



MISCELÁNEA

ANOTACIONES BÁSICAS SOBRE EL AMINOÁCIDO TRIPTÓFANO.

BASIC ANNOTATIONS ON THE AMINO ACID TRIPTOPHAN.

*Cubero, J., *Rodríguez, A. B., *Narciso, D., *Valero, V., *Paredes, S., **Sánchez, J., *Barriga, C.

*Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura. **Laboratorio de Metabolismo. Hospital Perpetuo Socorro. Badajoz.

Palabras clave: Triptófano, nutrición, metabolismo, sueño.

Key words: Tryptophan, nutrition, metabolism, sleep

RESUMEN

El triptófano es uno de los aminoácidos esenciales, considerado por su estructura química como un LNAA (Large Neutral Amino Acid). Su RDA, según la FAO es de 17 mg/kg/día en lactantes, 12,5 en niños de dos a tres años y 3,2 en los adultos. En la leche materna se encuentra sobre 16 mg/g proteína/litro de leche. Sus niveles circulantes están influenciados por la dieta, especialmente en aquellas con mayor proporción en carbohidratos que en proteínas (RCPP).

A partir de este aminoácido su anabolismo se dirige hacia las indolaminas (serotonina y melatonina) y hacia la vitamina B3. Y su catabolismo hacia el ácido indol acético, la quinurenina y ácido xanturénico.

El L-triptófano es usado como agente hipnótico en humanos, frente a los desordenes del sueño, observando un aumento de la fase No-REM tras su administración, quedando reflejado esta acción en la disminución de la latencia del sueño. La concentración terapéutica con mayor eficiencia entre las aplicadas, es la encontrada entre 2-5 g/día y administrada antes de iniciar el reposo nocturno.

Su importancia en el enriquecimiento de leches infantiles, así como la tiempo y dosis-dependencia en distintos estudios, han sido también contrastados tanto de forma científica como clínica.

ABSTRACT

Tryptophan is one of the essential amino acids, considered to be an LNAA (Large Neutral Amino Acid) by its chemical structure. According to FAO, its RDA is about 17 mg/kg/day in breast-fed babies, 12.5 in children since two until three years old, and 3.2 in adults. There is about 16 mg/g protein/litre of milk in mother's milk. Their circulating levels are influenced by the diet, especially if it is rich in carbohydrates, but containing poor protein (RCP).

Starting from this amino acid, its anabolism is directed to indoleamines (serotonin and melatonin) and to vitamin B3. And the catabolism goes to indole acetic acid, kynurenine and xanthurenic acid.

L-Tryptophan is used as a hypnotic agent in humans, against sleep disorders, and a rise of the non-REM phase was seen after its administration.

This action is reflected on the decrease of sleep latency. The most efficient therapeutic concentration used is between 2-5 g/day, and it was administered just before the start of the night-time rest.

Both its importance in the formula milk enrichment, as well as time and dose-dependence in different studies have also been contrasted in a scientific and clinical way.

CLASIFICACIÓN

Dentro de los 20 aminoácidos existentes, el triptófano se encuadra por sus características nutricionales dentro de los aminoácidos esenciales (Triptófano, Arginina, Leucina, Isoleucina, Valina, Fenilalanina, Metionina, Treonina, Lisina y Histidina) y por su estructura química se engloba como un aminoácido LNAA (Large Neutral Amino Acid; Triptófano, Tirosina, Arginina, Leucina, Isoleucina, Valina, Metionina, Treonina).

RECOMENDACIONES DIARIAS DE ADMINISTRACIÓN (RDA).

Por la FAO (1985) en lactantes, de tres a 6 meses de vida, la RDA es de 17 mg/kg/día. En niños de dos a tres años de vida, la RDA es 12,5 mg/kg/día y en la etapa adulta de 3,2 mg/kg/día. A su vez indicar que en la leche materna la concentración de triptófano se encuentra en torno a 16 mg/g de proteína/litro de leche, analizado por Vialdel B. y cols., (2000) y en torno a 10,31 mg/g de proteína (caseína)/litro de leche, en la población materna de Extremadura, Cubero J. y cols., (2005).

INGESTIÓN, ABSORCIÓN, MECANISMO DE TRANSPORTE Y ENTRADA A TRAVÉS DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.

