

TRASTORNOS DEL SUEÑO

<i>Autora</i>	Dra. Yaimí Rosales Mesa Dra. Arely Pérez Cué
<i>Servicio</i>	Neurofisiología Clínica
<i>Participan</i>	Otorrinolaringología, Endocrinología, Psicología, Genética, Medicina Interna, Neumología, Psiquiatría.

INTRODUCCIÓN

El sueño es un estado que ocupa como promedio un tercio de la vida del ser humano. Las investigaciones realizadas indican que una adecuada calidad y cantidad de sueño es esencial para la salud. Las personas sanas tienen un sueño renovador y una sensación de bienestar al despertar el día siguiente, sin embargo una parte de la población general padece algún trastorno del sueño, lo cual suele ocasionar serias afectaciones en la vida del individuo e incluso de la sociedad. La prevalencia de los trastornos del sueño oscila mundialmente entre 45-60 %. Estimados recientes sugieren que más de 40 millones de personas padecen trastornos del sueño, crónicos o intermitentes.

Sin embargo, una parte significativa de ellas queda sin diagnóstico y/o sin tratamiento adecuado. Diversos autores señalan entre las posibles causas, un nivel insuficiente de conocimiento acerca del sueño normal y patológico.

El estudio de los trastornos del dormir se ha convertido mundialmente en una necesidad asistencial debido a su elevada prevalencia e importante repercusión individual y social: afectación de la productividad y del desempeño cognitivo, incremento de la probabilidad de accidentes laborales y de tránsito, del riesgo de morbilidad y mortalidad, así como disminución de la calidad de vida. De hecho, la somnolencia es el factor precipitante en 10 % de los accidentes del tránsito y dentro de esa cifra es la responsable en más de 50 % de los que resultan fatales.

Desde hace más de 50 años se ha venido desarrollando la implementación de Laboratorios de Sueño, paulatinamente transformados en Centros de Sueño. En países del primer mundo, principalmente Francia y Estados Unidos, han tenido un gran avance las instituciones dedicadas exclusivamente al estudio del sueño y sus trastornos.

La Medicina del Sueño o Somnología se ha convertido en una especialidad independiente desde hace algunos años a nivel internacional. Los avances en Biología Molecular, Neurociencias y Cronobiología, la cual estudia los ritmos biológicos; han permitido el comienzo de una nueva era en investigaciones del

sueño. En América Latina este campo ha logrado un notable progreso en Brasil, seguido de cerca por Chile, México, Argentina y Uruguay.

Es importante resaltar que la función principal no es solo realizar estudios de laboratorio, pues no todos los pacientes consultados requieren de polisomnograma. Muchos se beneficiarán de tratamientos multidisciplinarios por parte de los diferentes especialistas medico-quirúrgicos. El paciente debe ser valorado por el médico entrenado en patología del sueño, previamente a la realización de estudios, para dirigir el protocolo de atención hacia una situación clínica específica.

Existen considerables progresos en el diagnóstico y tratamiento de los problemas del dormir. En la investigación de los trastornos del sueño emerge con gran fuerza la heterogeneidad etiológica de los mismos. Son considerados como problemas de salud de etiología multifactorial, que contemplan factores biológicos, psicológicos y sociales en estrecha interacción. Por lo tanto, son varias las disciplinas implicadas en el estudio y tratamiento de las alteraciones del sueño, lo cual caracteriza la línea de actuación en los países desarrollados.

La primera clasificación internacional de los trastornos del sueño fue finalizada en 1978, como consecuencia de las peticiones que los pacientes realizaron durante años para que los médicos les ayudaran a solucionar sus problemas de sueño. En el acápite Introducción de esa clasificación se plantea: "El sueño perturbado y la vigilia inadecuada son fuentes inestimables de miseria humana. Muchos individuos han visto arruinadas sus oportunidades para un funcionamiento social favorable, una vida familiar gratificante o un ascenso en su trabajo por los síntomas provenientes de sus alteraciones en el sueño o en el despertar".

