



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en
Ciencia y Tecnología de los alimentos

El triptófano como suplemento alimenticio

Tryptophan as dietary supplement

Autor/es

Laura Corzán Alconchel

Director/es

José Emilio Mesonero Gutiérrez

Facultad de Veterinaria

2021

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	1
3. INTRODUCCIÓN	2
3.1. Los aminoácidos	3
3.2. Triptófano	3
3.2.1. Estructura y clasificación	3
3.2.2. Metabolismo.....	4
3.2.3. Ruta de la serotonina	6
3.2.4. Ruta de la Quinurenina	8
3.2.5. Síntesis de proteínas	9
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	10
5. METODOLOGÍA.....	10
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
6.1. Funciones del Triptófano.....	11
6.1.1 Hígado	11
6.1.2. Cerebro	12
6.1.3. Tracto gastrointestinal	13
6.1.4. Células inmunitarias	15
6.2. Alteraciones en el metabolismo del Triptófano	15
6.3. Aplicaciones clínicas de suplementos de Triptófano	16
6.4. Triptófano y estado anímico	18
6.5. Triptófano y sueño	18
6.6. Triptófano y depresión.....	19
6.7. Triptófano y fatiga	21
6.8. Estudios que relacionan el suplemento de triptófano con diversos factores.....	23

6.9. Efectos secundarios de los suplementos de triptófano	25
7. CONCLUSIONES.....	27
8. CONCLUSIONS.....	28
9. VALORACIÓN PERSONAL.....	29
10. BIBLIOGRAFÍA	30

1. RESUMEN

El L-triptófano es un aminoácido esencial, por lo que tiene que ser ingerido con la dieta. El triptófano es utilizado por nuestro organismo para la síntesis de proteínas, pero además es precursor de algunos metabolitos tales como melatonina, serotonina, quinurenina y niacina, aunque de este último con poca eficacia. Estas son sustancias que influyen sobre el comportamiento del organismo, percepción de dolor, estrés, periodo de sueño y estado de ánimo, así como en el consumo de comida, interviniendo también en la reducción del estrés oxidativo y producción de radicales libres. Por ello es necesario que el organismo reciba unas cantidades adecuadas de este aminoácido que aseguren una correcta síntesis de todos los metabolitos comentados con anterioridad, y las funciones reguladoras que estas sustancias tienen como hormona y neurotransmisor respectivamente.

El triptófano puede ser obtenido a partir de alimentos proteicos, pero en los últimos años y, sobre todo, en los últimos meses debido al aumento de desórdenes en el sueño y estado de ánimo como consecuencia de la pandemia por la COVID-19 ha cobrado interés su disponibilidad como suplemento alimenticio por diferentes empresas farmacéuticas.

2. ABSTRACT

L-tryptophan is an essential amino acid, so it has to be ingested with the diet. Tryptophan is used by our organism for protein synthesis, but it is also a precursor of some metabolites such as melatonin, serotonin, kynurenine and niacin, although the latter is not very effective. These are substances that influence the body's behavior, perception of pain, stress, sleep period and mood, as well as food consumption, also intervening in the reduction of oxidative stress and production of free radicals. It is therefore necessary that the body receives adequate amounts of this amino acid to ensure proper synthesis of all the metabolites mentioned above, and the regulatory functions that these substances have as a hormone and neurotransmitter respectively.

Tryptophan can be obtained from protein foods, but in recent years, and especially in recent months, due to the increase in sleep and mood disorders as a result of the COVID-19 pandemic, its availability as a food supplement by different pharmaceutical companies has gained interest.

3. INTRODUCCIÓN

A continuación, se desarrolla el Trabajo Fin de Grado que lleva por título “El Triptófano como suplemento alimenticio”. El tema sobre el que versa es el metabolismo del aminoácido triptófano (Trp) y cómo ello puede afectar a la fisiología del organismo. La elección de esta temática tiene que ver con el interés personal hacia la salud humana y cómo puede controlarse mediante una alimentación adecuada que proporcione todos los elementos necesarios, además de conocer el porqué del incremento de suplementos alimenticios de Trp por motivo de la COVID-19.

El ritmo de vida ha ido cambiando al largo de estos últimos años, antes el ser humano vivía en un mundo donde apenas se tenía conciencia e información sobre determinados desórdenes fisiológicos y lo que implicaban, sin embargo, los últimos años esto se ha visto modificado por un cambio en los estilos de vida, el estrés, estado anímico y diversos desórdenes principalmente del sueño se han incrementado exponencialmente, ocasionado problemas en un determinado conjunto de la población.

Como consecuencia de la COVID-19 los desórdenes debidos al sueño, trastornos del estado anímico y estrés se han multiplicado, son más las personas que padecen estos problemas en su día a día, y por ello, el Trp está de actualidad, ya que es precursor de la síntesis de serotonina (5-HT), neurotransmisor implicado en la regulación del estado de ánimo, del estrés y el apetito, pero también es precursor de la melatonina, hormona encargada de la regulación de los ritmos biológicos circadianos, entre ellos los ciclos de vigilia y sueño. Por esto es muy importante una ingesta adecuada de Trp para que la melatonina y 5-HT realicen sus funciones en el organismo.

Las empresas farmacéuticas han desarrollado suplementos alimenticios de Trp para cubrir las necesidades de ingesta de este aminoácido en el ser humano. En estos últimos meses la producción, y sobre todo la publicidad de estos suplementos se ha intensificado, seguramente como consecuencia del aumento de estos trastornos en la población a causa de la situación de pandemia mundial provocada por el SARS-CoV-2.

3.1. Los aminoácidos

Los aminoácidos son sustancias compuestas por carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno, cuya estructura se caracteriza por contener un grupo ácido débil, llamado carboxilo (-COOH) y un grupo básico débil llamado amino (-NH₂). Dependiendo de la existencia de grupos ácidos o básicos pueden ser clasificados en tres grupos diferentes según este criterio: aminoácidos ácidos cuando poseen más de un grupo carboxílico, aminoácidos básicos cuando contienen más de un grupo amino, y aminoácidos neutros cuando contienen la misma cantidad de grupos ácidos y aminos (Matito, 2015).

Los aminoácidos también pueden clasificarse como aromáticos, si presentan una estructura cíclica, o como lineales si presentan una estructura lineal (Matito, 2015).

De todos los aminoácidos que se conocen en la naturaleza, solo 20 forman parte de las proteínas, y 10 de ellos (treonina, lisina, metionina, arginina, valina, fenilalanina, leucina, triptófano, isoleucina e histidina) no pueden ser sintetizados por el organismo, por lo que deben ser ingeridos con la dieta considerándose por ello “aminoácidos esenciales”. Si un aminoácido esencial falta, no podrá ser sintetizada ninguna proteína en las que se necesite dicho aminoácido (Wu, 2009).

3.2. Triptófano

3.2.1. Estructura y clasificación

El Trp (Ácido (2S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoico) es un aminoácido esencial, por lo que tienen que ser ingerido con la dieta. Es el único aminoácido que en su estructura contiene un indol, compuesto que está formado por un anillo de benceno y un anillo de pirrol (Roager y Licht, 2018).

Además, el Trp se engloba dentro de los aminoácidos Large Neutral Amino Acid (LNAA) y es clasificado como un aminoácido no polar, hidrófobo y aromático, y es esencial para la síntesis de proteínas, en cuya composición participa como promedio en un 1,1% (Myint, Schwarz y Müller, 2012).

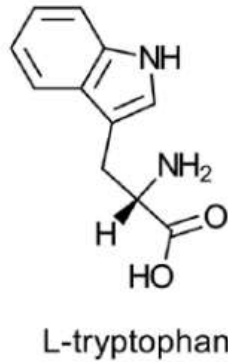


Figura 1. Estructura de L-triptófano (Friedman, 2018)

De los 20 aminoácidos proteicos, el Trp es el más grande en cuanto a su peso molecular. Aunque es el aminoácido menos abundante en las proteínas y las células, es un precursor biosintético de un gran número de metabolitos (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

La fuente exógena principal de obtención del Trp son los alimentos, destacando por su alta concentración de este aminoácido: avena, plátanos, ciruelas, pasas, leche, atún, pescado, queso, pan, aves, cacahuete y chocolate. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una ingesta recomendada de 4 mg/Kg/día (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

3.2.2. Metabolismo

El Trp, además de participar en la síntesis funcional de proteínas se metaboliza a lo largo de las vías de la quinurenina (KYN) y la 5-HT, produciendo una serie de metabolitos de quinurenina como el ácido quinurénico, la 3-hidroxiquinurenina, el ácido quinolínico y el dinucleótido de nicotinamida y laadenina, así como una variedad de sustancias neuroactivas, como la 5-HT y la melatonina. (Li et al., 2017).

Las concentraciones disponibles de Trp constituyen un factor limitante en la actividad de las distintas rutas metabólicas en las que participa. Por ello, debido a que la vía de KYN regula de forma mayoritaria las concentraciones de este aminoácido, un incremento de la actividad de esta ruta metabólica puede disminuir la disponibilidad del Trp, limitando así la síntesis de 5- HT (Abuin, 2019).