Tras la entrada en el organismo del triptófano con la alimentación, sus niveles circulantes están influenciados por la dieta, en particular través de macronutrientes como los carbohidratos y las proteínas.

Tanto los aminoácidos libres como los procedentes de la hidrólisis proteica en la cavidad digestiva, son absorbidos mediante cuatro distintos sistemas de transporte activo: uno para cada uno de los de los grupos afines de los aminoácidos: básicos, neutros, y ácidos y otro

que comparten la prolina y la hidroxiprolina. El transporte de aminoácidos es mediante el mismo mecanismo cotransportador de Na⁺ que se ha identificado para la glucosa.

Casi todas las proteínas se absorben al llegar al final del yeyuno, y solo el 1% de las proteínas se encuentra en las heces. La mayoría de las proteínas endógenas de las secreciones intestinales y las células epiteliales descamadas también se digieren y absorben a partir de intestino delgado, Kathleen Mahan L. (1998).

Los niveles del ratio Triptófano / resto de LNNA se mantiene elevados en plasma cuando conjuntamente con niveles elevados de triptófano se ingiere una dieta con mayor proporción de carbohidratos y menor de proteínas (Rica en Carbohidratos y Pobre en Proteínas; CRPP), ya que aumenta los niveles de insulina en sangre, favoreciendo la entrada en las células de los LNNA provenientes del catabolismo proteico. Con ello lo que conseguimos es tener menos LNNA en plasma, en particular tirosina, que compita con el aa triptófano en el momento de la entrada en el cerebro, a través de la barrera hematoencefálica. Una vez dentro de las células cerebrales, el triptófano es utilizado en la síntesis de serotonina, neurotransmisor con implicación sobre el sueño, a través de los *núcleos del rafe* del cerebro. El intrincado mecanismo del paso de triptófano a serotonina queda recogido en tres publicaciones de la prestigiosa revista: *American Journal of Clinical Nutrition*, cuyos autores son: Millward J. 2000, Markus R. 2002, Wuthman R. 2003.

METABOLISMO

El aminoácido esencial triptófano sigue 2 vías anabólicas:

1. La de las aminas biógenas como es la serotonina (5-HT) siendo en las células argentafines y enterocromafines del tubo intestinal el lugar de mayor síntesis, para posteriormente ser transportada dentro de las plaquetas por la sangre. La glándula pineal, además de la 5-HT, sintetiza la hormona melatonina siendo las enzimas limitantes: la N-acetil transferasa (NAT) dependiente su actividad de la oscuridad y la Hidroxindol-O-metil transferasa (HIOMT). La hormona melatonina se excreta en orina en forma de 6-sulfatoximelatonina.
2. La segunda vía anabólica del metabolismo del triptófano, se desarrolla a partir de la quinurenina, hacia la formación de ácido nicotínico, Vitamina B3. Por ello Hudson G. (2005), recomienda la administración conjunta de vitamina B6 cuando la administración de triptófano es elevada, ya que la biosíntesis de B3 es dependiente de la vitamina B6.

El catabolismo de dicho aminoácido se dirige a la formación de quinurenina, mediante las enzimas: Triptófano dioxigenasa (TDO), Indoldioxigenasa (IDO), actuando por último una Formilasa, de ahí se pasaría a la formación de ácido xanturénico.

Respecto al tiempo de metabolismo del triptófano en humanos, conjuntamente Huether G., Hajak G. y Poeggeler B. en 1992, tres expertos mundiales en triptófano indican que la mayoría de los metabolitos del triptófano (quinurenina, ácido indol-acético y ácido indol-láctico) tras la infusión oral de 5 g de triptófano en humanos, alcanza sus máximos niveles 3 horas p.i., manteniéndose elevados dichos metabolitos durante 8 horas en plasma. Otros dos metabolitos inmediatos son: 5 hydroxi-triptófano y N-acetil-triptófano, los cuales aumentan rápidamente y masivamente después de la infusión de 5 g de triptófano, disminuyen sus niveles 2 horas después de la administración.