La clasificación de 1990 (ICSD I), revisada en 1997, distribuye los trastornos en cuatro grandes grupos:

- **Disomnias:** alteraciones que producen dificultades para iniciar o mantener el sueño, o excesiva somnolencia.
- **Parasomnias:** fenómenos anormales, principalmente motores, que ocurren durante el sueño o durante la transición vigilia-sueño.
- **Alteraciones de origen médico o psiquiátrico:** enfermedades médicas o psiquiátricas que ocasionan o cursan con problemas de sueño.
- **Otros** trastornos propuestos.

La clasificación del 2005 (ICSD II) simplifica la agrupación de los trastornos ya conocidos en 8 capítulos, los cuales incluyen los presentados en la clasificación anterior, pero en orden diferente y agrega los códigos del ICD-9. Los capítulos son los siguientes:

- Insomnio
- Alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño

- Hipoventilación/hipoxemia relacionada con el sueño
- Hipersomnias
- Alteraciones del ritmo circadiano
- Parasomnias
- Trastornos del movimiento relacionados con el sueño
- Otros trastornos del sueño

En Cuba el laboratorio ubicado en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras funciona como Centro de Referencia Nacional. En el año 1999 comenzó su labor un grupo multidisciplinario, inicialmente conformado por especialistas en Neurofisiología, ORL, Endocrinología y Psicología. La atención a pacientes con síntomas propios de los trastornos del sueño que no contaban con la atención especializada requerida constituyó el principal motivo que estimuló la creación del grupo. Progresivamente se han ido incluyendo pacientes con trastornos del sueño tales como: apnea del sueño (breves pausas respiratorias al dormir), narcolepsia (excesiva somnolencia persistente e incontrolable), insomnio, sonambulismo, epilepsia durante el sueño, movimientos periódicos de los miembros, y otros.

OBJETIVOS

- Identificar los pacientes con trastornos del sueño.
- Establecer las investigaciones clínicas a realizar en cada paciente.
- Elaborar planes terapéuticos para el manejo de las alteraciones del dormir.
- Promover la investigación en el ámbito de la Medicina del Sueño.

DESARROLLO

Universo

- Adolescentes y adultos con trastornos del sueño.

Procedencia de los pacientes

- Remitidos por especialistas del hospital o de otras instituciones de salud y pacientes hospitalizados por otras causas.

Criterio de admisibilidad

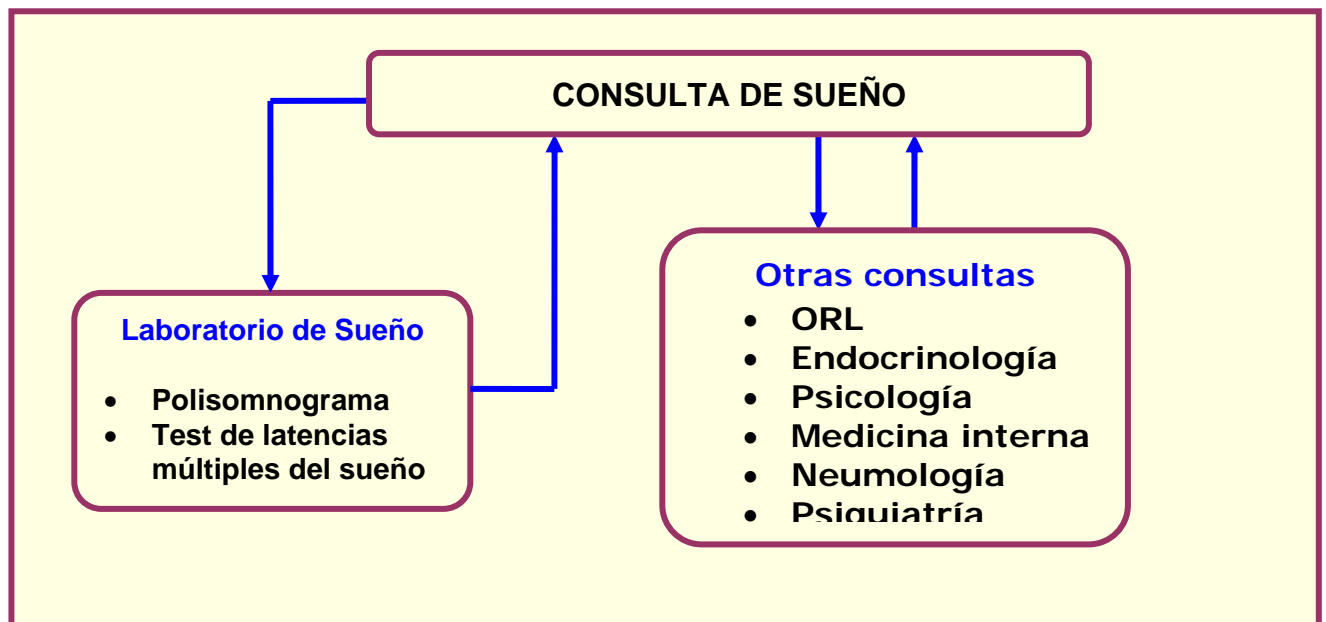
- Pacientes con quejas de insomnio, excesiva somnolencia diurna o fenómenos motores anormales durante el sueño.
- Pacientes con manifestaciones clínicas de pausas respiratorias (apneas) durante el sueño.
- Pacientes con complicaciones de los trastornos del sueño: déficit cognitivo, historia de accidentes laborales o de tránsito.
- Pacientes con diagnóstico adecuado, pero con tratamiento ineficaz.