Una vez asimilado a través de la dieta, este aminoácido puede distribuirse por el torrente sanguíneo unido principalmente a la albúmina (90%). Sin embargo, un pequeño porcentaje

puede estar en forma libre, lo que permite su captación por las células para incorporarlo tanto a la vía de KYN como al resto de las rutas metabólicas en las que participa (Abuin, 2019).

El hígado es el órgano encargado del almacenamiento de los depósitos de Trp y de la regulación de sus niveles a través de la vía de KYN, ya que es el principal tejido que expresa el enzima triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO) capaz de catalizar la conversión de Trp (Abuin, 2019).

Las dos vías de metabolización del Trp están implicadas en la regulación de un número de enfermedades inmunes y nerviosas. La interacción que existe entre las dos vías metabólicas del Trp acentúa la hipótesis de que la depresión se desencadena por un cambio en el metabolismo del Trp desde la vía de la KYN hacia la vía de la serotonina y melatonina (Li et al., 2017).

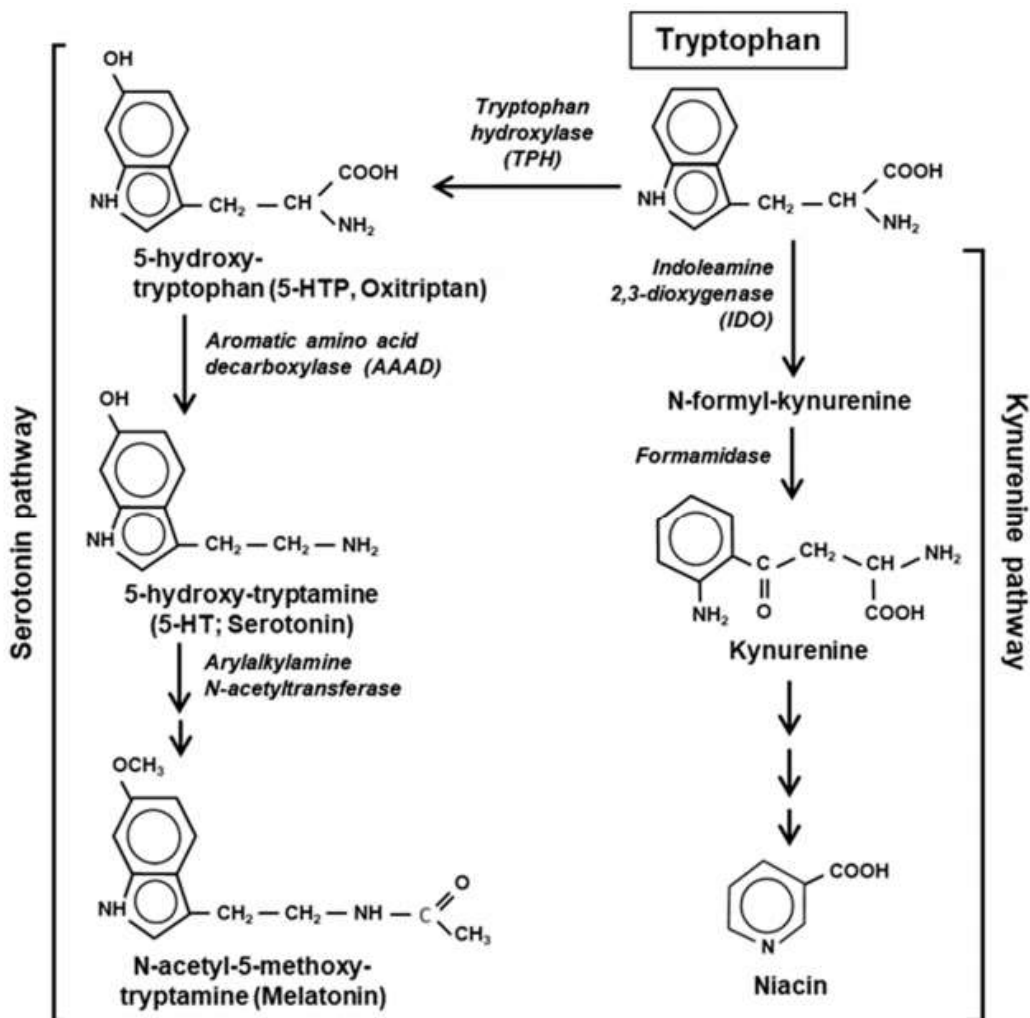


Figura 2. Principales rutas de degradación del triptófano, (Barik, 2020).

La mayoría del metabolismo del Trp tiene lugar a través de la ruta de la KYN (MacKenzie et al., 2007). Esta vía está involucrada en diversos procesos biológicos como en la inmunomodulación en mujeres embarazadas permitiendo al feto ser tolerado (Ball et al., 2008), en la activación de una serie de trastornos del sistema nervioso central, incluida la demencia relacionada con el SIDA y la malaria cerebral (Ball et al., 2008).

La vía de la 5-HT es iniciada por el enzima triptófano hidroxilasa (TPH) que añade un grupo hidroxilo a la posición 5 del Trp para formar 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Por el otro lado, la vía de la KYN es iniciada por la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), proteína monomérica cuya estructura es hemo-dependiente (Li et al., 2017). Estos dos pasos iniciales en ambas vías son los más lentos a lo largo de todos los procesos que tienen lugar, es decir, son los factores limitantes de la velocidad en sus respectivas vías (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

El enzima IDO es menos susceptible de ser activada por sustrato, pudiendo incluso ser inhibida por altas concentraciones de Trp (Abuin, 2019). La sobreexpresión de esta enzima se ha encontrado en las células dendríticas, los ganglios linfáticos que drenan los tumores y en una variedad de células tumorales (Abuin, 2019). Existen dos isoformas de esta proteína, pero la isoforma IDO-2, descubierta recientemente, tiene menor afinidad por el Trp respecto a IDO-1. (Jusof et al., 2017).

También es conocido que la IDO desempeña un papel crucial en diversas enfermedades infecciosas, rechazo fetal, trasplante de órganos, enfermedades neuropatológicas, trastornos autoinmunes y cánceres, al reducir la disponibilidad del Trp y generando metabolitos como la KYN y el ácido quinolínico, así como señales intracelulares mediadas por estos metabolitos (Li et al., 2017).

Una diferencia que se puede observar a lo largo de las rutas metabólicas es la presencia del grupo indol aromático a lo largo del proceso. Así, en la vía de la 5-HT el grupo indol se mantiene sin ser destruido, mientras que en la vía de la KYN es destruido (Li et al., 2017).

3.2.3. Ruta de la serotonina

El 5-HTP es un aminoácido no proteinogénico precursor de la 5-HT. Es una molécula de señalización gastrointestinal que transmite señales desde el intestino a neuronas intrínsecas y extrínsecas e influye en la peristalsis intestinal y la motilidad, la secreción, vasodilatación y absorción de nutrientes. Por otro lado, la 5-HT es un neurotransmisor que actúa a nivel del

sistema nervioso central (SNC), en los núcleos del Rafe del tallo encefálico (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

La síntesis de 5-HT se realiza en un 95% en el tracto gastrointestinal y un 5% en el SNC. En el intestino, más del 90% es sintetizado en el epitelio intestinal por las células enterocromafines (EC), células epiteliales especializadas de la mucosa intestinal. El otro porcentaje restante es sintetizado en las neuronas del sistema nervioso entérico. Las células CE son capaces de captar el Trp desde la luz intestinal dando lugar a la conversión del Trp a 5-HT, mediante la acción del enzima TPH. En este proceso se genera 5-HTP, y a partir de este último se sintetiza la 5-HT gracias a una descarboxilación mediada por el enzima L-Aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

Por tanto, la conversión del Trp en 5-HT ocurre principalmente en dos pasos, primero la conversión de Trp en 5-HTP por el enzima TPH y posteriormente la descarboxilación del 5-HTP en 5-HT. Este último paso depende de la vitamina B6 (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

Además, el 5-HTP puede atravesar la barrera hematoencefálica cuya función es proteger del paso de ciertas sustancias dañinas al encéfalo, mientras que la 5-HT no es capaz de hacerlo. Por otro lado, para que la 5-HT pueda ejercer sus funciones se tiene que unir a receptores celulares, denominados receptores de 5-HT, de los cuales existen 14 subtipos diferentes (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

La melatonina es el producto final de la vía de la 5-HT, y por lo tanto todos los compuestos que se encuentran en la ruta y cuya participación sucede antes de la formación de la melatonina son productos precursores de ella (Barik, 2020).

Es una hormona producida por la glándula pineal, modula una gran variedad de procesos psicológicos, incluyendo la regulación de efectos antigonadotrópicos y neuroprotectores, funciones de comportamiento, ritmos circadianos, actividad antiinflamatoria y antioxidante y la estimulación de la función inmune (Li et al., 2017). Su uso como suplemento se ha extendido en los últimos años para tratar el insomnio, el desfase horario y diversos trastornos del sueño, la trombocitopenia, la "depresión invernal" y el trastorno afectivo estacional y la discinesia tardía (trastorno que produce movimientos anormales) (Barik, 2020).

3.2.4. Ruta de la Quinurenina

En los últimos años se ha prestado un mayor interés a esta vía debido a los productos que de ella se van originado y que tienen funciones importantes relacionados con la salud y ciertas enfermedades, y en particular, con condiciones asociadas con disfunción inmunológica y desórdenes del SNC (Abdulla y Badawy, 2017).