Otra investigación desarrollada por Hrboticky N. y cols., (1989), ha puesto de manifiesto que, tras la administración de 3 g de triptófano en mujeres, se produce un aumento en

plasma del mismo 1 hora después de su ingestión y que dicho aumento se mantiene hasta 3 hora más tarde. Así, a las 3 horas de ser ingerido el triptófano, se produce un aumento de los niveles de quinurenina en plasma, y 1 hora después de este aumento en plasma se produce el aumento de quinurenina en orina. Por lo tanto desde la ingestión de triptófano hasta su excreción como quinurenina transcurren unas 4 horas.

APLICACIÓN COMO HIPNÓTICO

El uso del triptófano como agente hipnótico, ya que es precursor de aminas biógenas, se remonta a la década de los años 70:

- Wyatt R.J. y cols., en 1970, encuentra evidencias en las cuales el L-triptófano administrado durante la noche, produce un aumento de sueño en particular en la fase non-REM, tanto en los individuos sanos como en pacientes con insomnio.
- En la década de los 80: Spinweber C. (1986), indicaba que en hombres, la administración de 3 g de L-triptófano a lo largo de 6 noches produjo a partir de la 4ª noche, un descenso de la latencia de sueño. Demish K. en 1987 recomendaba su uso con 2 g diarios, durante 4 semanas para el tratamiento crónico del insomnio severo.
- Ya en la década de los 90, Hajak G. (1991), administrando a las 09:00 horas o las 23:00 horas i.v. triptófano en un rango de 1-5 g, observó un aumento significativo de melatonina en sangre una hora más tarde de su administración con las concentraciones de 3 y 5 g, reflejándose en un significativa acción sobre el sueño, al encarrilar el núcleo supraquiasmático los ritmos circadianos.
- El estudio y uso en la alimentación del triptófano en las etapas iniciales de la vida se centró en la década de los 90, iniciándose con el estudio de Steinberg A. y cols., (1992) indicando la variación y deficiencia en triptófano en las fórmulas infantiles en el mercado, en comparación con la leche materna y su implicación sobre el beneficio en el sueño. Resaltar los trabajos llevados a cabo por Heine W.E. (1999), sobre la importancia del enriquecimiento de leches infantiles con la proteína láctea, alfa-lacto albúmina rica en triptófano. A su vez Moreno-Madrid F. y cols., en 1999, valoró fehacientemente el uso del triptófano 20 mg/kg de peso, administrado de forma oral en niños de entre 1,5-11 años, a través de su síntesis a melatonina en la pineal y el metabolismo hacia quinurenina, sugiriendo los resultados que el triptófano estimula la producción de melatonina 3 horas después, siempre que se administre a los niños por la noche, a las 21:00 horas.
- Por último indicar que la administración de triptófano durante un tiempo prolongado no es muy corriente en la literatura científica. Señalar los trabajos del ya mencionado Demish K. que en 1987, administró 2 g. de triptófano durante 4 semanas a pacientes con insomnio crónico. Trabajos en los que se hace referencia al tiempo dependencia, señalar el llevado a cabo por Lapague O. y cols., en el 2003, este investigador observa en plasma que tras la administración oral de triptófano a peces, se observa dicho tiempo dependencia en el séptimo día de administración y el mantenimiento de valores elevados en plasma a lo largo de 28 días. La acción hipnótica del triptófano durante 7 días ha sido estudiada en la Tórtola collariza, una especie diurna, monofásica y bioencefálica como los humanos, por nuestro grupo de investigación. Los resultados obtenidos nos han indicado que a los animales que se les administró de forma oral cápsulas de 125 mg o 300 mg de L-triptófano/kg b.w., durante 7 días, manifestaban una disminución en la actividad nocturna (J. Cubero y cols., 2006). Finalmente señalar los trabajos llevados a cabo por Huether G. Hajak G. y Poeggeler

