculares (carisoprodol, metocarbamol).

- Antiinflamatorios no esteroideos (naproxeno, ketorolaco, piroxicam).

- Antieméticos (hioscina, proclorperacina, perfenacina).
- Antihipertensivos (metildopa, reserpina, antagonistas alfaprazosin).
- Vitamina A (en dosis excesivas).

En la relación previa, aunque no es propiamente un fármaco, también se podría incluir el alcohol y sus eventuales interacciones cuando se consume junto con otros compuestos. El favorecimiento de la somnolencia diurna en todos los casos anteriores debería identificarse como reacción adversa, si bien existe cierta variedad en la terminología que con frecuencia se utiliza para describir esta situación: efecto secundario, como efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental del compuesto, pero que no forma parte inherente de ella (p. ej., compuestos Z o benzodiazepinas), o efecto colateral, como efecto que forma parte de la propia acción farmacológica del medicamento, pero cuya aparición resulta indeseable en el curso de su aplicación (p. ej., antidepresivos y antipsicóticos clásicos o antihistamínicos H1 de primera generación). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral; en muchas ocasiones la distinción es simplemente académica.

La investigación en los últimos años de los mecanismos implicados en el control de la sucesión de sueño-vigilia está condicionando la aparición de nuevos términos que permiten el discernimiento de, hasta el momento, sutiles diferencias en la actividad de los compuestos que comparten su actividad como productores de sueño y que, sin duda en un futuro, tendrán una importante traducción en clínica. Ya se empiezan a diferenciar en la terminología farmacológica:

1. Los hipnóticos: la mayoría de los fármacos descritos anteriormente.

2. Los promotores del sueño: como agentes que actúan como antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2</sub>. Entre ellos hay compuestos que se utilizan tanto por su actividad antidepresiva (mitarzapina, mianserina, nefazodona, trazodona), como por su actividad antipsicótica (clozapina, olanzapina, ziprasidona, quetiaprina).

3. Los intensificadores del sueño: como el gaboxadol que, al no actuar potenciando alostéricamente el receptor GABA-A (como lo hacen los hipnóticos benzodiazepínicos), sino como agonista directo de ese receptor, produce, a diferencia de aquéllos, un incre-

mento del sueño de ondas lentas (actualmente en fase III<sup>12</sup>).

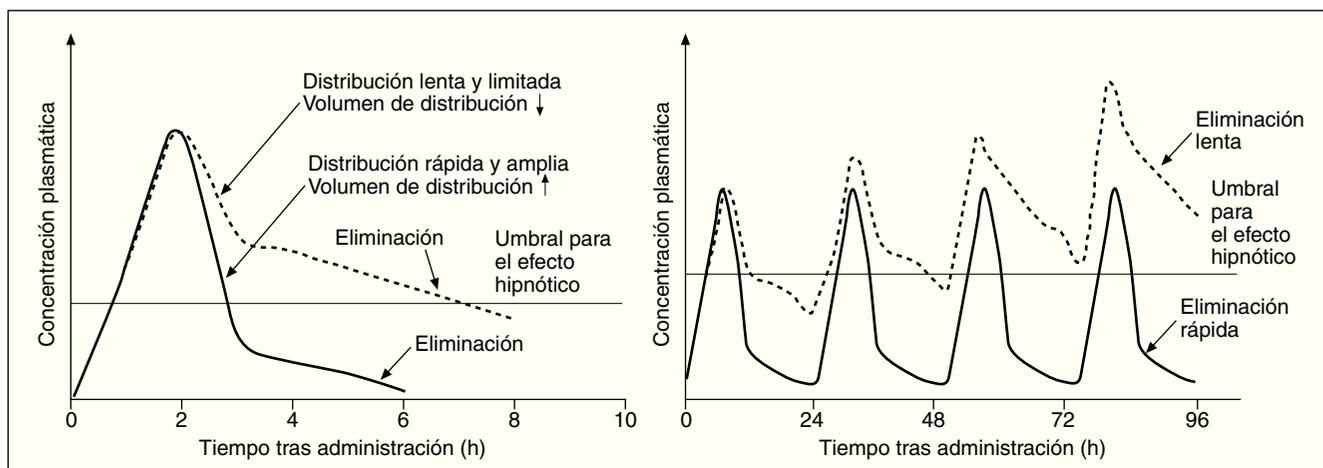
4. Los modificadores de la biestabilidad (*flip-flop*): fármacos antagonistas de los receptores de las orexinas (ACT-078573, actualmente en fase I-II<sup>13</sup>).

5. Los cronobióticos: como agentes que producen un ajuste de fase del reloj corporal; el prototipo es la melatonina.

Los hipnóticos, promotores del sueño y los cronobióticos actualmente disponibles en el mercado son capaces de inducir somnolencia excesiva diurna. En relación con los intensificadores del sueño y los modificadores de la biestabilidad, la información disponible es todavía escasa; sin embargo, dado el mecanismo de acción por el que ejercerían su actividad productora del sueño no sería directamente descartable que también pudieran inducir somnolencia excesiva diurna.

Los efectos directos de los fármacos que propician de forma mediata un aumento de la somnolencia diurna pueden observarse tras su administración tanto durante el día como antes de acostarse por la noche, y pueden condicionar un aumento de la somnolencia diurna durante las horas de la mañana, tras levantarse. En este aspecto es interesante recordar los factores farmacocinéticos que principalmente determinan la duración del efecto tras una administración única o tras una administración repetida de un fármaco, una vez controlado el efecto de la dosis a administrar. Independientemente de los factores que a continuación se describen, una dosis mayor proporcionará durante más tiempo unas concentraciones elevadas que eventualmente se asociarán con una potencial somnolencia diurna excesiva.

Tras administración única el factor determinante de la duración del efecto es el volumen de distribución. Los fármacos lipofílicos, como el flurazepam, cruzan rápidamente la barrera hematoencefálica y las concentraciones cerebrales y plasmáticas se equilibran rápidamente, pero al tener un volumen de distribución elevado son rápidamente eliminadas del cerebro y las concentraciones cerebrales y plasmáticas pronto caen por debajo del umbral del efecto, por lo que la duración de su acción es corta. Los fármacos lipofóbicos, como el oxazepam, con volúmenes de distribución pequeños, presentan una mayor duración de su acción. Tras su administración repetida, el factor determinante de la duración del efecto es la eliminación, que comprende tanto el metabolismo como la excreción. Los



**Figura 2.** Determinantes de la duración del efecto hipnótico tras administración única: volumen de distribución (izq.) y tras administración repetida: eliminación (der.).

**Tabla 1.** Valores de los parámetros farmacocinéticos determinantes de la duración del efecto tras administración única (volumen distribución:  $V_d$ ) y tras administración repetida (tiempo de semivida:  $t_{1/2}$ ) de fármacos hipnóticos

	$V_d$ (l/kg)	$t_{1/2}$ (h)
Semivida de eliminación corta		
Zaleplón <sup>a</sup>	4,07	1,04
Zopiclona <sup>a</sup>	1,89	3,41
Zolpidem <sup>a</sup>	0,99	2,10
Midazolam	1,10	1,90
Triazolam	1,10	2,90
Semivida de eliminación intermedia		
Flunitrazepam <sup>b</sup>	3,30	15,00
Lorazepam	1,30	14,00
Temazepam	0,95	11,00
Alprazolam	0,72	12,00
Oxazepam	0,60	8,00
Semivida de eliminación larga		
Flurazepam <sup>c</sup>	22,00	74,00
Clonazepam	3,20	23,00
Nitrazepam	1,90	26,00
Diazepam <sup>d</sup>	1,10	43,00
Nordiazepam <sup>e</sup>	0,78	73,00
Clordiazepóxido <sup>f</sup>	0,30	10,00
Clorazepato <sup>g</sup>	0,33	2,00
Prazepam <sup>h</sup>	14,00	1,30

<sup>a</sup>De: Drover DR. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypsedatives: Zaleplon, Zolpidem and Zopiclone. Clin Pharmacokin. 2004;43:227-238, El resto de la información de: Brunton L, Lazo JS, Parker KL. Goodman, Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11.<sup>a</sup> ed. Madrid: McGraw-Hill; 2006.

<sup>b</sup>Metabolito activo: desmetil-flunitrazepam.

<sup>c</sup>Esencialmente es un profármaco de desalquilflurazepam. Valores presentados del metabolito activo.

<sup>d</sup>Metabolito activo: nordiazepam, oxazepam.

<sup>e</sup>Sinónimo: desmetildiazepam. Compuesto activo tras administración oral de clorazepato y prazepam. Metabolito activo: oxazepam.

<sup>f</sup>Metabolito activo: desmetilclordiazepóxido, demoxepam, nordiazepam, oxazepam.

<sup>g</sup>Esencialmente es un profármaco del nordiazepam. Valores presentados del clorazepato.

<sup>h</sup>Esencialmente es un profármaco del nordiazepam. Valores presentados del prazepam.

fármacos que son rápidamente eliminados alcanzan una concentración plasmática baja antes de la siguiente dosis, con lo que se evita su acumulación. El nivel estable de las concentraciones plasmáticas se alcanza tras 4-5 veces la semivida del compuesto; si ésta es suficientemente larga para que el fármaco no se haya eliminado antes de la siguiente dosis, habrá un incremento gradual de las concentraciones plasmáticas con riesgo de somnolencia diurna durante las horas de la mañana (fig. 2). En la tabla 1 se presentan el volumen de distribución y el tiempo de vida media de los compuestos Z y de algunas benzodiazepinas.