La vía de la KYN tiene lugar principalmente en el hígado, donde se encuentran todos los enzimas necesarios para la síntesis de NAD⁺, (cofactor redox que participa en esta vía de degradación), a partir del aminoácido Trp y es responsable del 90% de la degradación total en condiciones fisiológicas (Abdulla y Badawy, 2017).

La conversión de Trp a N-formiquinúrico puede ser catalizada por dos enzimas diferentes capaces de llevar a cabo esta acción: la TDO e la IDO. Estas dos enzimas difieren en su localización tisular, estructura, especificidad de sustrato, cofactor necesario y función. La IDO se encuentra localizada en numerosos tejidos, al contrario que la TDO, localizada principalmente en el hígado (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

Esta vía de metabolización también puede realizarse extrahepáticamente contribuyendo en la degradación del Trp a niveles inferiores respecto a los que se producen en el hígado, comprendiendo entre un 5-10% (Abdulla y Badawy, 2017).

A lo largo de esta vía se metaboliza más del 90% del Trp en humanos, originando como principales metabolitos la KYN y niacina (forma de vitamina B3). La producción excesiva de estos metabolitos puede originar su acumulación y conducir a numerosas afecciones patológicas como la demencia relacionada con el SIDA, la esclerosis múltiple y la lesión cerebral isquémica (Barik, 2020).

La niacina es el último producto que se origina en la ruta de la KYN, y es esencial para la vida humana. Se encuentra en diversos alimentos como, carne, pescado y nueces. Una deficiencia de niacina puede originar una enfermedad denominada pelagra, que comparte determinados síntomas con una deficiencia de Trp. La pelagra sobre todo aparece en personas pobres y desnutridas, en zonas donde no tienen acceso a alimentos con una concentración de Trp y niacina que cubran las necesidades de ingesta (Barik, 2020).

3.2.5. Síntesis de proteínas

Como se ha destacado, el Trp puede ser metabolizado a través de las dos vías comentadas anteriormente, pero también cumple una función fisiológica de gran importancia, la síntesis de proteínas. La proporción de Trp utilizada para la síntesis de proteínas dependerá de la cantidad metabolizada del aminoácido para la síntesis de 5-HT y KYN. El contenido medio de Trp en el cuerpo es de 1,2 g por 100 g de proteína, relación inferior respecto a otros aminoácidos indispensables como la lisina (7,6 g), la leucina (7,1 g) y la treonina (4,0 g) (Le Floch, Otten y Merlot, 2010).

Las estimaciones de Trp utilizadas para la síntesis de proteínas son escasas, y estas cantidades varían en un rango dependiendo de determinados factores como son el estado fisiológico, el periodo de crecimiento y edad adulta, y de la metodología utilizada para esta estimación (Le Floch, Otten y Merlot, 2010).

En las personas casi no hay deposición neta de Trp en las proteínas, debido al equilibrio de nitrógeno en estado estacionario. Sin embargo, se sabe que una persona adulta sintetiza y degrada 300 g de proteína al día (Garlick et al., 1980) y que el contenido medio de Trp es de 1,2 g por 100 g de proteína (Mahan y Shields, 1998). Por tanto, conociendo estos dos datos, la cantidad de Trp que se incorpora a las proteínas por día, es aproximadamente de 3,6 g de Trp (Le Floch, Otten y Merlot, 2010)

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El Trp es un aminoácido esencial que al no poder sintetizarlo debe de ser ingerido con la dieta, y cuya falta puede inducir negativamente en cuadros de ansiedad, estrés e insomnio, así como en patologías inflamatorias.

El cambio en el estilo de vida en los últimos años y la situación actual debido a la COVID-19 ha generado un aumento en estos desórdenes, provocando una disminución de 5-HT en el organismo. Esto ha hecho que determinadas empresas farmacéuticas hayan desarrollado suplementos de Trp al ser este el precursor de la 5-HT, conocida coloquialmente como la hormona de la felicidad.

El objetivo de este trabajo es, mediante la lectura bibliográfica de los artículos publicados y seleccionados, explicar de manera clara y concisa los conocimientos que se disponen sobre el metabolismo del Trp y su uso como suplemento alimenticio.

5. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este Trabajo Fin de Grado se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el Trp como suplemento alimenticio. Para la búsqueda de la información, se ha utilizado distintas bases de datos bibliográficas, principalmente, Scopus, Web of Science, ScienceDirect y PubMed, siendo este último un motor de búsqueda de acceso libre a la base de datos de MEDLINE. También se han utilizado otras bases de datos, como AlcorZe y Google Scholar. La búsqueda inicial se ha realizado sobre los últimos 15 años, utilizando las siguientes palabras clave (en español e inglés): “triptófano” “suplemento”, “serotonina”, “quinurenina”, “melatonina”, “alimenticio”, etc.,

Tras haber seleccionado y revisado en profundidad los estudios de interés, se han extraído los datos más representativos, y se han comparado y discutido sus principales resultados, en relación con el metabolismo del Trp y sus beneficios y riesgos en la salud como suplemento alimenticio.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Funciones del Triptófano

El metabolismo del Trp en diferentes tejidos está asociado a numerosas funciones fisiológicas. Como causa de su degradación a través de las diferentes vías, se sintetizan diversos metabolitos, los cuales desempeñan un papel crucial en el organismo, como es la regulación de la homeostasis del Trp en el hígado, la regulación de respuesta inmunitaria durante las infecciones, las inflamaciones, el embarazo, apetito, estrés y funciones intestinales entre otras (Le Floch, Otten y Merlot, 2010).

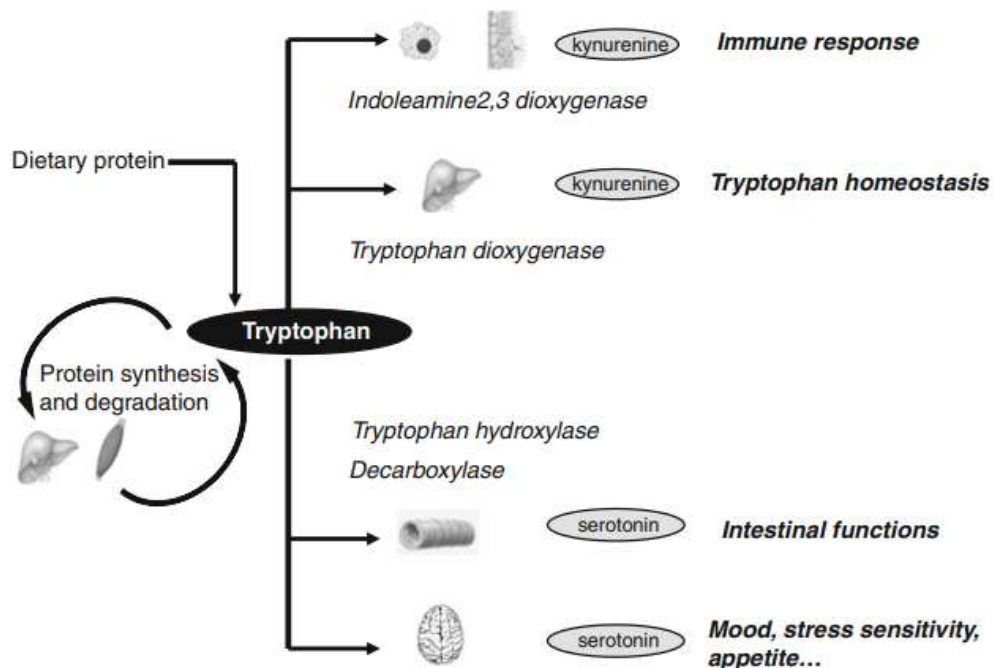


Figura 3. Esquema simplificado del metabolismo del triptófano y funciones en los diferentes tejidos (Le Floch, Otten y Merlot, 2010).

6.1.1 Hígado

La enzima TDO se encarga de regular la entrada del Trp a la vía de la KYN. Esta enzima tiene poca afinidad por el aminoácido, lo que implica que se activa cuando las concentraciones de Trp

son elevadas y superan los requerimientos para la síntesis de proteínas y de 5-HT. De esta manera controla la homeostasis del Trp evitando su acumulación tóxica en plasma y tejidos (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

El Trp presente en el hígado puede degradarse en la vía de la KYN, pero también puede emplearse para sintetizar ciertas proteínas cuya síntesis es llevada a cabo en el hígado como resultado de respuestas inflamatorias o traumatismos. Preston et al. (1998) sugirieron que las personas que padecen cáncer y sufren una respuesta inflamatoria, el Trp sería el aminoácido limitante para la síntesis de fibrinógeno. Estos pacientes poseen concentraciones plasmáticas de Trp muy bajas respecto al resto de aminoácidos, lo que apoya esta hipótesis, y que a pesar de la inactivación de la TDO cuando se induce la actividad de laIDO extrahepática durante procesos inflamatorios, el hígado podría estar implicado en la eliminación de Trp plasmático durante estos procesos inflamatorios (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

6.1.2. Cerebro

El Trp es transportado al cerebro por un transportador localizado en los capilares de la barrera hematoencefálica (BHE). Este transportador es compartido por aminoácidos neutros. En consecuencia, la entrada de Trp al cerebro se ve influenciada por la concentración de estos aminoácidos neutros al compartir el transportador, especialmente por los aminoácidos de cadena ramificada; tirosina, fenilalanina y metionina. El transporte de Trp puede verse influenciado por la unión existente con la albumina, aunque esta asociación tiene una influencia baja sobre el metabolismo del Trp, ya que gran parte de dicha unión se deshace durante el tránsito del plasma a través de los capilares cerebrales (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

El Trp es el precursor de la 5-HT en el cerebro. La conversión del Trp a 5-HT está mediada por la enzima TPH, factor limitante de la velocidad en la ruta de la 5-HT, y dicha conversión no se satura a concentraciones fisiológicas de Trp en el cerebro. Por tanto, se cree que la síntesis de 5-HT en el cerebro es proporcional a la concentración de Trp que existe en este tejido (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

Existe una correlación de la concentración de 5-HT sintetizada con la concentración de Trp ingerida con los alimentos en la dieta, es decir cuando los alimentos ingeridos contienen concentraciones altas de Trp, la síntesis de 5-HT en el cerebro aumentará. Al contrario, ocurre

si los niveles de Trp son deficientes, produciendo una disminución de la síntesis de 5-HT al disponer de menos concentración de su precursor (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

En el cerebro el Trp puede degradarse en KYN. Algunos metabolitos generados a partir de la KYN como el ácido quinolínico, el ácido 3-hidroxiantanílico y el ácido picolínico son compuestos neurotóxicos y están asociados a enfermedades relacionadas con el SNC (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

6.1.3. Tracto gastrointestinal

No existe una clara estimación de la contribución del intestino en el metabolismo del Trp . La mayor parte de las proteínas suelen ser digeridas y absorbidas en el intestino, pero hay ciertas cantidades significativas de proteínas y aminoácidos que son capaces de llegar al colon y ser degradadas por una serie de bacterias localizadas en esta parte del sistema digestivo (Roager y Licht, 2018).

Existen varias especies de bacterias que son capaces de degradar el Trp transformándolo en indol y derivados de este. En el año 1987 se descubrió que este aminoácido se convierte en indol por la acción de *Bacillus coli* y *Vibrio cholerae*. Las especies bacterianas que realizan la conversión de Trp a indol disponen de una enzima denominada triptofanasa, que es la que se encarga de llevar a cabo esta conversión. La expresión de este enzima ocurre en tanto en bacterias Gram-negativas, como Gram-positivas, incluyendo *Escherichia coli*, *Clostridium spp.* y *Bacteroides spp* (Roager y Licht, 2018).

Recientemente, varios estudios han mostrado que especies microbianas del intestino pueden transformar el Trp y producir una cantidad de catabolitos a partir de otras rutas metabólicas. Por ejemplo, *Clostridium sporogenes* convierte el Trp en triptamina, ácido indoleláctico (ILA) y ácido indolpropiónico (IPA). Asimismo, se sabe que *Peptostreptococcus spp.*, incluidos *P. russellii*, *P. anaerobius* y *P. stomatis*, convierten el Trp en ácido indolacrílico (AI) e IPA. Otro grupo de bacterias capaces de transformar el Trp son los lactobacilos, *Lactobacillus spp.* convierte el Trp en indolaldehído (IAld) e ILA (Roager y Licht, 2018).

Diversos estudios siguen que los catabolitos generados a partir del Trp por acción de las especies bacterianas del intestino son moléculas de señalización y pueden contribuir a la homeostasis intestinal y sistémica (Roager y Licht, 2018).

En la figura 4 se puede observar la acción de los catabolitos generados a partir del Trp por acción de las especies bacterianas. La degradación de las proteínas da lugar a la liberación del Trp que es transformado por la microbiota intestinal. Todos estos catabolitos son: el indol, la triptamina, el indoletanol (IE), el IPA, el ILA, el ácido indolacético (IAA), el escatol, el IAld y el IA (Roager y Licht, 2018).

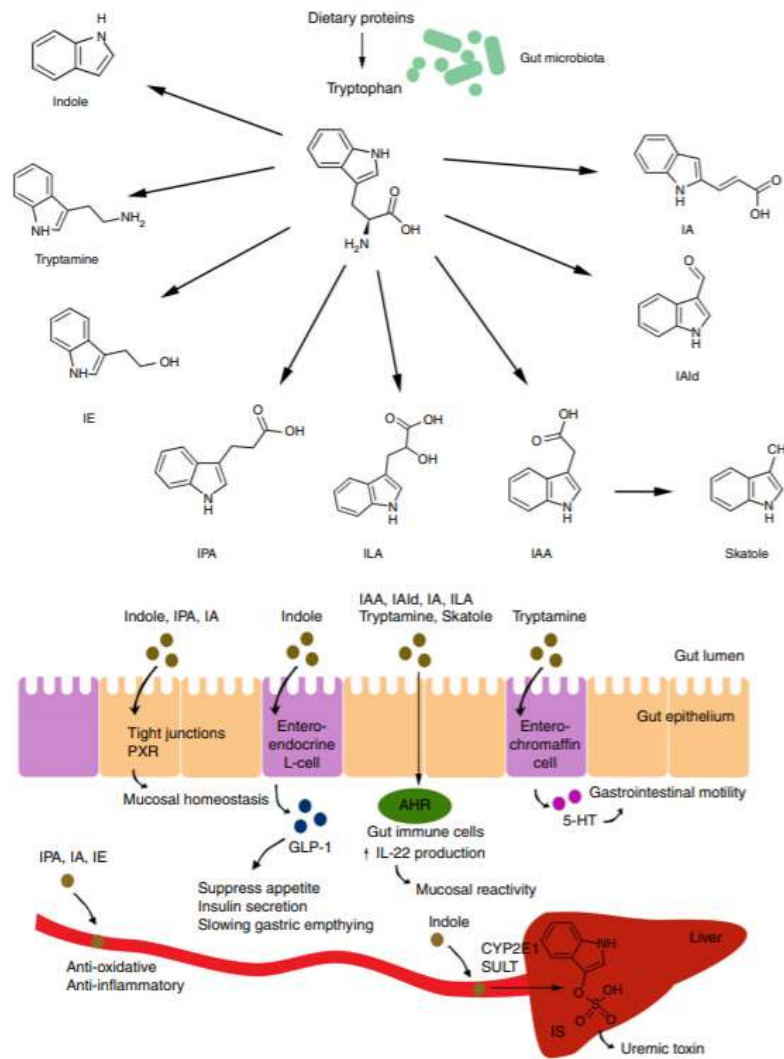


Figura 4. Mecanismos de acción de los catabolitos microbianos del triptófano sobre la fisiología del huésped (Roager y Licht, 2018).

El indol, el IPA y el IA participan en la homeostasis de la mucosa mediante la disminución de la permeabilidad intestinal. El indol induce la liberación del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) en las células L enteroendocrinas, otros actúan sobre el receptor de hidrocarburos de arilo (AHR)

que se encuentra en las células inmunitarias intestinales, la triptamina induce la liberación 5-HT por las células enterocromafines y, además, estimula la motilidad intestinal actuando sobre las neuronas del sistema nervioso entérico (SNE) (Roager y Licht, 2018).

Los catabolitos generados son absorbidos a través del epitelio intestinal y posteriormente pasan al torrente sanguíneo. Aquí, algunos catabolitos tienen efectos antioxidantes y antiinflamatorios o citotóxicos a altas concentraciones (Roager y Licht, 2018).

Por otro lado, aproximadamente el 95% de la síntesis de 5-HT corporal se realiza en el intestino, cuya función en este órgano es actuar como neuromediador involucrado en la motilidad intestinal y mecanismos secretores. Una parte importante de esta 5-HT pasa a la circulación sanguínea y se almacena en las plaquetas. La isoforma TPH-1 del enzima TPH se encuentra en las células enterocromafines donde el Trp se convierte en 5-HT (Devia, 2015).

6.1.4. Células inmunitarias

La degradación del Trp puede tener lugar en diversas células, incluidas aquellas que presentan antígenos como las macrófagos, fibroblastos y trofoblastos placentarios. Las citocinas inflamatorias, liberadas por las células inmunitarias activadas, estimulan la expresión y la actividad de laIDO. Además, recientemente se ha descubierto que las células dendríticas, que presentan antígenos, también expresan el enzimaIDO (Le Floc'h, Otten y Merlot, 2010).

6.2. Alteraciones en el metabolismo del Triptófano.

En los últimos años se ha relacionado la microbiota intestinal con ciertas enfermedades asociadas con los estilos de vida, como las enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa), el síndrome del intestino irritable, el síndrome metabólico y complicaciones asociadas y algunas alteraciones neuropsiquiátricas. Muchas de estas enfermedades se ven afectadas por productos finales del metabolismo del Trp, lo que sugiere que los efectos de la microbiota intestinal estarían mediados por una deficiencia del Trp (Agus, Planchais y Sokol, 2018).

El sistema serotoninérgico tiene un papel fundamental en la regulación de muchos procesos fisiológicos y conductuales. Una función serotoninérgica del cerebro alterada por una disponibilidad inadecuada de Trp se reconoce como un factor que contribuye a los trastornos afectivos, la ansiedad, la agresión, el estrés, los trastornos alimentarios y otros (Le Floch, Otten y Merlot, 2010).

Diferentes estudios clínicos han proporcionado evidencias de que los niveles alterados de Trp pueden afectar los estados de ánimo, y que los efectos beneficiosos del aumento de Trp se observan en pacientes con depresión leve moderada. Sin embargo, en sujetos sanos el aumento de Trp tiene efectos mínimos o nulos sobre el estado de ánimo (Le Floch, Otten y Merlot, 2010).

La ingesta dietética de Trp con los alimentos que lo contienen apenas influye en su disponibilidad, sin embargo la ingesta de Trp exógena ha sido objeto de estudios e investigaciones clínicas y aplicaciones homeopáticas durante muchos años (Sidransky, 2001).

6.3. Aplicaciones clínicas de suplementos de Triptófano

Este aminoácido se ha utilizado en una amplia variedad de aplicaciones clínicas, entre las que destacan el tratamiento del dolor, el insomnio, la depresión, el trastorno afectivo estacional, la bulimia, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y la fatiga crónica. Además, su uso también se extiende como remedio natural de venta libre para la depresión, el dolor, insomnio, hiperactividad y trastornos de la alimentación (Sidransky, 2001).

El uso terapéutico del Trp para el tratamiento de trastornos y síndromes clínicos se ha basado principalmente en el aumento de la ingesta de Trp para el tratamiento de los trastornos depresivos y las afecciones relacionadas, aunque otras afecciones psiquiátricas y médicas parecen responder en cierta medida al tratamiento con Trp. El uso más común y principal del Trp ha sido para tratar la depresión mayor, sin embargo los resultados obtenidos en estos tratamientos donde se ha utilizado el Trp no muestran una eficacia segura y son contradictorios (Richard et al., 2009).

Los estudios sobre la suplementación de Trp podemos agruparlos en dos grandes líneas de investigación. Por un lado, se encuentran los trabajos centrados en personas con trastornos psiquiátricos o que muestran comportamientos antisociales asociados con una disponibilidad menor de 5-HT en el cerebro, cuyos resultados sugieren que los suplementos de Trp puede servir

como un tratamiento potencial o complemento del tratamiento para síntomas clínicos asociados con esta disminución de los niveles de 5-HT. En la otra línea de investigación están los estudios centrados en personas que no presentan dichos trastornos y disponen de niveles de 5-HT correctos. Estos últimos que los suplementos de Trp tienen un potencial prometedor para promover el comportamiento social, en particular el comportamiento prosocial y sosegado (Steenbergen, 2016).

Durante muchos años se han realizado estudios relacionados con la administración de Trp y su metabolito derivado, el 5-HTP debido a su potencial beneficio clínico en la depresión. Además, se han llevado a cabo diversas investigaciones como medio para facilitar la entrada de Trp en el cerebro y permitir la síntesis y liberación de 5-HT (Gibson, 2018).

Existen diferentes métodos de administración de Trp, entre estos se encuentran: administración intravenosa de Trp, suplementos orales de Trp, o el uso de proteínas ricas en Trp o preparaciones de péptidos, ya sea de forma aguda o crónica (Gibson, 2018). Los usos más comunes de estos suplementos de Trp en humanos son para contribuir en una mejora del sueño y estado anímico (Fernstrom, 2012).



Figura 5. Comprimidos de suplemento de triptófano (Triptomax, 2021)

Los suplementos de Trp se han utilizado como tratamiento frente a la depresión y alteraciones del sueño, aunque una revisión de 108 ensayos realizada en el año 2002 por la Colaboración Cochrane solo encontró dos ensayos con argumento suficiente para demostrar que la suplementación de este aminoácido podía ejercer efectos antidepresivos en las personas. No obstante, aunque la evidencia fuera escasa, se consideró que el Trp tenía efectos mayores que el placebo para aliviar la depresión, sobre todo en personas con depresión de leve a moderada (Gibson, 2018).

Durante décadas el suplemento de Trp se ha utilizado farmacológicamente, pero en el año 1989 se produjo un brote relacionado con envases de suplemento de Trp. Este brote originó en personas que consumían este suplemento un síndrome de eosinofilia-mialgia. Como consecuencia de este brote la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. prohibió su venta hasta el año 2001, posteriormente a este año se reanudó su venta tras averiguar que este brote no estaba relacionado directamente con el contenido de Trp sino con agentes contaminantes presentes en él (Gibson, 2018).

6.4. Triptófano y estado anímico.

En la década de los años noventa se empezó a defender el papel que ejercía la 5-HT en el estado anímico, esto se basó en observaciones de los niveles de 5-HT en el cerebro de aquellas personas que habían tenido un intento de suicidio, y tras esto se pudo observar como los niveles de este neurotransmisor en estas personas eran inferiores. Además, otra observación se basó en los cambios de humor de sujetos a las que se les había administrado un tratamiento con fármacos que reducían o aumentaban los niveles de 5-HT (Fernstrom, 2012).

Tras estas investigaciones surgió la idea de que los bajos niveles de 5-HT contribuyen a un estado anímico bajo, y que, por lo tanto, estos niveles se podrían elevar aumentando las sustancias precursoras de ella, como es el aminoácido Trp. De esto surgió el interés por la ingestión del Trp para mejorar el estado anímico (Fernstrom, 2016).

6.5. Triptófano y sueño.

Realmente, el interés por la 5-HT comenzó en la década de los sesenta, al detectar alteraciones en los ritmos del sueño en personas a las que no se le había administrado ningún fármaco y en pacientes que sí se le administraba fármacos para mejorar la síntesis de esta. Varios estudios realizados en animales concluyeron que existían fármacos que reducían la síntesis del este neurotransmisor y alteraban las características del sueño, al contrario, ocurría con otros fármacos que aumentaban la síntesis de 5-HT y mejoraban las características del sueño. En seres humanos también se realizaron observaciones similares, aunque obteniéndose diferencias menos significativas (Fernstrom, 2012). Sin embargo, en un reciente estudio se ha demostrado el bienestar previo al sueño al ingerir suplemento de Trp en dosis no elevadas entre 60 y 90 minutos antes de acostarse (Mohajeri et al., 2015).

Por todo esto el Trp fue de gran interés por la evidencia disponible en ese momento que había respecto a la relación de su administración con el aumento de los niveles de 5-HT en el cerebro (Fernstrom, 2012).

Las personas experimentan dos tipos de sueños, el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y el sueño no REM. El primero comprende el 20-25% del tiempo del sueño nocturno y el segundo comprende el 75-80%. Muchos estudios examinaron los efectos del Trp en el sueño y

de ellos se pudieron extraer resultados significativos: el Trp mejora el sueño aumentando el tiempo total de este y reduciendo el de vigilia, y modifica etapas del ciclo del sueño (Fernstrom, 2012).

Cada día hay más niños y adolescentes que en esas etapas de vida sufren determinados dolores de cabeza y problemas de insomnio pudiendo ser este último un factor de riesgo independiente para que esta cefalea se vuelva crónica (Bravaccio et al., 2020).

En un estudio realizado recientemente, se analizaron los efectos de un suplemento compuesto por melatonina, Trp y vitamina B6 en el tratamiento de cefaleas y en niños afectados por enndespertares nocturnos e insomnio, para evaluar si el uso de esta suplementación de esta combinación puede proporcionar un efecto positivo en los despertares nocturnos y disminuir la cefalea. En este estudio participaron 34 niños y niñas de edades comprendidas entre los 7 y 17 años con diagnóstico de dolores de cabeza crónicos. Los niños y adolescentes fueron clasificados en dos grupos según se les administraba suplemento de melatonina durante un periodo de dos meses o suplemento de melatonina (1 mg), Trp (20 mg) y vitamina B6 (1,4 mg) durante el mismo periodo de tiempo que el otro grupo. Finalmente, fueron 30 niños los que participaron en el ensayo y en ellos se pudo observar como los dolores de cabeza disminuían considerablemente y de forma significativa a los 30 días del tratamiento y disminuían aún más a los 60 días (Bravaccio et al., 2020).

En cuanto a los despertares nocturnos e insomnio, también se vieron reducidos notablemente en ambos grupos, pero en el grupo en el cual los niños habían tomado el suplemento de melatonina, Trp y vitamina B6 las diferencias con respecto a antes de realizar el estudio fueron mayores. La conclusión del estudio a la que se llegó es que cualquiera de los dos suplementos puede ayudar a disminuir los despertares nocturnos y los dolores de cabeza, pero sí que es verdad que la adición de Trp y vitamina B6 puede tener una mayor influencia al obtener resultados más satisfactorios (Bravaccio et al., 2020).

6.6. Triptófano y depresión.

En cuanto a la depresión hay resultados contradictorios, ya que hay estudios en los cuales se ha comprobado que el Trp es tan eficaz como los antidepresivos tricíclicos, e incluso existe un efecto combinado si ambos son tomados a la vez. Sin embargo, otros estudios en los que se hace uso de antidepresivos tricíclicos muestran una eficacia no consistente en el tratamiento de los síntomas depresivos (Richard et al., 2009).

La suplementación con Trp no tiene efectos sobre personas gravemente deprimidas, pero si tienen efectos positivos en pacientes con una depresión leve a moderada (Steenbergen,2016).