B. que en 1992, cercioraron que aparece una dosis dependencia en plasma tanto del triptófano como de la melatonina tras una infusión con L-triptófano.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido realizado gracias a la colaboración de los Laboratorios Ordesa S.L.. A su vez los autores quieren agradecer a Elena Circujano, técnico de nuestro laboratorio, el apoyo prestado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cubero J., Esteban S., Sánchez J., Rodríguez A.B., Barriga C. Ion-exchange HPLC assay of tryptophan in breast milk of mother with three months breast-feeding. *Biogenic Amines*. 2005. 19; 171-175.
2. Cubero J., Narciso D., Valero V., Rivero M., Rodríguez A., Barriga C. The oral administration of tryptophan improves the nocturnal rest in young animals. Correlations with melatonin. *Neuroendocrinology Letters*. 2006. In press.
3. Demish K., Bauer J., Georgi K. Treatment of severe chornic insomnia with L-tryptophan and varying sleeping times. *Pharmacopsychiatry*.1987 20(6):245-8.
4. FAO/WHO/UNU. Energy and protein requeriment. 1985.
5. Hajak G., Huether G., Blanke J., Blomer M., Freyer C., Poeggeler, A., Reimer, A. The Influence of Intravenous L-tryptophan on Plasma Melatonin and Sleep in Men. *Pharmacopsychiatry*. 1990. 24; 17-20.
6. Heine WE. The significance of tryptophan in infant nutrition. *Advances Experiemtal Medical Biological*. 1999. 467: 705-10.
7. Hudson, G., Hudson S., Hecht T., Mackenzih T. Protein source tryptophan versus pharmaceutical grade tryptophan an efficacious treatment for chronic insomnia. *Nutricional Neurosciences*. 2005. 8:121-127.
8. Huether G., Hajak G., Reimer, B., Poeeggler, M. Blomer, M., Rodenbeck, A., Ruther E. The metabolic faste of infused L-tryptophan in men: possible clinical implications of the accumulation of circulating tryptophan and tryptophan metabolites. *Psychopharmacology*. 1992. 109: 422-432.
9. Hrboticky, N., Lawrence, A., Harvey A. Mestrual cycle effects on the metabolism of tryptophan loads. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989. 50:46-52.
10. Kathleen Mahan, L. y Escott-Stump, S. *Nutrición y dietoterapia de Krause*. 1998.
11. Lepage, O., Molina Vilchez, I., Pottinger, T.G., Winberg, S. *Journal of Experimental Biology*. Time-course of the effect of dietary L-tryptophan on plasma cortisol levels in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*. 2003. 206: 3589-3599.
12. Markus, R., Olivier, B., HF de Haan E. Whey protein rich in a-lactoalbumina increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the large neutral amino acids and

improves cognitive performance in stress-vulnerable subject. American Journal Clinical Nutrition. 2002. 75:1051-6.

13. Millward, J., Fereday, A., Gibson N., Pacy, J. Human adult amino acid requirements: 1-13 C leucine balance evaluation of the efficiency of utilization and apparent requirements for wheat protein and lysine compared with those for milk protein in healthy adults. American Journal of Clinical Nutrition. 2000. 72: 112-21.
14. Moller, S.E. Pharmacokinetics of Tryptophan, Renal Handling of Kynurenine and the Effect of Nicotinamide in its Appearance in Plasma and Urine Following L-Tryptophan Loading of Healthy Subjects. European Journal of Clinical Pharmacology. 1981. 21:137-142.
15. Moreno-Madrid, F., Muñoz-Hoyos, A., Sánchez-Forte, F., Molina-Carballo, A., Escames., G., Carbona-Lopez, E., Acuña-Catroviejo, D. Valoración de un test de función pineal con L-triptófano en niños. Investigación Clínica. 1999. 2:297-303.
16. Spinweber CL. L-tryptophan administered to chronic sleep-onset insomniacs: late-appearing reduction of sleep latency. Psychopharmacology. 1986. 90:151-5.
17. Steinberg, A., O'donnell, C., Hatch, F., Picciano M., Birch, L. Tryptophan intake influences infant sleep latency. American Institute of Nutrition. 1992. 122:1781-1791.
18. Viadel, B., Alegria, R., Farre, R., Abellan P., Romero, F. Amino acid of milk-based infant formulas. International Journal Food Science Nutrition. 2000. 51:367-372.
19. Wurtman, R., Wurtman, J., Regan M., McDermont J., Tsay H., Breu J. Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. American Journal Clinical Nutrition . 2003. 77.128-32.
20. Wyatt R., Kupfer D., Sjoerdsma A., Engelman K., Fram D., Snayder F. Effects of L-tryptophan (A natural sedative) on human sleep. The Lancet. 1970. 296:842-846.

ISSN 1695-6141

© [COPYRIGHT](#) Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia