



Griffonia simplicifolia (5-HTP)

[Home](#)[Formación](#)[Conocimientos](#)[Tema](#)[Contacto](#)

II. Introducción

La Griffonia simplicifolia es un arbusto trepador leñoso que mide unos tres metros de altura y se encuentra principalmente en países de África Occidental, sobre todo en Ghana, Togo y Costa de Marfil. Tradicionalmente se cree que sus semillas son afrodisíacas, antibióticas y antidiarreicas, y sus hojas se utilizaban para sanar heridas. Los conocimientos actuales revelan que las semillas son ricas en 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por naturaleza. El 5-HTP llega rápidamente al cerebro, donde se transforma en serotonina, para finalmente convertirse en melatonina. La serotonina es un neurotransmisor importante y la clave de varias funciones cerebrales. La melatonina es la hormona del sueño, por lo que a la Griffonia se la conoce popularmente como la hierba del sueño.

La escasez de serotonina puede causar depresión (estacional), así como insomnio y pesadillas en los niños, inquietud, pánico, conducta obsesiva y glotonería (incontrolada), hasta llegar a la obesidad. Hay varios medicamentos convencionales que sirven para aumentar la cantidad de serotonina disponible en el cerebro, ya sea intensificando el uso de la serotonina disponible (inhibidores de la recaptación de serotonina, ISRS) o inhibiendo su descomposición (inhibidores de la MAO).

La Griffonia interviene en el funcionamiento del cerebro y de los nervios. El 5-HTP, como precursor directo de la serotonina, se utiliza exclusivamente para sintetizar esta, a diferencia del triptófano. Además, es absorbido de modo eficiente en el cerebro y no se convierte en kinurenina ni en vitamina B3. Todo ello sin apenas efectos secundarios, al contrario que con muchos de los fármacos habituales mencionados. Por eso, el extracto de semillas de

Griffonia se utiliza para tratar la depresión, los cambios de humor, el insomnio, los trastornos alimentarios, la fibromialgia y el dolor de cabeza crónico, entre otras afecciones.

III. Mecanismo de acción / función

Producción de serotonina en el cerebro

La serotonina (5-hidroxitriptamina), la melatonina, la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina son los neurotransmisores más importantes de los llamados «monoaminas». Estos neurotransmisores se llaman «monoaminas» porque el cuerpo puede producirlos a partir de un solo aminoácido. Para la serotonina y la melatonina, ese aminoácido es el L-triptófano, y para la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina es la L-fenilalanina (o L-tirosina). Quizá porque fuera del sistema nervioso central existen otras células que también producen serotonina (por ejemplo, en el intestino y en la piel), es conveniente que la serotonina no pueda atravesar la barrera hematoencefálica. Así se evita la contaminación cruzada y que la serotonina hormonal del intestino, por ejemplo, influya en los niveles de serotonina cerebrales. Por tanto, toda la serotonina que el cerebro utiliza tiene que ser producida en su sitio a partir de sustancias que atraviesen la barrera hematoencefálica fácilmente. La síntesis de serotonina en el cerebro depende entonces totalmente del suministro de 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y de triptófano (precursores de la serotonina) por vía sanguínea [1].

En el cerebro, la serotonina se produce principalmente en determinadas neuronas, llamadas núcleos del rafe. Estos influyen en funciones cerebrales relacionadas con la atención, la emoción y la motivación [2]. Los axones de esos núcleos del rafe se ramifican hacia otros centros cerebrales, como la amígdala (procesos emocionales) y el «nucleus accumbens» (motivación de ciertas conductas). Cuando estas neuronas llamadas «serotonérgicas» se activan, segregan serotonina en esas regiones cerebrales. La serotonina crea entonces un puente sobre el corto espacio que hay entre los dos extremos de las neuronas (la hendidura sináptica) y se une a neuronas especializadas.

La unión de la serotonina con el receptor induce una serie de

sucesos en la parte que la recibe. Así son enviadas mediante los llamados «segundos sistemas de mensajeros» diversas propiedades de las células, como su actividad eléctrica o la expresión de determinados genes. A través de esos procesos, la serotonina puede influir en los estados de ánimo, en la conducta y en patrones de pensamiento. Con el paso del tiempo, la serotonina es reabsorbida en la célula nerviosa de la que procedía la señal, por lo tanto, el efecto de la serotonina es solo temporal. Los antidepresivos modernos (inhibidores de la recaptación de serotonina [ISRS], como el Prozac) prolongan la duración de la serotonina en la hendidura sináptica, haciendo que la señal se extinga más lentamente.

La producción eficiente de serotonina a partir del 5-HTP es igualmente importante para la producción de la melatonina (hormona del sueño) en la hipófisis (glándula pineal). La melatonina es un producto metilado que resulta de la serotonina a partir de donantes de metilo (folato, B6, B12 y SAME) y la oscuridad [3, 4]. La melatonina también es conocida como la hormona del sueño y cumple una función fundamental en el biorritmo.

Regulador autoinmune

La serotonina cumple una función no solo en el SNC, sino también en la periferia, además de en el resto del cuerpo. La serotonina periférica interviene en la regulación de la vasoconstricción, el ritmo cardíaco, el tono vascular, la motilidad intestinal, el crecimiento celular en el hígado, los huesos y las arterias pulmonares, además del desarrollo del corazón, el cerebro y las glándulas mamarias [5]. Por otro lado, a la serotonina se le atribuyen varias funciones de regulación inmunitaria.

Las fuentes de serotonina periférica son el plasma, los monocitos/macrófagos, los linfocitos, las células musculares lisas vasculares, los adipocitos y los mastocitos (aunque durante mucho tiempo se pensó que los mastocitos humanos no contenían serotonina) [5].