Un estudio abordó la idea de que los suplementos de Trp pueden ser beneficiosos para aquellas personas que se encuentran en riesgo de desarrollar depresión, como aquellas que por antecedentes familiares tienen mayores posibilidades de padecerla. En este estudio realizado a doble ciego se investigó si las personas con antecedentes familiares de depresión mostrarían un comportamiento más reposado y menos agresivo. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron contrarios a lo esperado, la suplementación con Trp provocó un aumento de la conducta agresiva en las personas, en lugar de obtener un comportamiento más pacífico o reposado, como era lo esperado. Este estudio se aplicó a interacciones en el hogar por lo que los resultados no se pueden extrapolar al contexto social además de no ser suficientemente claros los resultados obtenidos (Hogelst, Schoevers y aan het Rot, 2015).

Existen estudios realizados en los últimos años que muestran diferencias significativas en el efecto que causa la ingesta de Trp en las emociones negativas y positivas. Estos estudios sugieren que la ingesta de Trp puede ser eficaz para disminuir los estados de ánimo negativos en personas que sufren trastornos y depresión, y aumentar los efectos positivos en sujetos sanos. En un porcentaje de estos estudios la ingesta de Trp aumentó positivamente las emociones positivas (Kikuchi, Tanabe y Iwahori, 2020).

Gibson et al. (2014) mostraron que dosis bajas de un hidrolizado de proteínas rico en Trp tenían un efecto beneficioso en la salud mental. En concreto, estos hidrolizados podían hacer que la persona tuviera un estado de ánimo saludable, mostrando resistencia al mal humor y a los episodios depresivos en sujetos sanos.

Shaw, Turner y Del Mar (2008) realizaron una revisión sobre Trp y 5-HT en la depresión. En esta revisión los autores pudieron encontrar 108 estudios relacionados con el tema en cuestión, y cuyo objetivo era doble. Por un lado, quisieron determinar si el TRP y la 5-HT eran más eficaces que la administración de un placebo y, por otro lado, conocer si su uso era fiable para tratar trastornos depresivos en personas adultas.

Los autores que participaron en esta revisión observaron cómo los síntomas relacionados con la depresión disminuían con la ingesta de Trp o 5-HT en comparación con los placebos no farmacológicos. También en dichos estudios se explicaba que habían surgido determinados efectos secundarios como consecuencia de la ingesta de Trp, principalmente náuseas, mareos y diarrea (Shaw, Turner y Del Mar, 2008).

En esta revisión no se informó de ninguna muerte, pero, sin embargo, informes de casos publicados han cuestionado la relación entre el Trp y el desarrollo del síndrome de eosinofilia, que ha sido mortal en un número de casos, por ello el suplemento de Trp se prohibió durante un periodo de tiempo y que tras este se reanudó.

Una de las conclusiones de dicha revisión es que los resultados obtenidos no son concluyentes debido a la falta de suficientes estudios rigurosos disponibles y es necesario un número mayor de pruebas para evaluar la eficacia y seguridad del Trp, el cual era un objetivo de esta revisión (Shaw, Turner y Del Mar, 2008).

Por tanto, es difícil aconsejar o desaconsejar el uso de Trp y 5-HT en el tratamiento de la depresión. La eficacia del Trp y la 5-HT es similar a la que tienen los inhibidores selectivos de la recaptación de 5-HT y los antidepresivos tricíclicos, pero para estos últimos la evidencia que existe sobre su eficacia y seguridad es más rigurosa (Shaw, Turner y Del Mar, 2008).

La entrada de Trp en el cerebro se ha intentado aumentar con el uso de dosis orales o intravenosas de este aminoácido para poder estudiar si el comportamiento depresivo se puede mejorar elevando la síntesis de 5-HT al disponer de mayores concentraciones de Trp. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron concluyentes porque la suplementación oral provoca un aumento de liberación de determinadas hormonas, como la hormona del crecimiento, el cortisol y la prolactina, que provocan alteraciones generales en el organismo y hacen difícil saber si los resultados que se obtienen son debidos exclusivamente a la síntesis de 5-HT o a la combinación de los efectos de estas otras hormonas (Kałużna-Czaplińska et al., 2017).

Sin embargo, podemos considerar por las evidencias existentes que suplementos de Trp promueven la síntesis de la 5-HT, y podrían ser eficaces en el tratamiento de los trastornos provocados por una deficiencia de 5-HT al aumentar la síntesis de esta última y normalizar su liberación (Kałużna-Czaplińska et al., 2017).

6.7. Triptófano y fatiga

Otro aspecto relevante relacionado con el Trp es el papel que según algunos estudios ejerce sobre la modulación de la fatiga. Algunos de estos estudios apuntan que este aminoácido retrasa la aparición de la fatiga y, por el contrario, otros indican su implicación en la aparición de esta (De Yzaguirre et al., 2019).

La Universidad de Barcelona quiso arrojar luz a este debate, y por ello realizó un estudio (De Yzaguirre et al., 2019) cuyo objetivo era confirmar que la suplementación con Trp mostraba unos efectos positivos sobre la fatiga. En el estudio participaron diez ciclistas no profesionales, los cuales fueron sometidos a dos pruebas, una de ellas con suplementación de Trp y la otra con placebo.

Las principales hipótesis que los autores de este estudio querían confirmar eran tres:

- Si el Trp interviene en la modulación de las sensaciones de fatiga, si los sujetos toman suplementos del aminoácido, la aparición de estas sensaciones podría retrasarse
- Los suplementos de Trp no afectarían a la biodisponibilidad de los combustibles corporales
- Confirmar que la suplementación con Trp no afectaría a la función renal.

Los resultados alcanzados fueron los siguientes: aumento del tamaño de pupilas en los participantes que habían ingerido suplemento con Trp, un incremento bastante significativo de la concentración de Trp en el plasma, siendo superior en el grupo con Trp, y además conforme pasaban las horas esta diferencia era mayor, se pudo observar como en el grupo de la suplementación con Trp existía una mayor biodisponibilidad de los triglicéridos en sangre, los niveles finales de glucosa en sangre fueron más altos en el grupo con Trp, los niveles de colesterol disminuyeron en ambos grupos, sin embargo el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) aumentó significativamente en el grupo de Trp, en cuanto a la función renal ningún sujeto presentó niveles por encima de los valores normales. La suplementación con Trp modificó el perfil de varios aminoácidos, concretamente de valina, leucina e isoleucina, y por último se observó que, tras analizar los valores de componentes asociados con la percepción de la fatiga, esta disminuía al ingerir suplementos con Trp (De Yzaguirre et al., 2019).

Una evidencia de gran relevancia en este estudio es que tras la ingesta del suplemento de Trp, la transferencia de este a través de la barrera hematoencefálica aumentó. La teoría de (Fernstrom, 2012) decía que en el cerebro existe una barrera hematoencefálica en la cual el Trp compete con los aminoácidos neutros para entrar en él. De Yzaguirre et al., 2019 creen que este modelo debe ser revisado, ya que los resultados obtenidos en su estudio muestran un resultado diferente a esta teoría, porque los niveles de aminoácidos neutros restringidos para entrar en el cerebro debido a un aumento de Trp deberían mantenerse igual que con el placebo, pero el resultado no fue así, ya que al aumentar el Trp los valores de los aminoácidos neutros disminuyeron (de Yzaguirre et al., 2019).

6.8. Estudios que relacionan el suplemento de triptófano con diversos factores.

En un estudio (Bravo et al., 2012) se pretendió analizar si el consumo de cereales enriquecidos con Trp podría contribuir a mantener el ciclo del sueño y vigilia y a contrarrestar la depresión y la ansiedad. En la realización de dicho estudio participaron 35 personas voluntarias de mediana y avanzada edad con dificultades para dormir, principalmente problemas al inicio del sueño y la fragmentación de este. Para la duración de este ensayo se necesitó tres semanas, la primera de ellas los sujetos consumieron cereales en el desayuno y cena que contenían 22,5 mg de Trp por 30 g de cereales, la segunda semana la dosis de Trp se incrementó siendo de 60 mg Trp por 30 g de cereales, y la última semana los sujetos consumieron su dieta habitual sin ninguna suplementación de Trp.

Posteriormente a estas tres semanas de ensayo se analizaron los resultados obtenidos, obteniéndose una mejora de los parámetros del sueño en la semana donde los sujetos habían consumido cereales enriquecidos con 60 mg Trp con respecto a las otras dos semanas de ensayo. En particular, aumentó el tiempo el tiempo real del sueño, su eficiencia y el tiempo de inmovilidad, y se obtuvieron valores inferiores para la latencia del sueño, episodios de vigilia, actividad total e índice de fragmentación (Bravo et al., 2012).

Además, otro resultado obtenido de importancia fue la disminución del estado de ansiedad al ingerir los cereales enriquecidos. Y, por último, con respecto a la depresión se observó una disminución en el test de depresión Beck (instrumento utilizado para medir la severidad de una depresión) (Bravo et al., 2012).

En este ensayo se descubrió que la ingesta de cereales enriquecidos con Trp aportaba efectos beneficios para el ciclo de vigilia y sueño, ya que una gran parte de los parámetros relacionados con el sueño mejoraban, y que por lo tanto cereales enriquecidos con Trp son una herramienta para mejorar el sueño en personas de mediana y avanzada edad (Bravo et al., 2012).