En cualquier caso, hay que recordar que la somnolencia excesiva inducida por los fármacos puede presentar diferente frecuencia e intensidad, y hay una importante variación interindividual en su manifestaciones.

Por último debemos comentar un aspecto adicional en relación con lo hasta ahora expuesto relativo a los fármacos y el control de la sucesión de sueño-vigilia. Si bien, en general, se presta atención a los posibles efectos durante el día de los fármacos tomados por la mañana y a los posibles efectos durante la mañana de los fármacos tomados por la noche, con frecuencia se olvidan los posibles efectos durante la noche de los fármacos tomados por la mañana. Este aspecto cobra especial relevancia para poder interpretar correctamente hallazgos efectuados durante el sueño en pacientes con tratamiento farmacológico. Por ejemplo, se han podido constatar significativos efectos sobre la macroestructura y la microestructura del sueño la noche siguiente a una administración matinal de dosis únicas de antipsicóticos (olanzapina 5 mg)<sup>14</sup>, antidepresivos (paroxetina 20 mg) y benzodiazepinas (alprazolam 1 mg)<sup>15</sup>, estimulantes (d-anfetamina 20 mg) y psicodislépticos (ayahuasca equivalente a 1 mg DMT [N,N-dimetiltriptamina, compuesto alucinógeno con actividad agonista en los receptores serotoninérgicos 2A/kg de peso])<sup>16</sup>, circunstancia que pone de manifiesto la importancia de considerar el sueño-vigilia como un todo continuo y no como compartimentos estancos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barbanoj MJ, Lorenzo JL, Clos S, García-Gea C, Jané F. Proof of safety of drugs: focus on vigilante. *Methods Find Exp Ther.* 2002;24 Suppl C:51-64.
2. Takahashi T, Okajima Y, Otsubo T, Shinoda J, Mimura M, Nakagome K, et al. Comparison of hangover effects of triazolam, flunitrazepam and quazepam in healthy subjects: a preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;57:303-9.
3. Gillberg M, Keclund G, Akerstedt T. Relations between performance and subjective rating of sleepiness during a night awake. *Sleep.* 1994;7:236-41.
4. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1992;15:376-81.
5. Carscadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSL): a standard measure of sleepiness. *Sleep.* 1986;9:519-24.
6. Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of Wakefulness Test: a polysomnographic technique for evaluating treatment in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53:658-61.
7. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Psicol.* 1974;47:211-8.
8. Herrmann WM, Kern U, Rohmel J. Contribution to the search for vigilance-indicative EEG variables. Results of a controlled, double-blind study with pyritinol in elderly patients with symptoms of mental dysfunction. *Pharmacopsychiatry.* 1986;19:75-83.
9. Barbanoj MJ, García-Gea C, Morte A, Izquierdo I, Pérez I, Jané F. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology.* 2004;50:311-21.
10. Morad Y, Lemberg H, Yofe N, Dagan Y. Pupillography as an objective indicator of fatigue. *Curr Eye Res.* 2000;21:535-42.
11. Klosch G, Gruber G, Anderer P, Saletu B. Activity monitoring in sleep research, medicine and psychopharmacology. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;17:288-95.
12. Disponible en: <http://www.lundbeck.com>
13. Disponible en: <http://www.actelion.com>
14. Giménez S, Clos S, Morte A, Romero S, Grasa E, Barbanoj MJ. Changes on sleep architecture after antipsychotic morning single oral doses in healthy subjects. 17th Congress of the European Sleep Research Society. October 5-9, 2004. Prague, República Checa. [Abstract]. *J Sleep Res.* 2004;13 Suppl 1: 267.
15. Barbanoj MJ, Clos S, Romero S, Morte A, Giménez S, Lorenzo JL, et al. Sleep laboratory study on single and repeated dose effects of paroxetine, alprazolam and their combination in healthy young volunteers. *Neuropsychobiology.* 2005;51:134-47.
16. Barbanoj MJ, Riba J, Clos S, Jiménez S, Romero S. Efecto sobre la macroestructura del sueño del consumo diurno de ayahuasca: estudio doble-ciego, cruzado y controlado con placebo y d-anfetamina en sujetos sanos. XIV Reunión Annual de la Asociación Ibérica de Patología del Sueño (AIPS). Mayo 26-28, 2005. Almería, España. *Vigilia-Sueño.* 2005;17:49.