En resumen, los estudios (tanto en ratones como en humanos) indican que la serotonina genera efectos moduladores sobre la liberación de citoquinas de los monocitos y macrófagos. Existen pruebas especialmente convincentes de que la serotonina inhibe la liberación de FTN-a que generan los monocitos humanos.

Asimismo, hay estudios en los que se ha observado que la serotonina suprime la liberación de citoquina proinflamatoria IL-1 β [5].

Además, la serotonina suprime la expresión génica del linfocito T cooperador 2 (Th2) en el asma alérgica. Este proceso solo se ha observado en un modelo de ratón por el momento [6].

Un estudio ha revelado que el tratamiento con ISRS aumenta el número de células B circulantes. Estos resultados demuestran que la serotonina influye en la respuesta inmunitaria adaptativa. El objetivo del estudio era determinar qué efecto genera en subgrupos de linfocitos un tratamiento con ISRS de 52 semanas de duración. Entre los participantes había 31 pacientes y 22 voluntarios sanos. Después del tratamiento, los pacientes presentaron un aumento en el número de células NK y células B, en comparación con los voluntarios sanos [7, 8].

Coagulación

La gran mayoría de la serotonina periférica total se almacena en las plaquetas. Las plaquetas absorben fácilmente la serotonina plasmática liberada por células intestinales específicas. La serotonina se libera después al activarse las plaquetas en el proceso de coagulación tras una inflamación aguda [5].

Transmisión neuronal en el acto reflejo de la tos, entre otros

En investigaciones con ocho voluntarios humanos se ha llegado a la conclusión de que la serotonina, convertida a partir del precursor 5-HTP, genera un efecto inhibitor sobre el acto reflejo humano de la tos [9].

IV. Producción/suministro/fuentes de triptófano

Las semillas de Griffonia simplicifolia son ricas en 5-HTP por naturaleza. No existen otros alimentos que sean fuente de 5-HTP. El aminoácido triptófano es el precursor para producir 5-HTP y, posteriormente, serotonina en el organismo. A continuación, en la tabla 1, se indican los alimentos ricos en triptófano.

Fuentes de triptófano en la alimentación

Tabla 1: fuentes alimenticias de triptófano [10, 11]

Fuente alimenticia de triptófano	(mg/100g)
Espirulina	1035
Pipas de calabaza	600
Pechuga de pollo	404
Carne de vacuno	374
Salmón	335
Pavo	324

V. Metabolismo

Las enzimas y sus cofactores necesarios

La conversión depende de una serie de enzimas clave y sus cofactores. El triptófano se convierte en 5-HTP por acción de la enzima triptófano hidroxilasa, del cofactor tetrahidrobiopterina (BH₄) y de los cofactores necesarios folato, hierro y vitamina B3 [12]. Posteriormente, el 5-HTP se transforma en serotonina mediante la enzima 5-hidroxitriptófano descarboxilasa (también denominada L-aminoácido aromático descarboxilasa, o AAAD), para lo que hacen falta los cofactores magnesio, vitamina B6, zinc y vitamina C [13].

La serotonina, tras cumplir su función, puede ser descompuesta en metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5HIAA) por acción de la enzima monoaminoxidasa (MAO). El 5HIAA se excreta mediante la orina, por eso se utiliza como marcador de la síntesis (periférica) de serotonina [14].

La serotonina se convierte en acetilserotonina (normelatonina) por medio de la enzima aralquilamina N-acetiltransferasa (AANAT, también llamada serotonina acetilasa). Para ello hacen falta el sustrato serotonina y el cofactor acetil-CoA. La enzima AANAT es la

que determina la velocidad en la producción de melatonina a partir de serotonina.

Después, la acetilserotonina O-metiltransferasa convierte la acetilserotonina en melatonina, para ello se utiliza S-adenosil metionina (SAME). El folato y las vitaminas B6 y B12 son componentes importantes del metabolismo de SAME.

Metabolismo del triptófano

La escasez de serotonina va estrechamente ligada a una difícil absorción y conversión del L-triptófano, el precursor del 5-HTP. El transporte de triptófano a través de la barrera hematoencefálica es un proceso difícil. Requiere una molécula de transporte que comparte el triptófano con otros cinco aminoácidos (tirosina, fenilalanina, valina, leucina e isoleucina). Como resultado, los triptófanos suelen fracasar en su transporte al cerebro [16]. Ingerir alimentos ricos en proteínas complica aún más el transporte al aumentar también la ingesta de los cinco aminoácidos competidores. Además, también se crea una competencia en el intestino por la absorción, por lo que se transporta menos a través de la barrera hematoencefálica y se absorbe en el intestino.

Hacer ejercicio alivia esta competencia al aumentar la absorción de aminoácidos de cadena ramificada como la valina, la leucina y la isoleucina en los músculos, aumentando así la disponibilidad de triptófano para el cerebro [17].

Es posible mejorar el suministro de triptófano al cerebro ingiriendo alimentos ricos en carbohidratos. En el proceso, se produce una gran cantidad de insulina que elimina la mayoría de los cinco aminoácidos competidores del torrente sanguíneo [18]. El triptófano dispone entonces del mecanismo de transporte para sí mismo, permitiendo que más triptófano penetre en el cerebro. Esta estrategia la aplica el cuerpo instintivamente y es conocida en muchas personas que comen grandes cantidades de carbohidratos cuando se sienten inquietas, estresadas o deprimidas [19].