Otro estudio examinó los efectos que tenía un suplemento dietético rico en Trp y biodisponible a partir de hidrolizado de proteína de huevo sobre las funciones cognitivas y emocionales, el estado de ánimo y la calidad del sueño. En este ensayo participaron 59 mujeres con edades comprendidas entre 45 y 64 años, 30 de ellas recibieron placebo, y las 29 restantes el suplemento dietético rico en Trp durante un periodo de 19 días. Los resultados obtenidos tras la realización de dicho estudio mostraron que el consumo diario de un suplemento de baja dosis

que contenga Trp biodisponible puede tener efectos beneficiosos sobre las funciones emocionales y cognitivas (Mohajeri et al., 2015).

Nagashima et al., (2017) analizaron si la ingesta de suplementos de Trp en el desayuno podía mejorar la secreción nocturna de la melatonina. Para ello se compararon los perfiles de secreción de melatonina entre individuos a los cuales se les administraba un placebo o un suplemento de Trp. Para la realización de este estudio se partió de 12 sujetos a los cuales se les administraba suplemento de 1000 mg de Trp o suplemento de placebo que contenía almidón durante tres días, y además permanecieron bajo distintas intensidades de luz. La conclusión a la que llegaron los autores de este estudio fue que la toma de suplemento de 1000 mg de Trp durante un día no tenía efectos significativos sobre la secreción nocturna de la melatonina, a pesar de que el Trp es la sustancia precursora para su síntesis. Y, por otro lado, los sujetos que habían recibido luz más brillante en comparación con los que habían recibido luz más tenue sus concentraciones de melatonina durante la noche eran superiores. Por lo tanto, según este estudio la ingesta de suplementos de Trp no afecta tanto al ritmo biológico y al sueño como la exposición a luz brillante diurna a la que puede estar expuesta el sujeto.

En un estudio en el que participaron 60 mujeres con una edad comprendida entre los 45 y 60 años que se encontraban en buen estado de salud tanto físico como mental. Estas mujeres recibieron una bebida que contenía 2 o 4 g de producto hidrolizado rico en Trp. Posteriormente, pasadas unas horas después de la ingesta se les realizaron las pruebas pertinentes para conocer el efecto que había causado el producto rico en Trp. El resultado de estas fue que el consumo de este producto había evitado un descenso del bienestar como el aumento de la fatiga. Esta concentración de hidrolizado rico en Trp produjo un cambio significativo en el procesamiento emocional positivo y redujo el sesgo negativo en la evaluación de las expresiones faciales negativas. En este estudio no hubo evidencias de efectos negativos y concluyó que el consumo de hidrolizado rico en Trp a bajas dosis puede tener efectos beneficiosos sobre la función emocional promoviendo una sensación de bienestar y evitando el deterioro del estado de ánimo en sujetos sanos o en episodios depresivos (Gibson et al., 2014).

6.9. Efectos secundarios de los suplementos de triptófano.

El número y la variedad de efectos secundarios observados en relación a la suplementación con Trp aumenta proporcionalmente con la dosis de Trp utilizada y, además, también en función de la duración del periodo de tiempo del tratamiento. A dosis elevadas no estaría recomendado puesto que además de los efectos adversos causados, el enzima TPH encargada de la conversión de Trp a 5-HT a dosis elevadas se encontraría saturada ya que se satura con 3 g de Trp y por tanto no proporcionaría una mayor función de la 5-HT (Steenbergen et al., 2016).

En una revisión sobre los posibles efectos adversos del uso de suplementos de Trp, llegó a la conclusión que este uso del Trp es seguro respecto a los efectos que pudiera provocar, aunque las pruebas son limitadas y sistemáticas. Sí que se pudieron encontrar algunos informes relacionados con esto, en los cuales se plasman síntomas como náuseas, temblores o mareos cuando las dosis de este suplemento son elevadas. Sin embargo, el mayor efecto adverso que se produce al ingerir Trp en forma de suplemento es la combinación de este con otros fármacos que producen un aumento también de la 5-HT, pudiendo producirse el denominado “síndrome serotoninérgico” que puede dar lugar a numerosos síntomas, como nerviosismo, desorientación, hipertermia, sudoración intensa, diarrea, espasmos musculares, rigidez muscular, dilatación pupilar, aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca e incluso llegar al coma y la muerte (Fernstrom, 2012).

Otro efecto relacionado con elevadas ingestas de suplemento de Trp es la fatiga o somnolencia, lo que ha llevado a usarlo como ayuda para conciliar el sueño. Y por otro lado elevadas ingestas de Trp oral también provocan un aumento de la liberación de hormonas, como la hormona del crecimiento, el cortisol y la prolactina (Gibson, 2018).

En un estudio en el cual se relacionaba el efecto de Trp con la secreción de hormonas intestinales, sensación de apetito y vaciado gástrico se determinó que a dosis altas de Trp se estimula la liberación de colecistoquinina (CCK) e induce un retraso significativo en el vaciado gástrico. También a dosis altas de Trp se produjo un pequeño aumento en la liberación de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), y por último se concluyó que no modulaba la sensación subjetiva de apetito (Meyer-Gerspach et al., 2016).

Los suplementos de Trp parecen mejorar el comportamiento social de personas que padecen trastornos o comportamientos asociados con alteraciones del sistema serotoninérgico. Por el contrario, la suplementación de Trp en sujetos sanos parece promover el comportamiento

social. Aunque todavía se necesita más investigación para concluir determinados puntos acerca de la suplementación de este aminoácido (Steenbergen et al., 2016).

7. CONCLUSIONES

- El triptófano es un aminoácido esencial que interviene en la síntesis de las proteínas y de otros compuestos de gran importancia para el organismo y su homeostasis general, como son la serotonina y la melatonina.
- Con relación al uso de suplementos de triptófano como complemento para tratar la depresión y el estado de ánimo no existen resultados contundentes que afirmen que su uso tiene un beneficio. Además, para tratar la depresión normalmente se añaden como coadyuvante al tratamiento antidepresivo farmacológico, ya que su combinación tiene un efecto mayor. Estos suplementos ejercen su efecto sobre todo en personas que padecen una depresión leve, ya que en aquellas que presentan un cuadro depresivo grave el uso de triptófano como suplemento no presenta efectos positivos.
- El triptófano parece reducir la sensación de fatiga, pero al igual que sucede con el uso de suplemento de triptófano para tratar la depresión y estado de ánimo, los resultados de diferentes estudios son contradictorios, es decir, unos afirman el retraso de la fatiga, pero otros afirman que el Trp acelera la aparición de la fatiga. Por esta razón, no se puede concluir que exista un efecto beneficioso este suplemento sobre la fatiga.
- El uso de suplementos de Trp para ayudar a conciliar el sueño parece proporcionar efectos positivos. Sin embargo, no existen evidencias que confirmen que su uso aporta una mejoría en la regulación de los ciclos biológicos circadianos.
- La suplementación con Trp no siempre es beneficiosa para la salud, puesto que una ingesta excesiva puede dar lugar a alteraciones del organismo, como el síndrome serotoninérgico. Además, debemos tener en cuenta que en individuos sanos no se ha demostrado ningún beneficio contrastable, por lo que su utilización indiscriminada debería desaconsejarse, y debería estar supervisada por los servicios sanitarios.

8. CONCLUSIONS

- Tryptophan is an essential amino acid involved in the synthesis of proteins and other compounds of high importance for the organism and its general homeostasis, such as serotonin and melatonin.
- Regarding the use of tryptophan supplements as a supplement to treat depression and mood, there are no conclusive results that affirms that its use has a benefit. In addition, to treat depression they are usually added as an adjuvant to pharmacological antidepressant treatment, since their combination has a greater effect. These supplements exert their effect mainly in people suffering from mild depression. However, in those with severe depression the use of tryptophan as a supplement has no positive effect.
- Tryptophan seems to reduce the sensation of fatigue, just like with the use of tryptophan supplementation to treat depression and mood, the results of different studies are contradictory, i.e., some claim that it delays fatigue, but others claim that Trp accelerates the onset of fatigue. For this reason, it cannot be concluded that there is a beneficial effect of this supplement on fatigue.
- The use of Trp supplements to aid sleep seems to provide positive effects. However, there is no evidence to confirm that its use provides an improvement in the regulation of circadian biological cycles.
- Trp supplementation is not always beneficial to health, since excessive intake can lead to alterations in the body, such as serotonergic syndrome. In addition, we should bear in mind that in healthy individuals no demonstrable benefit has been shown, so its indiscriminate use should be discouraged and should be supervised by health services.

9. VALORACIÓN PERSONAL

Llevar a cabo este estudio me ha resultado muy enriquecedor tanto a nivel académico como a nivel personal, ya que he aprendido a manejar información, desde su búsqueda, selección y análisis hasta su interpretación y redacción, tanto en inglés como en castellano, además de adquirir los conocimientos sobre el tema, pero también ha mejorado mi capacidad de trabajar de manera autónoma y responsable.

La realización del TFG ha fortalecido mis habilidades para trabajar e investigar de forma individual.

Además, realizar el Trabajo de Fin de Grado en el área de Fisiología me ha permitido revisar y refrescar muchos de los conceptos en esta área que se estudian en los primeros cursos del Grado en Ciencia y Tecnología de los alimentos.

10. BIBLIOGRAFÍA

Abdulla, A. y Badaway, B. (2017) "Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Funtional Aspects". *International Journal of Tryptophan Research*, 10(1), pp. 1-20. DOI: 10.1177/1178646917691938

Abuin Martínez, C. (2019). *Implicación de la vía kinurenina en los efectos inmediatos y a largo plazo inducidos por 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) en el cerebro de rata*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.

Agus, A. Planchais, J. y Sokol, H. (2018). "Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease". *Cell Host & Microbe Review*, 23(6), pp. 716-724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003

Ball, H. J., Yuasa, H. J., Austin, C. J., Weiser, S. y Hunt, N. H. (2008). "Indoleamine 2,3-dioxygenase-2; a new enzyme in the kynurenine pathway". *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(3), pp. 467-471. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.01.005

Barik, S. (2020). "The Uniques of Tryptophan in Biology: Propperties, Metabolism, Interactions and Localization in Proteins". *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), pp. 8776. DOI: 10.3390/ijms21228776

Bravaccio, C., Terrone, G., Rizzo, R., Gulisano, M., Tosi, M., Curatolo, P. y Emberti Gialloreti, L. (2020). "Use of nutritional supplement based on melatonin, tryptophan and vitamin B6 (Melamil Tripto) in children with primary chronic headache, with or without sleep disorders: a pilot study". *Minerva piederática*, 72(1), pp. 30-36. DOI: 10.23736/S0026-4946.19.05533-6

Bravo, R., Matito, S., Cubero, J., Paredes, S. D., Franco, L., Rivero, M., Rodríguez, A. B. y Barriga, C. (2012). "Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and modo mood in elderly humans". *AGE*. 35(4), pp. 1277-1285. DOI: 10.1007/s11357-012-9419-5

De Yzaguirre Maura, I., Javierre Garcés, C., Lizarraga Dallo, A. y Segura Cardona, R. (2019). "Experimental principal component analysis of fatigue in cyclists who have taken an oral L-tryptophan supplement". *Apunts. Sports Medicina*, 54(202), pp. 54-64. DOI: 10.1016/j.apunts.2019.04.001

Devia, E. (2015). Efecto de la suplementación en dieta de l-triptófano y melatonina sobre el contenido de serotonina, melatonina y la actividad enzimática digestiva en el tracto gastrointestinal de *Oncorhynchus kisutch*. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales u.d.c.a facultad de ciencias pecuarias programa zootecnia puerto montt – chile.

Fernstrom, J. D. (2012). “Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans”. *The journal of nutrition*, 142(12), pp. 2236-2244. DOI: 10.3945/jn.111.157065

Fernstrom, J. D. (2016). “A Perspective on the Safety of Supplemental Tryptophan Based on Its Metabolic Fates”. *The Journal of Nutrition*, 146(12), pp. 2601-2608. DOI: 10.3945/jn.115.228643

Friedman, M. (2018). “Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan”. *International journal of tryptophan research: IJTR*, 11(1), pp. 1-12. DOI: 10.1177/1178646918802282

Garlick, P. J., Clugston G. A., Swick R. W. y Waterlow J. C. (1980). “Diurnal pattern of protein and energy metabolism in man”. *The American Journal Clinical Nutrition* 33(9), pp. 1983–1986. DOI: 10.1093/ajcn/33.9.1983

Gibson, E. L. (2018). “Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects”. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(2), pp. 174-188. DOI: 10.1017/S0029665117004451

Gibson, E. L., Vargas, K., Hogan, E., Holmes, A., Rogers, P. J., Wittwer, J., Goralczyk, R. y Mohajeri, M. H. (2014). “Effects of acute treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate on plasma amino acids, mood and emotional functioning in older women”. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(24), pp. 4595-4610. DOI: 10.1007/s00213-014-3609-z

Hogelst, K., Schoevers, R. A. y Aan Het Rot, M. (2015). “The effects of Tryptophan on Everyday Interpersonal Encounters and Social Cognitions in Individual with a Family History of Depression”. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 18(8), pp. 1-8. DOI: 10.1093/ijnp/pyv012

Jusof, F. F., Bakmiwewa, S. M., Weiser, S., Khoon Too, L., Metz, R., Prendergast, C. G., Fraser, S. T., Hunt, N. H. y Ball, H. J. (2017). “Investigation of the Tissue Distribution and Physiological Roles of Indolamine 2,3-Dioxygenase-2”. *International Journal of Tryptophan Research*, 10(9), pp. 1-12. DOI: 10.1177/1178646917735098

Kałużna-Czaplińska, J., Gątarek, P., Chirumbolo, S., Chartrand, M. S., y Bjørklund, G. (2017). "How important is tryptophan in human health?". *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(1), pp. 72-88. DOI: 10.1080/10408398.2017.1357534

Kikuchi, A. M., Tanabe, A., y Iwahori, Y. (2020). "A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning". *Journal of Dietary Supplements*, 18(3), pp. 316-333. DOI: 10.1080/19390211.2020.1746725

Le Floc'h, N., Otten, W. y Merlot, E. (2010). "Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications". *Amino Acids*, 41(5), pp. 1195-1205. DOI: DOI: 10.1007/s00726-010-0752-7

Li, Y., Hu, N., Yang, D., Oxenkrug, G. y Yang, Q. (2017). "Regulating the balance between the kynurenine and serotonin pathways of tryptophan metabolism". *The Federation of European Biochemical Societies Journal*, 284(6), pp. 948-966. DOI: 10.1111/febs.14026

MacKenzie, C. R., Heseler, K., Muller, A., y Daubener, W. (2007). "Role of indoleamine 2,3-dioxygenase in antimicrobial defence and immuno-regulation: tryptophan depletion versus production of toxic kynurenines". *Curr Drug Metab*, 8(3), pp. 237-244. DOI: 10.2174/138920007780362518

Mahan, D. C., Shields, R. G. (1998). "Essential and nonessential amino acid composition of pigs from birth to 145 kilograms of body weight, and comparison to other studies". *Journal Animal Science* 76(2), pp. 513-521. DOI: 10.2527/1998.762513x

Matito Celaya, S. (2015). *Efecto de la ingesta de cereales enriquecidos con triptófano sobre el sueño, melatonina, serotonina, cortisol y estado antioxidante en personas mayores*. Tesis Doctoral. Universidad de Extremadura.

Meyer-Gerspach, A. C., Häfliger, S., Meili, J., Doody, A., Rehfeld, J. F., Drewe, J., Beglinger, C. y Wölnerhanssen, B. (2016). "Effect of L-Tryptophan and L-Leucine on Gut Hormone Secretion, Appetite Feelings and Gastric Emptying Rates in Lean and Non-Diabetic Obese Participants: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial". *Plos One*, 11(11), pp. e0166758. DOI: 10.1371/journal.pone.0166758

Mohajeri, M. H., Wittwer, J., Vargas, K., Hogan, E., Holmes, A., Rogers, P. j., Goralczyk, R. y Gibson, E. L. (2015). "Chronic treatment with a tryptophan-rich protein hydrolysate improves

emotional processing, mental energy levels reaction time in middle-aged women". *British Journal of Nutrition*, 113(2), pp. 350-36. DOI: 10.1017/S0007114514003754

Myint, A. M., Schwarz, M. J. y Müller, N. (2012). "The role of the kynurenine metabolism in major depression". *Journal of neural transmission*, 119(2), pp. 245-251. DOI: 10.1017/S0007114514003754

Nagashima, S., Yamashita, M., Tojo, C., Kondo, M., Morita, T. y Wakamura, T. (2017). "Can tryptophan supplement intake at breakfast enhance melatonin secretion at night?". *Journal of Physiological*, 36(1), pp. 1-20. DOI 10.1186/s40101-017-0135-9

Preston, T., Slater, C., McMillan, D. C., Falconer, J. S., Shenkin, A. y Fearon, K. C. (1998). "Fibrinogen synthesis is elevated in fasting cancer patients with an acute phase response". *The Journal of Nutrition*, 128(8), pp. 1355-1360. DOI: 10.1093/jn/128.8.1355

Richard, D. M., Dawes, M. M., Mathias, C. W., Acheson, A., Kapturczak, N. H. y Dougherty. (2009). "L-tryptophan: Basic Metabolis Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications". *International journal of tryptophan research:IJTR*, 2(1), pp. 45-60. DOI: 10.4137/ijtr.s2129

Roager, H M. y Licht, T. R. (2018). "Microbial tryptophan catabolites in health and disease". *Nature communications*. 9(8), pp. 3294. DOI: 10.1038/s41467-018-05470-4

Shaw K. A., Turner J. y Del Mar, C. (2002) "Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression". *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 57(3), pp. 239-52. DOI: 10.1002/14651858.CD003198

Sidransky, H. (2001). Tryptophan *Biochemical and Health*. Boca Ratón: CRC Press.

Steenbergen, L., Jongkees, B. J., Sellaro, R. y Colzato, L. S. (2016). "Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review". *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 64, pp. 346-358. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.022

Triptomax. (2021). Triptomax. Disponible en: <https://www.triptomax.com/triptomax/> [Consultado 22/04/2017].

Wu, G. (2009). "Amino acids: metabolism, functions and nutrition". *Amino Acids*, 37(1), pp. 1-17. DOI 10.1007/s00726-009-0269-0

