

El sueño de los médicos: guardias, privación de sueño y sus consecuencias

Laura Lillo Triguero

Resumen

La organización de nuestro sistema sanitario exige una atención médica continuada. Para ello se implementaron las guardias, que prolongan la jornada laboral 24 horas e incluso más. La normativa legal actual al respecto conlleva una pérdida de derechos laborales y económicos. Estas largas jornadas de trabajo provocan una privación de sueño aguda y crónica que repercute negativamente en la salud. Numerosos estudios avalan los efectos perniciosos de la privación de sueño tanto a nivel cognitivo como en el sistema cardiovascular, endocrino e inmunológico. A ello debemos sumarle los efectos de la cronodisrupción secundaria al trabajo por turnos. Esto amplifica las consecuencias, llegando incluso a postularse como posible factor carcinogénico.

Palabras clave: Trabajo por turnos. Guardias médicas. Privación de sueño. Cronodisrupción. Carcinogénesis.

Abstract

The organization of our health system requires continuous medical care. This is the reason for the implementation of on-call duties, which extend the working day by 24 hours and even more. The current legal regulations in this respect lead to a loss of labour and economic rights. These long working days lead to acute and chronic sleep deprivation, which has a negative impact on health. Numerous studies support the harmful effects of sleep deprivation on cognitive, cardiovascular, endocrine and immune systems. Furthermore, we must add the effects of chronodisruption secondary to shift work. This amplifies the consequences, even postulating it as a possible carcinogenic factor.

Key words: Shift work. On-call duties. Sleep deprivation. Chronodisruption. Carcinogenesis.

INTRODUCCIÓN

El sueño es una necesidad fisiológica y aunque no hay consenso en cuanto a cuál es su función, la evidencia científica sugiere que está implicado en procesos de recuperación homeostática, termorregulación, reparación de tejidos, control inmunitario, endocrinológico y consolidación de la memoria. Por tanto, la privación de sueño, tanto aguda como crónica, puede tener efectos muy negativos en la salud.

Una atención médica de calidad exige que el servicio se preste de manera continuada, las 24 ho-

ras. Para ello, en España, la Administración Sanitaria instituyó las guardias de presencia física en el ámbito hospitalario en 1977, y la atención continuada en Atención Primaria en 1984. Dichas guardias son de obligado cumplimiento para el personal facultativo. Sin embargo, otros estamentos, como Enfermería y Auxiliares de Enfermería, han organizado dicha asistencia mediante tres turnos de ocho horas. Las causas de estas diferencias son variadas: por un lado, el clásico individualismo del personal médico, con escasa participación y representación en los sindicatos

Co-dirección del Programa Medicina del Sueño
Servicio de Neurología
Hospital Ruber Internacional Madrid
Hospital Fundación Alcorcón
Alcorcón, Madrid

Dirección para correspondencia:
Laura Lillo Triguero
E-mail: laura.lillo@quironsalud.es

médicos; por otro, la percepción (al menos inicialmente) de las guardias como un incentivo económico frente al bajo salario base en comparación con otros países de nuestro entorno.

Estas largas jornadas, con frecuencia asociadas a un alto nivel de estrés físico y psicológico, implican una pérdida de horas de descanso durante los días de guardia, así como en los posteriores e incluso en los previos debido a fenómenos de anticipación. Esto nos expone a una privación de sueño, tanto aguda como crónica, que puede tener consecuencias negativas en la salud de los profesionales, pero también de los pacientes.

NORMATIVA LEGAL SOBRE GUARDIAS

De forma general, la jornada laboral en España se extiende hasta un máximo de 40 horas semanales. En el caso de los médicos, la jornada ordinaria se estableció en 35 horas semanales, y tras la aplicación del Real Decreto-Ley 20/2012, se aumentó a 37,5 horas semanales. Las horas de guardia computan como jornada complementaria, comenzando tras el fin de la jornada habitual. Legalmente no se ha establecido un máximo en el número de horas complementarias semanales, mensuales ni anuales. Al considerarse de carácter complementario, no se contabilizan en el tiempo trabajado a efectos de cotización a la Seguridad Social y jubilación, con el consecuente perjuicio económico.

Según la Directiva de Tiempo de Trabajo europea 93/104¹, que entró en vigor en 2008, la jornada semanal no puede exceder de 48 horas. Para cumplirla, las guardias deberían limitarse a 1 cada 10 días. Esto entra en conflicto con la organización habitual de numerosos servicios, así como con los planes de formación de residentes, que suelen establecer como necesario la realización de 4-5 guardias mensuales.

DEFINICIÓN DE PRIVACIÓN DE SUEÑO

El ciclo vigilia-sueño, siguiendo el modelo propuesto por Borbély, se regula mediante la interacción de dos procesos. Por un lado, el proceso S (homeostático), en el que cuanto más se prolongue la vigilia continua, mayor será la necesidad de dormir, también denominada presión de sueño acumulada. Por otro lado, el proceso C (circadiano)², en el que hay unos momentos del día más propicios que otros para el sueño debido a las condiciones externas, principalmente la luz.

Hablamos de privación de sueño cuando una persona duerme menos horas de las que necesita y esto repercute en sus funciones durante la vigilia. La privación de sueño puede ser aguda (24-48 horas sin dormir) o crónica.

TABLA 1. Consecuencias de la privación aguda de sueño

Función alterada	Base fisiopatológica
Atención y memoria de trabajo	↓ Flujo en corteza prefrontal dorsolateral
Memoria a largo plazo	↓ Actividad en hipocampo
Ánimo	↓ Actividad en circuitos frontales ↑ Respuesta en sistema límbico
Conducta	↑ Ratio D1/D2 en estriado ↑ Respuesta en sistema límbico

PREVALENCIA DE LA PRIVACIÓN DE SUEÑO

¿Cuántas horas/día necesitamos dormir? No hay una única respuesta a dicha pregunta, ya que la necesidad de sueño es una característica individual, probablemente con base genética. Del mismo modo, la susceptibilidad individual a la privación de sueño es variable. Como norma general, la mayoría de la población necesita dormir entre 6 y 8 horas/día. El mayor estudio poblacional realizado hasta la fecha al respecto se llevó a cabo en EE.UU. en 1982. Se recogieron datos de 1,116 millones de individuos que estimaron su tiempo habitual de sueño. El 52,4% estimó su sueño nocturno en < 7,5 horas/noche, de los que el 19,7% dijo dormir < 6,5 horas/noche y el 4,0% < 5,5 horas/noche. En el otro extremo, el 9,2% dijo dormir ≥ 8,5 horas/noche y el 3,3% ≥ 9,5 horas/noche³. Con la introducción de las nuevas tecnologías y la sociedad actual «24 horas», es probable que las cifras actuales de población privada de sueño sean mayores. Según estudios más recientes, la población que reconocía dormir ≥ 8 horas/noche en días laborables se redujo un 9% entre 1998 y 2005, mientras que la que manifestó dormir < 6 horas/noche en días laborables se incrementó un 4%⁴.

CONSECUENCIAS DE LA PRIVACIÓN AGUDA DE SUEÑO

La prolongación de la vigilia y la privación de sueño afectan al funcionamiento de las redes neuronales, repercutiendo negativamente en tareas como atención, concentración y memoria (Tabla 1). Dicho efecto es, por lo general, acumulativo, es decir, a mayor número de horas despierto, mayor repercusión sobre dichas tareas⁵. Los mecanismos que median dicha alteración no son del todo conocidos. Se postula la implicación del hipotálamo, donde se ubica el núcleo supraquiasmático, nuestro «reloj interno», y de la adenosina, molécula que se acumula según aumentan las horas de vigilia. De

hecho, los efectos estimulantes de la cafeína se deben a que actúa como inhibidor de los receptores de adenosina.

Atención y memoria de trabajo

Cuando aumentan las horas de vigilia continua- da comienza a aparecer somnolencia, lo que reper- cude en primer lugar sobre la atención, cuyo man- tenimiento se torna variable y errático. La alteración de la atención repercute también en la memoria de trabajo, la que nos permite almacenar, manipular e integrar información durante un tiempo limitado. En consecuencia, el desarrollo de estas tareas resulta inestable, aumenta el tiempo de reacción y la comisión de errores u omisiones⁶. Esto también implica un aumento del riesgo de sufrir accidentes labora- les, domésticos y de tráfico.

En estudios de resonancia magnética funcional realizados en sujetos privados de sueño se ha ob- servado que durante la realización de tareas de atención sostenida se reduce el flujo en la corteza prefrontal dorsolateral⁷. También se reduce la co- nectividad entre el tálamo y regiones corticales, al- terando de manera más global las redes neuronales.

Electroencefalográficamente, esto se manifiesta como una dificultad para mantener el ritmo alfa, aparición de ondas lentes, e incluso microsueños (intrusiones de fase 1 de sueño NREM [sin movi- miento ocular rápido], durante 3-14 segundos).

Memoria a largo plazo

Se postula que el sueño participa en la conso- lidación de la memoria a largo plazo. Tras una no- che de privación de sueño, se ha observado en estu- dios cognitivos y de neuroimagen una alteración en la actividad del lóbulo temporal, específicamente del hipocampo⁸. La privación selectiva del sueño NREM de ondas lentes (N3) induce los mismos cambios. Por el contrario, la potenciación de la fase N3 aumenta la capacidad de aprendizaje al des- pertar⁹. Estos hallazgos refuerzan la probable función del sueño de ondas lentes sobre el aprendizaje y la consolidación de la memoria¹⁰.

Impulsividad y procesamiento de recompensas

Tras 24 horas de privación de sueño se incremen- tan los comportamientos compulsivos y la sen- sibilidad a las recompensas, disminuyendo la ca- pacidad para discriminar su cuantía y proporcionalidad. Los estudios que han valorado la toma de decisiones en función de la recompensa concluyen que los sujetos privados de sueño toman decisiones más arriesgadas y aportan más valor a las recompensas

TABLA 2. Consecuencias de la privación crónica de sueño

Sistema afectado	Consecuencias
Endocrino: ↑ grelina, ↓ leptina, ↓ sensibilidad a la insulina, ↑ cortisol	Obesidad, diabetes, HTA
Cardiovascular: ↑ PCR y cortisol	HTA, ↑ riesgo cardiovascular
Inmunológico: ↑ IL-6 y TNF- α	↑ Enfermedades inflamatorias ↓ Umbral dolor ↓ Producción de anticuerpos

PCR: proteína C reactiva; HTA: hipertensión arterial; IL-6: interleucina 6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

inmediatas¹¹. Esto nos resultará familiar a todos: ¿quién no ha mostrado un comportamiento impulsivo al salir de guardia, cometiendo excesos en la ingesta, las compras, etc.? En relación con el apetito, los estu- dios sugieren que la privación de sueño aumen- ta el deseo por alimentos altamente calóricos.

La base fisiopatológica de estas alteraciones reside en el déficit de activación de los circuitos frontales de recompensa y en la amplificación de las respuestas del estriado y la amígdala ante estí- mulos placenteros¹². Con la prolongación de la vigili- a se acumula adenosina, alterándose la neurotrans- misión dopaminérgica, que también participa en el aumento de la impulsividad. El aumento de ade- nosina activa receptores A2, que provocan la interna- lización de los receptores D2¹³. En consecuencia, aumenta la ratio D1/D2 en el estriado, favoreciendo la activación de los receptores D1, lo que se relaciona con el aumento de la impulsividad y las conductas de riesgo.

Control emocional

El aumento en la reactividad del sistema lím- bi- co también tiene consecuencias en las respuestas emocionales de los sujetos privados de sueño. El individuo se encuentra en un estado de hipersensi- bilidad emocional, por lo que sus respuestas con frecuencia no son proporcionales. Conductualmen- te, esto se manifiesta con irritabilidad y respuestas desmesuradas ante mínimos estímulos.

CONSECUENCIAS DE LA PRIVACIÓN CRÓNICA DE SUEÑO

La reducción crónica de las horas de sueño, definida generalmente como un sueño < 7 horas/noche, tiene consecuencias negativas sobre la sa- lud, la calidad de vida y la mortalidad (Tabla 2). Sin

embargo, la relación entre horas de sueño y mortalidad no es lineal, sino que muestra una distribución en U, de modo que tanto dormir < 7 horas/noche como > 9 horas/noche aumenta el riesgo de mortalidad¹⁴. En línea con estos resultados, un estudio reciente de la Universidad de Stanford ha encontrado una correlación negativa entre reducción del sueño REM y mortalidad, de manera que, según sus resultados, por cada 5% de reducción de sueño REM, aumenta un 13% la mortalidad a lo largo de un periodo de seguimiento de 12 años¹⁵. Esta relación no necesariamente es causal, lo más probable es que la reducción del sueño REM funcione como un marcador de enfermedad, y ésta será la que en último término condicione la mortalidad. La fisiopatología que motiva estos hallazgos continúa investigándose. Los datos apuntan a que un sueño de buena calidad tiene efectos antioxidantes protectores, mientras que la privación de sueño causaría activación de la cascada oxidativa celular.

La prolongación de la vigilia induce somnolencia inmediatamente. Sin embargo, este nivel de somnolencia alcanza un techo después de unos días de privación de sueño, de modo que individuos privados de sueño crónicamente no muestran somnolencia.

Atencional y cognitivamente, la privación crónica de sueño provoca los mismos efectos que la privación aguda de sueño durante 24-48 horas. El deterioro en el rendimiento cognitivo es acumulativo a lo largo de los días de privación de sueño, pero los individuos tienden a infravalorar el nivel de afectación cognitiva que presentan. Los estudios realizados tienen una duración limitada, entre 5 y 14 días generalmente, por lo que los efectos de una privación de sueño mantenida a lo largo de meses o años probablemente serán de mayor magnitud.

Sistema endocrino

La privación de sueño produce una cascada de alteraciones endocrinas. Se ha documentado un aumento del pico vespertino de cortisol, incremento de la actividad simpática, disminución de tirotropina, disminución de la tolerancia a la glucosa y de la sensibilidad a la insulina¹⁶. También se altera la secreción de las hormonas reguladoras de la ingesta y el apetito, reduciéndose los niveles de leptina (hormona segregada por los adipocitos, que media la sensación de saciedad), aumentando los niveles de grelina (hormona procedente principalmente del estómago, que estimula el apetito)¹⁷. Por ello, la restricción de sueño se correlaciona con el aumento de peso.

Sistema inmunológico

El interés por evaluar los efectos de la privación del sueño en el sistema inmunológico es creciente,

aunque los estudios disponibles aún son limitados. La evidencia sugiere que la privación de sueño induce un aumento en la secreción de interleucina (IL) 6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹⁸. Esto puede afectar negativamente a la evolución de enfermedades inflamatorias y disminuir el umbral del dolor. Por el contrario, se ha observado una reducción en la producción de anticuerpos tras la vacuna de la gripe¹⁹.

Sistema cardiovascular

Los grandes estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo cardiovascular ligado a la privación de sueño. Así, la restricción de sueño crónica por debajo de 5 horas/noche, durante al menos 2 días en semana, ha mostrado multiplicar por 2 o 3 el riesgo cardiovascular²⁰. Restricciones más moderadas, por debajo de 7 horas/noche, también han mostrado un aumento del riesgo cardiovascular²¹.

Los mecanismos que median dicho aumento del riesgo son todavía desconocidos. Se postula la implicación de las alteraciones endocrinas previamente mencionadas (aumento del cortisol, reducción de la tolerancia a glucosa, aumento de peso) e inflamatorias. En este sentido, se postula la implicación de mecanismos mediados por proteína C reactiva (PCR), cuyos niveles aumentan tras la privación de sueño²².

REPERCUSIÓN SOBRE LA CALIDAD ASISTENCIAL

La fatiga acumulada como consecuencia de la privación de sueño y la somnolencia, unidas a las alteraciones cognitivas y emocionales que se han detallado, aumentan la probabilidad de cometer errores médicos. Se han realizado numerosos estudios observacionales al respecto, con resultados conflictivos. La calidad de esta evidencia científica es limitada, pero por motivos éticos no se podría realizar un ensayo clínico que investigase los efectos de la privación de sueño en la asistencia clínica.

Un estudio realizado en médicos de Urgencias reveló que la privación de sueño multiplicaba por 15 el número de errores médicos²³. Sin embargo, una revisión más amplia sobre el tema no encontró un aumento de errores en los residentes privados de sueño²⁴. En esta línea, un metaanálisis sobre la repercusión de la privación de sueño en cirujanos no encontró diferencias en el tiempo de realización de las intervenciones ni en su eficiencia, ni un aumento en el número de complicaciones posquirúrgicas²⁵. Un factor de confusión, que no se analiza en dichos estudios, es el consumo de sustancias estimulantes como café o refrescos de cola, chocolate, etc., durante las largas jornadas de guardia para paliar los

TABLA 3. Consecuencias de la cronodisrupción

Sistema afectado	Consecuencias
Digestivo	Cambios de ritmo intestinal ↑ Úlcera duodenal
Estilo de vida	↑ Obesidad, diabetes, HTA
Reproductor	↓ Fertilidad ↑ Abortos, parto pretérmino, bajo peso al nacer
Carcinogénesis	Probable ↑ de cáncer de mama y quizás de otros tumores
Ánimo	↑ Depresión y trastornos neuróticos

HTA: hipertensión arterial.

efectos de la somnolencia y la fatiga. Los diferentes métodos utilizados para evaluar la eficiencia o medir los errores son otro factor de confusión que dificulta la comparación de resultados entre los estudios.

Las evidencias sí indican, de un modo casi unánime, que la privación de sueño secundaria a las guardias aumenta el estrés de los profesionales, disminuyendo su calidad de vida y bienestar personal. Por tanto, es un factor que contribuye al *burnout* profesional, lo que a largo plazo no solo empeora la calidad de vida del médico, sino que repercute negativamente sobre las relaciones con sus compañeros y pacientes.

CONSECUENCIAS DEL TRABAJO POR TURNO

A los efectos negativos de la privación de sueño en el sistema endocrino, inmunitario y cardiovascular, hay que sumar los efectos de la cronodisrupción secundaria al trabajo por turnos (Tabla 3). Esta tiene efectos nocivos sobre diversos sistemas e influye notablemente en los hábitos de vida.

El sistema digestivo se ve afectado por el trabajo a turnos, con variaciones del ritmo intestinal y un aumento del riesgo de presentar úlcera duodenal, que llega a duplicarse en los trabajadores nocturnos frente a los diurnos²⁶.

La esfera reproductiva femenina también se ve afectada por la turnicidad laboral. Aumentan los trastornos menstruales y la dismenorrea, disminuye la fertilidad y aumenta el riesgo de aborto espontáneo, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Se ha comunicado recientemente que la privación crónica de sueño reduce también la fertilidad masculina, ya que afecta a la permeabilidad de los tejidos del trato reproductor y la señalización androgénica²⁷.

El trabajo por turnos modifica el estilo de vida, favoreciendo el consumo de estimulantes para mantenerse despierto durante el turno nocturno, y se-

dantes para poder dormir durante el día. Esto, unido al mayor consumo de comida hipercalórica inducido por la privación de sueño y por la modificación de los horarios de comidas, favorece el aumento de peso y los problemas cardiovasculares. Si a ello sumamos la menor disponibilidad de tiempo para practicar ejercicio, dado que se dedica parte del día a dormir, los efectos se multiplican.

En las últimas décadas se ha postulado la hipótesis de que puede existir una relación entre el trabajo nocturno o por turnos y el desarrollo de cáncer. La mayor parte de los estudios se centran en el riesgo de cáncer de mama en la mujer, reportando una OR (*odds ratio*) de aproximadamente 1,5 para las trabajadoras por turnos²⁶. Este aumento de riesgo se ha puesto en relación con la exposición a la luz durante el periodo nocturno, que suprime o disminuye la secreción de melatonina. Por ello, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer incluyó en 2007 el trabajo por turnos y el trabajo nocturno como «probable carcinógeno».

Las alteraciones en la exposición a la luz solar también pueden ser responsables del aumento del riesgo de depresión y trastornos neuróticos, tal como algunos estudios en trabajadores por turnos han sugerido. Un reciente estudio realizado en una cohorte de médicos residentes españoles ha evaluado el impacto de las guardias sobre la discapacidad asociada a la migraña. Tras seis meses realizando guardias de 24 horas, aquellos residentes con migraña presentaron un empeoramiento, aumentando su puntuación en la escala MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*)²⁸.

CONCLUSIONES

La privación de sueño es muy prevalente en la sociedad actual. La realización de guardias provoca privación de sueño, tanto aguda como crónica. Esto tiene consecuencias negativas inmediatas en la cognición, el ánimo y la conducta que pueden repercutir negativamente en la calidad de vida y la asistencia médica. Aunque las evidencias no confirman unánimemente dicha repercusión, es probable que existan factores de confusión que no se hayan analizado, como el consumo de cafeína y el grado de entrenamiento de los profesionales. Sí se ha constatado que dicha privación de sueño merma la calidad de vida de los profesionales y aumenta el riesgo de sufrir accidentes de tráfico.

A largo plazo, los efectos de la privación de sueño se suman a los de la cronodisrupción, con consecuencias negativas en el estilo de vida, el bienestar personal y los sistemas endocrino, inmunitológico, cardiovascular y reproductivo. Además, se considera que la turnicidad laboral podría incluso favorecer la carcinogénesis.

Desde el punto de vista laboral, tal y como está organizado nuestro sistema asistencial, las horas de guardia realizadas no computan a la hora de obtener beneficios sociales como la jubilación.

Por todos estos motivos, se deberían plantear alternativas a la vigente organización asistencial que no repercutan negativamente en la salud y el bienestar de los profesionales y los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directiva 93/104/CE del Consejo, de 23 de noviembre de 1993, relativa a determinados aspectos de la ordenación del tiempo de trabajo [Internet]. España: Agencia Estatal, Boletín Oficial del Estado [fecha de consulta: 4 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-1993-82076>
2. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*. 1982;1(3):195-204.
3. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatr*. 2002;59:131-6.
4. National Sleep Foundation. "Sleep in America" poll. Washington DC: National Sleep Foundation; 2006.
5. Belenky G, Wesensten NJ, Thorne DR, Thomas ML, Sing HC, Redmond DP, et al. Patterns of performance degradation and restoration during sleep restriction and subsequent recovery: a sleep dose-response study. *J Sleep Res*. 2003;12:1-12.
6. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2005;25:117-29.
7. Chee MW, Tan JC, Parimal S, Zagorodnov V. Sleep deprivation and its effects on object-selective attention. *Neuroimage*. 2010;49:1903-10.
8. Yoo S, Hu P, Gujar N, Jolesz F, Walker M. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*. 2007;10:385-92.
9. Van der Werf YD, et al. Sleep benefits subsequent hippocampal functioning. *Nat Neurosci*. 2009;12:122-3.
10. Krause AJ, Simon EB, Mander BA, Greer SM, Saletin JM, Goldstein-Piekarski AN, et al. The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):404-18.
11. Olson EA, Weber M, Rauch SL, Killgore WD. Daytime sleepiness is associated with reduced integration of temporally distant outcomes on the Iowa Gambling Task. *Behav Sleep Med*. 2016;14:200-11.
12. Gujar N, Yoo SS, Hu P, Walker MP. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences. *J Neurosci*. 2011;31:4466-74.
13. Volkow ND, Tomasi D, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Logan J, et al. Evidence that sleep deprivation downregulates dopamine D2R in ventral striatum in the human brain. *J Neurosci*. 2012;32:6711-7.
14. Shen X, Wu Y, Zhang D. Nighttime sleep duration, 24-hour sleep duration and risk of all-cause mortality among adults: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Sci Rep*. 2016;6:21480.
15. Eileen B Leary, Kathleen T Watson, Sonia Ancoli-Israel, Susan Redline, Kristine Yaffe, Laurel A Ravelo, et al. Association of Rapid Eye Movement Sleep With Mortality in Middle-aged and Older Adults. *JAMA Neurol* 2020 Jul 6. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2108.
16. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999;354:1435-9.
17. Spiegel K, Leproult R, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment results in decreased leptin levels and increased hunger and appetite. *Sleep*. 2003; 26:A174.
18. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, et al. Soluble TNF alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:165-70.
19. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002;288:1471-2.
20. Liu Y, Tanaka H, Group TFHS. Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. *J Occup Environ Med*. 2002; 59:447-51.
21. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *JAMA*. 2003; 289:205-9.
22. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:678-83.
23. Westbrook JL, Raban MZ, Walter SR, Douglas H. Task errors by emergency physicians are associated with interruptions, multitasking, fatigue and working memory capacity: a prospective, direct observation study. *BMJ Qual Saf*. 2018;27:655-63.
24. Kramer M. Sleep loss in resident physicians: the cause of medical errors? *Front Neurol*. 2010;1:128.
25. Gates M, Wingert A, Featherstone R, Samuels C, Simon C, Dyson MP. Impact of fatigue and insufficient sleep on physician and patient outcomes: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8:e021967.
26. Knutsson A. Health disorders in shift workers. *Occup Med*. 2003;53:103-8.
27. Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, Medina-Flores F, Dorantes J, González-Flores O, Contis-Montes de Oca A, et al. Chronic sleep loss disrupts blood-testis and blood-epididymis barriers, and reduces male fertility. *J Sleep Res*. 2020 29(3):e12907.
28. Navarro-Pérez MP, Suller-Martí A, Bellota-Diago E, Roche-Bueno JC, Santos-Lasaosa S. Impact of 24-hour on-call shifts on headache in medical residents: A cohort study. *Headache*. 2020 Jun 3. doi: 10.1111/head.13861. Online ahead of print.