Evaluación diagnóstica

El especialista en Neurofisiología Clínica (NFC) entrenado en Medicina del Sueño es el responsable de realizar la evaluación clínica de pacientes con sospecha de trastornos del dormir y de aplicar los criterios de admisibilidad. Valorará la necesidad de realización de procedimientos neurofisiológicos y de evaluación por otras especialidades, con el objetivo de responder con diagnósticos y propuestas terapéuticas a las hipótesis establecidas clínicamente. La atención a pacientes con estos problemas de salud debe estar integrada en un grupo multidisciplinario.

Pasos de la evaluación diagnóstica

- Datos clínicos: anamnesis y heteroanamnesis.
- Examen físico.
- Examen psicológico.
- Encuestas de síntomas relacionados con el sueño.
- Exámenes complementarios indispensables.
- Estudios de sueño mediante técnicas poligráficas: polisomnograma (PSG) y test de latencias múltiples del sueño (TLMS).
- Valoración integral por profesionales de otras especialidades médicas del grupo multidisciplinario, con un flujo interactivo entre sus componentes:



El estudio del sueño

En ocasiones se requiere de pruebas funcionales, genéticas, imagenológicas y de laboratorio clínico; así como de una o más noches consecutivas en el Laboratorio de Sueño.

Consideraciones preliminares

Para la realización de los estudios de sueño es imprescindible contar con al menos dos locaciones contiguas que se comuniquen entre sí. En la habitación del paciente se requieren condiciones ambientales apropiadas para conciliar y mantener el sueño. Sobre todo si se tiene en cuenta que se trata de un medio con el cual el paciente no está familiarizado. Se necesita no solo silencio y temperatura agradable, sino un ambiente acogedor, con cama confortable, baño independiente, espacio suficiente para realizar actividades lejos de la cama, tales como ver televisión, leer, ingerir alimentos, deambular; así como para permitir colocar el panel de electrodos que forma parte del equipamiento de registro, y facilidades de acceso al equipo de reanimación en caso de emergencia.

En el local de control permanece el personal médico y de enfermería con los equipos de monitoreo electrofisiológico y conductual del paciente, para el registro, análisis y almacenamiento de los estudios. La temperatura y humedad deben favorecer la conservación adecuada de los recursos. En condiciones ideales el laboratorio debe dedicarse exclusivamente al estudio del sueño y localizarse en un sitio con escaso tránsito humano y suficiente privacidad.

Objetivo

- Garantizar adecuado monitoreo y análisis diagnóstico y terapéutico de los trastornos del sueño.

Recepción de Pacientes:

Hospitalizados

- Médico de asistencia tras llegar a una impresión diagnóstica realiza la solicitud de interconsulta, expresando claramente las hipótesis a probar con el auxilio de la valoración del especialista de la Unidad.
- La asistente de sala se dirige a la unidad y coordina con el personal de enfermería la fecha de interconsulta.
- El médico especialista en NFC valora clínicamente al paciente, sugiere conducta terapéutica, seguimiento por consulta externa y/o interconsulta con otra especialidad del grupo multidisciplinario.
- Decide necesidad de realizar PSG y precisa fecha y horario, en este último caso, continuar con los pasos siguientes:
 - ⊕ Secretaria o personal de enfermería llevan al paciente con su historia clínica a la Unidad el día de sala señalado.
 - ⊕ Licenciado en enfermería informa a la enfermera o secretaria de sala cuándo recoger el informe. El paciente puede estar acompañado en el laboratorio en el momento de realizarse el estudio.
 - ⊕ Se realiza la prueba. El médico especialista verifica la calidad de la misma y evalúa los resultados, redacta y firma el informe final, el cual se

realiza en términos diagnósticos y terapéuticos. Todo ello en un plazo mínimo de 7 días posteriores a la realización de la prueba.

✚ Finalmente archiva los resultados en la Unidad.

Pacientes externos

- Médico especialista valora clínicamente al paciente, sugiere conducta terapéutica, seguimiento por consulta externa y/o interconsulta con otra especialidad.
- Decide necesidad de realizar PSG. En este último caso, continuar con los pasos anteriores.

El estudio en el laboratorio es completamente inocuo, realizado por personal de enfermería entrenado para aplicar diferentes pruebas:

- ***Polisomnograma nocturno***

Actualmente es la prueba diagnóstica principal en un laboratorio de sueño dedicado a la asistencia. Registra de forma simultánea múltiples parámetros fisiológicos relacionados con el sueño, mediante electrodos y sensores que monitorean la actividad eléctrica cerebral, movimientos oculares, contracción muscular, flujo de aire naso-bucal, esfuerzo respiratorio, ronquido, posición corporal, ritmo cardíaco y niveles de oxígeno en sangre. Estas funciones pueden ser normales mientras se está despierto y sin embargo, estar alteradas durante el sueño.

Se realiza en el horario normal de sueño del paciente. El protocolo básico incluye como mínimo: registro de la actividad eléctrica cerebral, movimientos oculares y actividad muscular. Se aplicarán variantes de técnicas y protocolos con parámetros adicionales según la impresión diagnóstica. El empleo de luz infrarroja permitirá la visualización conductual del paciente en la oscuridad. El registro analizado debe permanecer almacenado durante un período de tiempo acorde a los requerimientos legislativos y en consistencia con una buena práctica clínica.

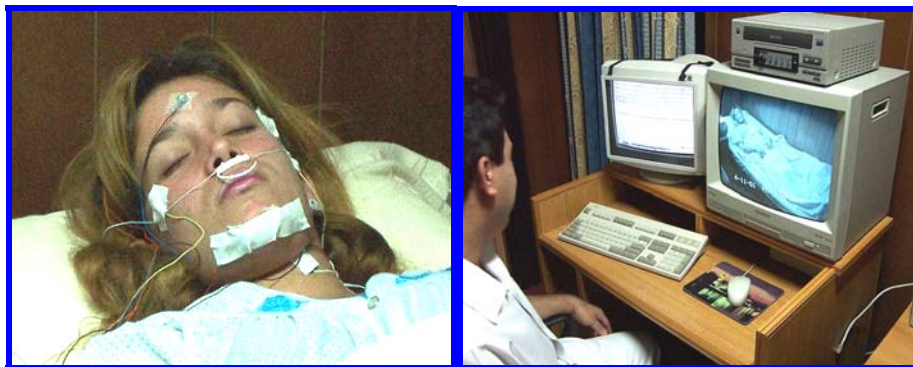


Figura 1: Técnica de registro polisomnográfico nocturno.

Recursos materiales

- Equipo de registro digital Medicid 4 ó superior, con el software Dream Hunter para estudios en el laboratorio de PSG
- Unidad Evaluadora para análisis de registros (computadora con grabador de CD)
- Circuito cerrado de TV con cámara de infrarrojos para visión nocturna
- Oxímetro de pulso
- Equipo suministrador de aire continuo a presión positiva (CPAP) para diagnóstico del síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS)
- Medicid PANDA para registro ambulatorio de los trastornos del sueño
- **Accesorios**
 - ⊕ Electrodo de superficie.
 - ⊕ Sensor de flujo aéreo naso-bucal.
 - ⊕ Sensor de esfuerzo ventilatorio torácico.
 - ⊕ Sensor de esfuerzo ventilatorio abdominal.
 - ⊕ Sensor de ronquido.
 - ⊕ Sensor de posición.
 - ⊕ Sensor de oximetría.
- **Material gastable**
 - ⊕ Pasta conductora
 - ⊕ CD
 - ⊕ Casetes de video
 - ⊕ Cartuchos de impresora (negro y color)
 - ⊕ Modelos de cuestionarios y escalas
 - ⊕ Colodión (pegamento para fijar electrodos en registros prolongados)

Existen señales adicionales orientadas a estudios específicos que pueden ser registradas si se dispone de ellas:

- Presión esofágica
- pH esofágico
- Temperatura central
- Tumescencia peneana
- Tensión arterial
- Capnografía
- Pletismografía
- Tonometría

Recursos humanos

- Médico especialista en Neurofisiología Clínica
- Licenciados en enfermería (la actividad nocturna durante cinco días de la semana requiere como mínimo de dos personas a tiempo completo)

Indicaciones principales

- ⊕ Síndrome de apnea obstructiva y otros trastornos respiratorios durante el sueño (incluye determinación de la presión de CPAP)
- ⊕ Narcolepsia.
- ⊕ Movimientos periódicos de las piernas.
- ⊕ Parasomnias con clínica atípica.
- ⊕ Síndrome de piernas inquietas (cuando el diagnóstico clínico se dificulta)

Procedimientos

- Calibrar el polisomnógrafo antes de comenzar el registro con la finalidad de garantizar la homogeneidad de las señales en los diferentes canales.
- Limpiar el cuero cabelludo con disolvente orgánico no irritante.
- Los electrodos de superficie se colocarán en el cuero cabelludo para registro del electroencefalograma (EEG) según el sistema internacional 10-20 (protocolo normalizado a partir de las referencias anatómicas *inion* y *nasion* longitudinalmente, y los tragos auriculares, transversalmente)
- El electrodo de tierra se colocará en la región central de la frente.
- Los electrodos de referencia serán colocados en los lóbulos de las orejas.
- Los electrodos para registro de movimientos oculares (electrooculograma, EOG) se adosan a 1 cm por fuera del canto externo de los ojos, a 1 cm por encima en el lado derecho, y por debajo en el caso del ojo izquierdo.
- Los electrodos que registran actividad del electromiograma (EMG) del mentón se colocan debajo del mismo, a 4 cm de distancia.
- Los electrodos para registro del electrocardiograma (ECG) se colocarán en posición DII.
- Para la fijación de electrodos se utilizará pasta conductora y/o colodión según el sitio de colocación. Sobre ellos se colocará una gasa estéril o esparadrapo de pequeñas dimensiones.
- Antes de comenzar el registro se debe medir la impedancia de los electrodos, la cual debe estar por debajo de 5 kOhms
- El sensor de flujo aéreo naso-bucal se coloca en las fosas nasales y por delante de la boca

- Las bandas con sensores de esfuerzo ventilatorio torácico y abdominal deben ajustarse sin estar demasiado tirantes
- El sensor de posición se adhiere a la banda torácica (en dependencia del modelo)
- El sensor de ronquido se coloca en el cuello por delante del músculo esternocleidomastoideo
- El sensor de oximetría para medir saturación de oxígeno (SaO₂) por lo general se coloca en el dedo índice
- Los movimientos de los miembros se registran a través de sensores especiales o electrodos de superficie sobre los músculos tibiales anteriores
- La videomonitorización debe estar en sincronía con el registro electrofisiológico
- Las diferentes señales electrofisiológicas y conductuales serán analizadas por inspección visual por el neurofisiólogo entrenado en sueño

Interpretación

El análisis del estudio lo realiza un médico especialista. Su informe incluye un reporte detallado que define el diagnóstico del trastorno del sueño, y recomienda el plan terapéutico a seguir. Los parámetros que habitualmente se extraen del PSG y que aparecen en el *resumen del sueño* son:

- ⊕ Tiempo total registrado: desde que se apaga la luz hasta que se da por finalizado el estudio.
- ⊕ Latencia de sueño: tiempo transcurrido desde que se apaga la luz hasta que comienza la primera fase de sueño.
- ⊕ Latencia REM: tiempo transcurrido desde que comienza el sueño hasta que aparece la primera fase REM.
- ⊕ Tiempo total de sueño: tiempo transcurrido en sueño durante el estudio.
- ⊕ Tiempo en vigilia: tiempo transcurrido en vigilia tras el comienzo del sueño
- ⊕ Eficiencia de sueño: tiempo total de sueño dividido por la duración y multiplicado por 100.
- ⊕ Porcentaje de sueño lento, delta o profundo (fases III y IV).
- ⊕ Porcentaje de sueño REM.

También se realizan informes de la respiración, el ECG, la SaO₂, los movimientos de los miembros.

- **Test de latencias múltiples del sueño (TLMS)**

Frecuentemente es necesario realizar el TLMS durante el día siguiente al PSG nocturno. Es la prueba objetiva validada que más se utiliza para evaluar el grado de somnolencia diurna. Se debe realizar a continuación de un PSG

nocturno de al menos seis horas de sueño. El TLMS está indicado en el diagnóstico de la narcolepsia. Es el registro de múltiples siestas de breve duración a intervalos de 2 horas, para determinar de forma objetiva el grado de somnolencia diurna del paciente y puede utilizarse para el diagnóstico diferencial con otras causas de excesiva somnolencia durante el día, como la hipersomnia idiopática. Puede repetirse si es negativa y si persiste la sospecha de narcolepsia. Se utiliza un montaje básico de PSG (EEG, EOG, EMG y ECG). Consta de cuatro o cinco registros de oportunidades para dormir durante el día, separados por dos horas. Cada oportunidad finaliza transcurridos 20 minutos.

Interpretación

Se promedia el tiempo que ha tardado en dormirse en cada una de las oportunidades y se valora si ha sido en sueño REM (al menos 15 segundos por ventana de 30 segundos).

Otras técnicas

- ***PSG ambulatorio:*** En nuestro medio es posible realizarlo con el equipo Medicid PANDA. Tiene la ventaja de evitar el efecto de la primera noche en el laboratorio, que ocurre al tratar de dormir en un ambiente extraño.
- ***Prueba del mantenimiento de la vigilia:*** Mide la capacidad de mantener la vigilia durante circunstancias soporíferas. Es útil en pacientes que necesitan niveles adecuados de alerta sostenida, como pilotos, manipuladores de maquinaria pesada, conductores de camiones, entre otros.
- ***Pulsioximetría no vigilada:*** El registro de la SaO₂ puede utilizarse exclusivamente en pacientes muy bien seleccionados en los cuales se espera que los resultados sean positivos. De lo contrario, es imposible la exclusión de alteraciones pues por ejemplo, puede que el paciente no se haya dormido durante el registro.

Conducta terapéutica

- El grupo multidisciplinario decidirá el plan terapéutico a seguir de acuerdo a las características clínicas (diagnóstico, severidad, etiología, presencia de complicaciones) y polisomnográficas.

Seguimiento

- Se realizará básicamente en la consulta por parte del neurofisiólogo. Participarán profesionales de otras especialidades según el trastorno de sueño.

EVALUACIÓN Y CONTROL

Indicadores de estructura		Plan%	Bueno	Regular	Malo
Recursos humanos	Personal del GBT (Neurofisiólogo, ORL, Endocrinólogo, Genetista, Psicólogo, Internista, Neumólogo, Psiquiatra) para aplicar el PA entrenado en sueño	95	95	90-94	< 90
Recursos materiales	Aseguramiento instrumental y equipos médicos según el PA	95	95	90-94	< 80
	Disponer de los medicamentos expuestos en el PA	95	95	90-94	< 80
	Disponer de los recursos para la aplicación de investigaciones	95	95	90-94	< 80
Organiza- tivos	Disponibilidad diseño organizativo para aplicar el PA	95	95	90-94	< 80
	Planilla recogida datos del PA	100	100	-	< 100
	Base de datos electrónica	100	100	-	< 100
Indicadores de proceso		Plan%	Bueno	Regular	Malo
% pacientes con diagnóstico de trastornos del Sueño valorados en la consulta especializada		≥85	≥85	70-84	< 70
% pacientes con algoritmo diagnóstico según lo expuesto en el PA		≥75	≥75	60-74	< 60
% pacientes con tratamiento específico		≥ 75	≥ 75	60-74	< 60
% pacientes perdidos de seguimiento		< 5	< 5	5-10	> 10
Indicadores de resultados		Plan%	Bueno	Regular	Malo
% pacientes con respuesta clínica global		> 80	> 80	75-79	< 75
% pacientes con evidencias subjetivas de mejor		> 80	> 80	75-79	< 75
% pacientes con evidencias objetivas de mejor		> 70	> 70	65-69	< 65
% pacientes con adhesión al tratamiento		> 90	> 90	80-90	< 80

Información al paciente y sus familiares

Para el estudio del sueño y sus trastornos resulta primordial realizar un historial detallado para que el especialista decida si se requiere de pruebas funcionales, genéticas, imagenológicas y de laboratorio clínico; así como de una o más noches consecutivas de sueño en el Laboratorio de Sueño, el cual consiste en una habitación privada, diseñada para ofrecer confort, donde el paciente puede leer o ver televisión hasta que se encuentre listo para dormir. El local está monitoreado por un circuito cerrado de TV con el objetivo de garantizar que toda la actividad relacionada con el sueño sea utilizada para una evaluación completa. El estudio es inocuo, realizado por personal de enfermería entrenado en las diferentes pruebas:

Polisomnograma (PSG) nocturno

Registra de forma simultánea múltiples parámetros fisiológicos relacionados con el sueño, mediante electrodos y sensores que monitorean la actividad eléctrica cerebral, movimientos oculares, contracción muscular, flujo de aire naso-bucal, esfuerzo respiratorio, ronquido, posición corporal, ritmo cardíaco y niveles de oxígeno en sangre. Estas funciones pueden ser normales mientras se está despierto y sin embargo, estar alteradas durante el sueño. El análisis del estudio lo realiza un médico especialista. Su informe incluye un reporte que define el diagnóstico del trastorno del sueño, y recomienda el plan terapéutico a seguir.

Test de latencias múltiples del sueño (TLMS)

Frecuentemente es necesario realizar este estudio durante el día siguiente al PSG nocturno. Es el registro de múltiples siestas de breve duración a intervalos de 2 horas, para determinar de forma objetiva el grado de somnolencia diurna del paciente. Una vez arribado al diagnóstico, se le explicará acerca de la naturaleza de la enfermedad, las posibilidades diagnósticas disponibles, y el mecanismo para el seguimiento.

Bibliografía

1. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Classification Committee, Roffwarg HP, Chairman. Sleep 1979; 2: 1-137.
2. International Classification of Sleep Disorders. 2 ed. USA: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
3. Sahota P. Current Status of Sleep Medicine. Sleep Research Group of World Federation of Neurology. 2002.
4. American Medical Association. Physician's Current Procedural Terminology (CPT '01). 4th Edition. Chicago, Illinois: American Medical Association, 2000.
5. Kushida C, Littner MR, Morgenthaler, Alesi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005; 28: 499-521.
6. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep 2005; 28:113-21.
7. Culebras A. Polisomnografía. En: La medicina del sueño. Antonio Culebras. Barcelona 1994. pp. 241-57.
8. Steering Committee of the European Sleep Research Society. European guidelines for the accreditation of sleep medicine. J Sleep Res 2006; 15: 231-8.
9. Littner MR, Kushida C, Wise M, Davila DG, Morgenthaler T, Lee-Chiong T et al. Practice parameters for clinical use of multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep 2005; 28: 113-21.

Kushida C, Littner MR, Morgenthaler, Alesi CA, Bailey D, Coleman J et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005; 28: 499-521.