Sin embargo, los altos niveles de insulina también tienen un inconveniente: los azúcares, ácidos grasos y aminoácidos que han eliminado de la sangre se convierten en grasa corporal en los tejidos del cuerpo, lo que puede provocar obesidad. Esta situación puede evitarse utilizando el 5-HTP, que no tiene que competir con

otros aminoácidos para su absorción.

Para que el triptófano se convierta en serotonina, primero debe convertirse en 5-HTP. Hay muchos factores que pueden interferir con esta conversión, causando una deficiencia de serotonina. Algunos ejemplos son el estrés, la resistencia a la insulina, un déficit de vitamina B6, los altos niveles de cortisol, la insuficiencia de magnesio [20] e incluso el uso de altas dosis de L-triptófano (más de 2000 mg). Estos factores parecen inhibir la enzima triptófano hidroxilasa, que estimula la conversión del triptófano en 5-HTP.

Vía metabólica de la quinurenina

Sobre todo el estrés, estimula la conversión del triptófano en quinurenina y, en última instancia, en niacina, una forma de la vitamina B3. Esto significa que el triptófano ya no se puede utilizar para la producción de serotonina. La vía metabólica de la quinurenina también se denomina vía IDO, por la indoleamina-2,3-dioxigenasa, la primera enzima de la secuencia.

Los niveles séricos elevados de quinurenina inhiben el transporte de triptófano al cerebro, reduciendo aún más los niveles de serotonina. La quinurenina se convierte entonces en vitamina B3 y ácido picolínico. El aparente exceso se excreta como ácido xanturénico a través de la orina [21].

Resumen

Utilice el 5-HTP en lugar del triptófano. En total, sólo un 1 % del triptófano alimentario se convierte en serotonina [21]. El 5-HTP evita el paso limitador en la formación de serotonina y se utiliza únicamente para la producción de serotonina. Además, el 5-HTP se absorbe bien: tras su ingesta, aproximadamente el 70 % llega al torrente sanguíneo. La absorción del 5-HTP desde el intestino no se inhibe por otros aminoácidos. Por lo tanto, no es necesario tomar el 5-HTP independiente de la comida, como es el caso del triptófano. Tampoco necesita una molécula de transporte para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que significa que no puede competir con otros aminoácidos. El 5-HTP no parece tener problemas para llegar al cerebro, donde se convierte rápidamente en serotonina y, a su vez, en melatonina [10, 21, 22]. Por lo tanto, las fuentes naturales con un porcentaje estandarizado de 5-HTP son una opción

terapéutica eficaz.

VI. Necesidades/carencias

Dado que las necesidades y los déficits del 5-HTP no pueden considerarse por separado de las necesidades y los déficits de la sustancia precursora del triptófano y la serotonina, se analizan estas tres sustancias en conjunto.

Factores de riesgo de una deficiencia

Presencia de cofactores

En el cerebro, el triptófano se metaboliza en 5-HTP mediante la enzima limitante, la triptófano hidroxilasa 2 (TPH2), que utiliza la tetrahidrobiopterina (BH4) y el hierro como cofactores. La producción de BH4 depende del folato y del ciclo de metilación. Una correcta absorción y conversión del triptófano también depende de varios factores como la competencia con otros aminoácidos, hacer suficiente ejercicio, suficiente folato y vitamina B3, un ciclo de homocisteína que funcione correctamente, suficiente hierro, suficiente vitamina D y EPA-DHA [15]. El 5-HTP evita el paso de la TPH2 que limita la velocidad.

La conversión enzimática del 5-HTP en serotonina requiere otros cofactores, como el magnesio, el zinc, la vitamina C y la vitamina B6 (P5P).

La falta de luz natural

La reducción de la exposición a la luz diurna de amplio espectro con suficiente luminancia (expresada en lux), así como la alteración del reloj biológico, son causas directas del trastorno afectivo estacional (TAE/depresión invernal). La luz diurna con suficiente luminosidad aumenta los niveles de serotonina. Este mecanismo se produce mediante la absorción de la luz solar a través de la retina, que se transmite a los núcleos del rafe en el sistema nervioso central. Este mecanismo es imitado por ejemplo por la fototerapia para aliviar los síntomas de la depresión invernal [23, 24].

En general, la exposición a la luz solar directa ha disminuido en el último siglo, en parte debido a la iluminación artificial. Además, la

exposición continua a la luz artificial en la sociedad contemporánea es en parte responsable de las disfunciones circadianas generalizadas.

Por ejemplo, los trabajadores por turnos presentan graves alteraciones circadianas a largo plazo y tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades metabólicas crónicas, como el síndrome metabólico y la diabetes mellitus de tipo 2 [25]. Además, surgen problemas neurológicos, psicológicos y mentales, como problemas de sueño, depresión y trastornos de ansiedad. Muchos de los aspectos del ritmo circadiano pueden ser modulados por la serotonina [25].

En cuanto a los ejemplos empíricos de los efectos estacionales en los trastornos del estado de ánimo, Oyane y los investigadores examinaron a más de diez mil hombres y mujeres en una misma provincia de Noruega. Los investigadores confirmaron la presencia de efectos estacionales en los participantes con trastornos del estado de ánimo, caracterizados por un modesto aumento de los síntomas depresivos durante el periodo entre noviembre y marzo [26]. Estos resultados han sido confirmados varias veces en otros países por diferentes grupos de investigación e indican que una proporción significativa de individuos con trastornos del estado de ánimo preexistentes puede experimentar síntomas depresivos más graves durante los meses de invierno.[27, 28].

La luz natural también influye en la forma en que la serotonina se une al sitio del receptor de serotonina 1A. Cuanto más bajos sean los niveles de intensidad de la luz, más bajos serán los niveles de unión en el sistema límbico. Los transportadores de serotonina también varían en su potencial de unión bajo la influencia de la luz solar [29].

Piel y luz

La serotonina también resulta estar presente en el tejido de la piel humana. Por ejemplo, la triptófano hidroxilasa, la enzima inicial de la síntesis de serotonina, se encuentra en la piel. Además, se han encontrado serotonina y transportadores de serotonina en los queratinocitos humanos, el tipo celular predominante (90 %) en la epidermis. Los investigadores sugieren que el sistema serotoninérgico cutáneo puede ser el remanente evolutivo de un sistema serotoninérgico ancestral que operaba principalmente en la periferia [30].

El papel de la piel en la biorregulación de la serotonina está respaldado por una investigación de Gambichler. Estos investigadores estudiaron los efectos de la exposición a la luz en cuarenta y dos sujetos durante un periodo de tres semanas. La investigación utilizó once sujetos de control. Todos los sujetos llevaban gafas opacas para que la luz no pudiera transmitirse a través de la retina por el nervio ocular. Los sujetos expuestos a la luz mostraron mayores niveles de serotonina en el sérum que los sujetos de control, lo que, según los autores, podría explicarse por la "vía cutánea" [31].

La caza del triptófano

La neuroinflamación desencadenada por la quinurenina puede desempeñar un papel clave en la depresión y la ansiedad. La producción (excesiva) de quinurenina indica una alteración del metabolismo del triptófano causada por la inflamación subclínica, la resistencia a la insulina y el estrés a largo plazo [32, 33].

Las citoquinas proinflamatorias activan la enzima IDO (cerebro, sangre, bazo, riñones y pulmones). El estrés hormonal activa la enzima TDO, relacionada con la IDO y especialmente activa en el hígado. A continuación, el metabolismo del triptófano se desplaza de la vía "normal" del metoxiindol a la vía de la quinurenina; esto se denomina derivación del triptófano. Esto desvía el triptófano del transporte al sistema nervioso central y hay menos triptófano disponible para la producción de serotonina. Un déficit de serotonina, debido a la sobreestimulación del receptor NMDA y a la acumulación de glutamato, puede dar lugar a trastornos de ansiedad, depresión y neurodegeneración [34].

Debido a la derivación de triptófano y a la consiguiente escasez de serotonina en sí, por un lado puede aumentar la sensibilidad a la ansiedad, y por otro lado esto puede llevar a una disminución de la síntesis de melatonina, cuya sustancia precursora es la serotonina. De esta manera, puede aumentar aún más la sensación de angustia. De hecho, la melatonina en sí misma también tiene un efecto ansiolítico [35, 36].

Insuficiente vitamina B3 a través de la alimentación

El triptófano desempeña un papel como sustrato para la síntesis de las coenzimas nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y NAD

fosfato (NADP). Ambas son cruciales para la producción de ATP en las mitocondrias. Las coenzimas se producen a través de la vía metabólica de la cinurenina. Este es un mecanismo que interviene cuando la dieta no proporciona suficiente B3 [37].

Por otro lado, la formación de NAD también se inhibe si, como resultado de la derivación del triptófano, aumenta la sustancia ácido quinolínico. Aumenta la estimulación del glutamato excitatorio y la formación de radicales libres. Esto incita a la muerte de las células neuronales (apoptosis) en el cerebro. A su vez, esto acaba dañando los receptores de serotonina, las enzimas y las proteínas de membrana, como los canales iónicos [38].

Factores genéticos

La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor crucial para la enzima triptófano hidroxilasa, que convierte el triptófano en 5-HTP. A su vez, la disponibilidad de BH4 depende del buen funcionamiento del ciclo de metilación. El BH4 que ha cumplido su función, el BH2, utiliza el folato activo para ser convertido de nuevo en BH4. Así, el folato activo (5-MTHF) aumenta y recicla los valores de BH4. Por lo tanto, los genes MTHFR tienen una gran influencia en el desarrollo de la depresión. El polimorfismo de la MTHFR (variaciones en el código genético) se ha asociado a trastornos psiquiátricos como la depresión [39, 40].

Vida sedentaria

El triptófano procedente de los alimentos debe ser transportado primero a través de la barrera hematoencefálica. Este transporte compite fuertemente con los aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina), por lo que el triptófano no siempre atraviesa eficazmente la barrera hematoencefálica. El ejercicio puede inhibir esta absorción competitiva. El principio subyacente es que el ejercicio aumenta la absorción de aminoácidos de cadena ramificada en los músculos, aumentando así la disponibilidad de triptófano para el cerebro [41].

Se calcula que el consumo medio diario de energía de los cazadores-recolectores era de unas 3.000 kcal, lo que demuestra que se movían mucho. Las encuestas realizadas en los Países Bajos y en EE.UU. muestran que menos de la mitad de los adultos cumplen con la cantidad de actividad física recomendada [42, 43]. En los

EE.UU. se considera al 37,6 % como "completamente inactivo". Sin embargo, la actividad física tiene beneficios evidentes para la prevención y el tratamiento de las enfermedades crónicas. En la población general, la actividad física se correlaciona con un menor riesgo de depresión y el comportamiento sedentario con un riesgo mayor. La actividad física parece reducir los síntomas depresivos y lo hace de forma dependiente de la dosis [43].

Trastornos gastrointestinales funcionales

Los trastornos depresivos se dan en el 30 % de las personas con trastornos gastrointestinales funcionales como el SII [44]. La serotonina desempeña un papel importante en el intestino y está en la base del eje cerebro-intestino. La mayor cantidad de serotonina es producida en los intestinos por las llamadas células enterocromafines de la pared intestinal. Además, el microbioma desempeña un papel importante en la producción de neurotransmisores como la serotonina. A pesar de que la serotonina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, se ha demostrado una relación significativa entre el intestino, la serotonina y psicopatologías como la depresión [45]. El mecanismo de funcionamiento todavía se está investigando.

Síntomas de una deficiencia

Una deficiencia de la sustancia precursora 5-HTP se manifiesta en una deficiencia de los neurotransmisores serotonina y melatonina. La serotonina es importante para regular la agresión, el estado de ánimo, el comportamiento alimentario, el sueño, la temperatura, la actividad sexual y la función motora. La melatonina, la hormona del sueño, además de regular el comportamiento, es un importante antioxidante, regula las funciones mitocondriales e inhibe los procesos inflamatorios. Las deficiencias conducen a problemas de comportamiento y psicológicos como la depresión, los trastornos de ansiedad, el TDAH y el TEPT, y a problemas de sueño como el insomnio [46, 47].

VII. Suplementación

Cuando la producción propia es insuficiente, la suplementación puede ofrecer una solución (temporal). La semilla de Griffonia es una de las fuentes más ricas en 5-HTP. El efecto terapéutico deseado se consigue más fácilmente si se estandariza el porcentaje de extracto de planta de Griffonia 5-HTP. Una estandarización común es el 15 % de 5-HTP.

VIII. Aplicaciones

Depresión

Gran parte de las investigaciones relacionadas con el 5-HTP tienen que ver con su aplicación en la depresión [20]. Los estudios realizados en pacientes con depresión (tanto unipolar como bipolar), muestran que en dos a cuatro semanas hay una clara mejoría clínica de los síntomas a dosis de tres veces al día de 50-300 mg. Los antidepresivos habituales más utilizados actúan aumentando la disponibilidad de serotonina en la transmisión del impulso entre las células nerviosas en la hendidura sináptica. El 5-HTP parece tener una eficacia similar a la de los antidepresivos habituales [48]. Sin embargo, el 5-HTP no tiene los efectos secundarios que suelen tener los antidepresivos habituales [20].

Parkinson

El objetivo del estudio cruzado aleatorio, doble ciego y controlado con placebo que se describe a continuación fue comparar los efectos del 5-HTP con los del placebo sobre la apatía y los síntomas depresivos en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Veinticinco pacientes recibieron placebo o 50 mg de 5-HTP al día durante cuatro semanas. Se utilizaron múltiples cuestionarios de investigación sobre la depresión estandarizados y respaldados científicamente para evaluar la eficacia. El análisis de mediciones repetidas reveló una mejora significativa de los síntomas depresivos durante el tratamiento con 50 mg de 5-HTP en comparación con el placebo [49].

Trastorno afectivo estacional (TAE)

La enzima triptófano hidroxilasa 2 (TPH2) es responsable de la conversión del triptófano en 5-HTP. La luz solar y la vitamina D estimulan la transcripción del gen que codifica la TPH2 [50, 51]. La

enzima TPH2 es la enzima que establece la tasa de conversión del triptófano en serotonina [52]. Una escasa actividad de la TPH2 y, por tanto, una escasez de los productos 5-HTP y serotonina durante los meses de invierno puede provocar síntomas depresivos. La suplementación con 5-HTP puede ser una estrategia terapéutica eficaz para tratar los síntomas depresivos estacionales [53].

Trastornos de ansiedad y ataques de pánico

En comparación con las investigaciones sobre el papel de la deficiencia de serotonina en la depresión, la relación entre el 5-HTP y la serotonina, y la ansiedad y los ataques de pánico ha recibido menos atención. Sin embargo, hay buenas razones para investigarlo [54]. Las investigaciones muestran que el 5-HTP puede reducir la intensidad de los ataques de pánico, y que las mujeres se benefician más del 5-HTP que los hombres [54, 55].

Sueño

La melatonina, que se produce a partir de la serotonina bajo la influencia de la oscuridad, es un importante regulador del ciclo sueño-vigilia. Varios estudios han demostrado que el 5-HTP favorece el sueño al aumentar la síntesis de serotonina y, en consecuencia, de melatonina [56]. De ahí el nombre de la medicina popular neerlandesa para el 5-HTP: hierba del gorro de dormir. La melatonina es serotonina metilada y el 5-HTP estimula la producción en la glándula pineal si los cofactores SAMe, folato, B6 y B12 están presentes.

Disminución de las pesadillas en niños

La administración de 5-HTP parece tener efectos beneficiosos sobre la ansiedad del sueño en los niños. Así lo ha demostrado un estudio español realizado en un grupo de niños con ansiedad por el sueño. En la investigación participaron 45 niños. Previamente, fueron examinados clínicamente en el centro del sueño de la Universidad de Roma [57].

Tras la primera visita, se administró 5-HTP (2 mg/kg de peso corporal al día) antes de acostarse a 31 pacientes seleccionados al azar durante 20 días consecutivos. Tras un mes de tratamiento, 29/31 (93,5 %) de los pacientes mostraron una respuesta positiva. En el grupo de control sin tratamiento, las pesadillas

desaparecieron al cabo de un mes solo en cuatro niños (28,6 %), mientras que diez niños (71,4 %) no registraron ninguna mejora. Después de seis meses, 26/31 (83,9 %) de los niños tratados con 5-HTP dormían sin ansiedad. Estos resultados muestran que el 5-HTP es capaz de inducir una mejora a largo plazo en la ansiedad del sueño [57].

Pérdida de peso

La serotonina tiene un gran impacto en la sensación de saciedad. La deficiencia de serotonina está relacionada con el deseo de consumir carbohidratos y los atracones asociados. Con el 5-HTP se inhibe la ingesta de alimentos en ratas estresadas y hambrientas. Esto indica que podría emplearse en el caso de personas que comen por estrés o que experimentan hambre emocional [58].

Por ese motivo, se ha estudiado la posibilidad de utilizar 5-HTP para provocar una activación temprana de la sensación de saciedad y, de esa forma, evitar que se coma en exceso. Además, el 5-HTP parece ser capaz de hacer que los pacientes con obesidad coman menos y de favorecer así la pérdida de peso [59].

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo en el que participaron veinte mujeres con sobrepeso, se observó que el uso de suplementos con 5-hidroxitriptófano provoca un aumento de la sensación de saciedad acompañado de una disminución del IMC. De forma aleatoria, se administró Griffonia simplicifolia en aerosol por vía oral a diez de los participantes y un placebo a las otras diez. Este tratamiento se administró durante cuatro semanas junto a una dieta personalizada pobre en calorías. El objetivo fundamental del estudio consistía en evaluar la eficacia a través de los niveles del 5-HIAA, metabolito de la serotonina, en la orina de 24 horas.

Asimismo, se evaluaron la sensación de apetito, la composición corporal y el grado y la gravedad de la ingesta compulsiva. El grupo al que se administró 5-HTP experimentó un aumento significativo de los niveles de 5-HIAA en la orina de 24 horas y una disminución del apetito, mientras que en el grupo al que se administró el placebo no se registraron cambios significativos. Además, se observó una disminución del IMC en las mujeres a las que se administró 5-HTP [59].

Fibromialgia y umbral de dolor bajo

Los pacientes con fibromialgia parecen tener niveles bajos de serotonina y de triptófano [10]. Los antidepresivos que aumentan la disponibilidad de la serotonina parecen tener la capacidad de disminuir los síntomas de la fibromialgia [60].

El 5-HTP es una alternativa natural obvia, pues es un precursor directo de la serotonina. Se ha observado un efecto beneficioso del 5-HTP sobre los síntomas de la fibromialgia en al menos tres ensayos clínicos. Tanto el dolor, como la rigidez matutina, la agitación y la fatiga disminuyen [10, 61-63].

Los síntomas fundamentales de la fibromialgia son la percepción exacerbada y generalizada del dolor, fatiga, trastornos del sueño y síntomas depresivos o relacionados con la ansiedad, que se asocian a alteraciones de los sistemas de neurotransmisión. Son varios los neurotransmisores que desempeñan un papel sustancial en el procesamiento del dolor. La noradrenalina y la serotonina centrales desempeñan un papel importante en las rutas endógenas de inhibición del dolor y la serotonina contribuye además de forma esencial a disminuir la percepción del dolor [64].

La sustancia P es un neuropéptido importante para la nocicepción en la médula espinal. Este neuropéptido aumenta los niveles del neurotransmisor excitatorio glutamato y provoca la sensibilización de las neuronas del asta dorsal. En los pacientes con fibromialgia, la serotonina, la noradrenalina, la sustancia P y el glutamato se encuentran desequilibrados, lo cual podría explicar su elevada sensibilidad ante el dolor. Los niveles de serotonina y de noradrenalina parecen ser más bajos. Las concentraciones de sustancia P y de glutamato parecen ser más elevadas en los pacientes con fibromialgia [64].

Dolor de cabeza crónico y migraña

Según algunos científicos, el dolor de cabeza crónico y, en particular, las migrañas, son el resultado de un bajo nivel de serotonina en el cerebro [65]. Los niveles de serotonina bajos disminuyen el umbral de dolor, lo que facilita que otros factores desencadenantes provoquen un ataque de dolor de cabeza. El 5-HTP parece ser capaz de reducir distintos tipos de dolor de cabeza, entre ellos las migrañas, la cefalea tensional y el dolor de cabeza infantil [66].

El uso de 5-HTP parece disminuir el número y la gravedad de los ataques de migraña [67]. En este estudio doble ciego aleatorizado se administró 5-HTP o un placebo a 65 pacientes con cefalea tensional crónica durante ocho semanas. Posteriormente, se realizó un periodo de reposo farmacológico de dos semanas y un periodo de seguimiento de otras dos semanas. Inicialmente no se observaron cambios significativos en el número de días en que los pacientes experimentaron dolores de cabeza ni en la intensidad de los mismos en el grupo al que se administró 5-HTP (300 mg diarios) en comparación con el grupo al que se administró el placebo. Sin embargo, se observó una reducción significativa en el consumo de analgésicos. Además, durante las dos semanas posteriores al tratamiento se observó una reducción significativa en el número de días en que los pacientes experimentaron dolores de cabeza [67].

Cinetosis

Durante este estudio, se administró por vía oral una combinación de Griffonia y de magnesio (50 y 200 mg respectivamente) como tratamiento contra la cinetosis. Dicho tratamiento se administró diariamente durante tres meses al grupo experimental, al grupo de placebo no se le administró esta combinación. Los padres o, en los caso en los que era posible, los propios niños, registraron los síntomas clínicos de la cinetosis (fatiga, mareo, náuseas) mediante un cuestionario validado. Después de tres meses, la prevalencia en el grupo experimental era del 36 %, significativamente inferior a la prevalencia en el grupo control (73 %). Estos resultados sugieren que la Griffonia y el magnesio podrían formar parte de un posible tratamiento con eficacia a medio plazo contra la cinetosis [68].

Estrés (romántico)

En este ensayo abierto se examinó la eficacia clínica del 5-HTP en jóvenes que experimentaban un elevado nivel de estrés romántico. Desde la semana cero hasta la semana tres se observó una mejora significativa de este nivel de estrés, sin embargo, desde la semana tres hasta la semana seis no se apreció mejora significativa alguna. Después de seis semanas, tanto los niveles del FNDC como de serotonina plaquetaria de los participantes habían aumentado de forma significativa respecto a sus valores iniciales. Estos datos sugieren que la modulación directa del sistema serotoninérgico podría ser útil a la hora de tratar el dolor psicológico asociado a las

rupturas amorosas [69].

Ataxia cerebelosa

Un estudio ha mostrado que algunos de los síntomas propios de la ataxia cerebelosa (un trastorno del movimiento) mejoran con la administración prolongada de 5-HTP [70]. Se trató de un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo en el que se administró 5-HTP durante cuatro meses a treinta pacientes con distintos tipos de ataxia cerebelosa hereditaria o adquirida. La puntuación en la escala de evaluación de la ataxia mejoró significativamente. Asimismo, experimentaron cambios significativos en el tiempo que podían permanecer de pie, la extensión de los pies y la velocidad al caminar, hablar y escribir. En cinco casos en los que se prolongó el tratamiento con 5-HTP hasta los doce meses, este efecto continuó progresando [70].

IX. Contraindicaciones

Se dispone de escasa o nula información acerca de los efectos del uso de Griffonia simplicifolia durante el embarazo y la lactancia. Se aconseja, por tanto, evitar de forma general su empleo durante el embarazo y la lactancia.

Aunque aún no hay casos conocidos, en teoría existe la posibilidad de que la combinación del 5-HTP con antidepresivos convencionales que aumentan la disponibilidad de la serotonina (ISRS o IMAO) provoque lo que se conoce como "síndrome serotoninérgico". Es este un trastorno que viene acompañado de agitación, confusión, delirios, taquicardia y variaciones de la presión sanguínea. Está comprobado que el uso de altas dosis de triptófano provoca este síndrome. En un estudio en el que se administraron 200 mg diarios de 5-HTP junto con un IMAO durante doce meses no se produjo ningún caso de síndrome serotoninérgico [71]. Tampoco se ha producido ningún caso de síndrome serotoninérgico en los estudios en los que se ha administrado ISRS junto con 5-HTP [72]. Antes de tomar 5-HTP junto con ISRS o IMAO, consulte con un especialista [21].

X. Dosificación

En un estudio realizado con pacientes que sufrían depresión (tanto unipolar como bipolar), se observó que, en un periodo de dos a cuatro semanas, existe una clara mejoría clínica de los síntomas con dosis de 50-300 mg, tres veces al día [21].

Idealmente, las dosis deben distribuirse a lo largo del día para evitar picos de serotonina.

A continuación encontrará algunas directrices generales sobre el uso del 5-HTP derivadas de la investigación:

- Control del peso: 250-300 mg, 30 minutos antes de comer [73].
- Fluctuaciones del estado de ánimo: 50-100 mg, tres veces al día con las comidas, al menos durante una semana [74].
- Fibromialgia: 100 mg, 3 o 4 veces al día con las comidas [63].
- Migrañas: 100-200 mg, 2 o 3 veces al día con las comidas. Usar al menos durante tres semanas [75].
- Inducción del sueño: 100-300 mg, 30-45 minutos antes de irse a dormir. Combinar con GABA para aumentar la efectividad [76].

XI. Seguridad

El 5-HTP se utiliza en todo el mundo y en los últimos veinte años no se han producido casos de toxicidad. Análisis exhaustivos de distintas fuentes de 5-HTP no han revelado ningún contaminante tóxico [77].

XII. Efectos secundarios

Los efectos secundarios de mayor importancia pueden aparecer en casos de uso prolongado (de muchos meses o superior). La administración de 5-HTP únicamente disminuye los niveles de catecolaminas como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina. Si existen otros trastornos relacionados con la monoamina de acción central, la administración única de 5-HTP puede obstaculizar la producción de otras catecolaminas como la dopamina, la noradrenalina y la adrenalina, exacerbando así dichos trastornos. El

tratamiento de la depresión y otras enfermedades relacionadas con las monoaminas de acción central requiere un buen equilibrio de los precursores de la dopamina y la serotonina [78].

La síntesis de la serotonina a partir del 5-HTP y de la dopamina a partir de la L-dopa y la tirosina o la fenilalanina está catalizada por la misma enzima, la L-aminoácido aromático descarboxilasa (AAAD). Por lo tanto, el suministro de aminoácidos precursores de la dopamina y la serotonina debe estar presente y en equilibrio. Si se administra predominantemente 5-HTP, la enzima AAAD deja de utilizarse para la síntesis de dopamina debido a la inhibición competitiva, lo que conduce a la depleción de dopamina. Así pues, una eficacia óptima y unos efectos secundarios mínimos dependen de que se logre un equilibrio adecuado entre la serotonina y la dopamina [78].

La revisión de más de 100 ensayos clínicos publicados y su uso generalizado, sugieren que el uso oral de 5-HTP, solo o junto a otros fármacos serotoninérgicos, presenta un bajo riesgo de causar efectos secundarios (graves) [79].

En seres humanos, los efectos secundarios más comunes son de naturaleza gastrointestinal, incluidos náuseas o calambres estomacales, y existen otros menos habituales como la diarrea y los vómitos. Todo ello es causado por la degradación periférica parcial del 5-HTP en serotonina y son solo temporales [79].

El síndrome de la serotonina es poco común, y casi siempre es causado por la administración de una combinación de un inhibidor del SERT y un inhibidor de la MAO. El 5-HTP nunca se ha asociado con el síndrome de la serotonina en humanos [79, 80].

En un estudio doble ciego en pacientes depresivos, el efecto adverso más grave notificado fue la diarrea [79, 81]. En un estudio de 99 pacientes depresivos resistentes a la terapia, se utilizó el 5-HTP (dosis media de 200 mg/día) en combinación con el tratamiento con descarboxilasa. Los pocos efectos secundarios que se notificaron fueron principalmente náuseas. En 15 pacientes se produjo hipomanía, que se revirtió tras reducir la dosis de 5-HTP [79, 82].

XIII. Interacciones

En teoría, existe la posibilidad de que la combinación de 5-HTP con antidepresivos habituales (ISRS o IMAO), que aumentan la disponibilidad de serotonina, provoque el llamado «síndrome de la serotonina». Esta condición se asocia con agitación, confusión, delirio, taquicardia y variación de la presión arterial. Sin embargo, no se conoce ningún caso. No se produjo ningún síndrome serotoninérgico durante 12 meses al combinar 200 mg/día de 5-HTP con un IMAO [81].

En un estudio abierto, se administró L-Deprenil, un inhibidor selectivo de la MAO-B, a catorce pacientes con depresión unipolar y bipolar que recibían simultáneamente 5-HTP y benzerazida (inhibidor de la dopamina descarboxilasa). Diez de los catorce pacientes mostraron una buena respuesta a esta combinación. En un estudio controlado a doble ciego, dieciocho pacientes fueron tratados aleatoriamente con L-Deprenil en combinación con 5-HTP y benzerazida, veintiún pacientes fueron tratados con 5-HTP y benzerazida, y a diecinueve pacientes se les administró un placebo. Los pacientes tratados con la combinación de L-Deprenil y L-5-HTP mostraron una mejora clínica significativamente mayor que los pacientes con placebo [71].

Los datos preclínicos y clínicos sugieren que el 5-HTP aumenta la serotonina de forma más potente cuando se administra en combinación con un inhibidor del transporte de serotonina (inhibidor SERT). En la mayoría de los estudios (a pequeña escala), se utiliza la monoterapia con 5-HTP. Sin embargo, tal vez el 5-HTP podría tener más relevancia como terapia complementaria a la medicación potenciadora de la serotonina [79]. Por ejemplo, un estudio doble ciego en pacientes depresivos demostró que una combinación de nialamida (inhibidor de la MAO) + 5-HTP (200 mg/día) era superior al tratamiento con solo nialamida [79, 81].

En un estudio de 99 pacientes con depresión resistentes a la terapia, la mayoría de los cuales ya estaban recibiendo inhibidores del SERT, se observó que el 5-HTP (dosis media de 200 mg/día) más el tratamiento con descarboxilasa provocaba una «notable

recuperación» en el 50 % de los pacientes [79, 82].

XIV. Sinergia y sustancias de apoyo

Precusores de la serotonina y la dopamina

No se pueden conseguir resultados óptimos sin un buen equilibrio de transporte,

por ejemplo, mediante la administración simultánea de precursores de serotonina y dopamina.

- Valores de la dosis diaria de 5-HTP: de 0 a 2.400 mg al día.
- Valores de la dosis diaria de L-Tirosina: de 0 a 14.000 mg al día.
- Valores de la dosis diaria de L-dopa: de 0 a 2.100 mg al día.

Como fuente de 5-HTP se puede utilizar un extracto estandarizado de *Griffonia simplicifolia*. Un extracto estandarizado de *Mucuna pruriens* suele contener un 15 % de L-Dopa, el precursor de la dopamina.

Por ejemplo, en un paciente, para un buen equilibrio de transporte, puede ser necesaria una dosis diaria de 5-HTP de 2.400 mg al día unida a una dosis de L-Dopa de 30 mg al día.

Otro paciente puede necesitar 25 mg de 5-HTP al día, más 2.100 mg de levodopa para optimizar el transporte. La dosificación requerida para optimizar el transportador deben ser adaptados individualmente [78]. La investigación exhaustiva de la causa de los síntomas y las pruebas de metabolitos de monoaminas pueden servir para investigar los desequilibrios de los neurotransmisores.

Vitamina D

La vitamina D controla más de 9000 genes y, además, es un regulador clave de la síntesis de serotonina del cerebro a través de la enzima triptófano hidroxilasa 2 (TPH2), que contiene dos elementos de respuesta a la vitamina D diferentes que se unen a la D3 para su activación. Este último es un mecanismo crucial para la expresión de TPH2 y TPH1, las dos enzimas responsables de la conversión de triptófano en serotonina en el cerebro y en otros

tejidos más allá de la barrera hematoencefálica, respectivamente [15].

EPA y DHA

Con cantidades suficientes de ácido eicosapentaenoico (EPA), la neurona presináptica puede liberar 5HT. Con suficiente ácido docosahexaenoico (DHA), la 5HT puede unirse al receptor de serotonina en la neurona postsináptica, lo que permite una neurotransmisión normal de la serotonina [15].

EL GABA

Un estudio ambulatorio, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con dieciocho sujetos con trastornos del sueño muestra que el GABA puede utilizarse junto con el 5-HTP para mejorar el sueño. Un preparado de aminoácidos que contenía GABA y 5-HTP redujo el tiempo necesario para conciliar el sueño y la latencia (cuánto tarda alguien en quedarse dormido), prolongó la duración del sueño y mejoró la calidad del mismo [76].

La creatina y el 5-HTP pueden ser eficaces contra la depresión resistente a los ISRS [83].

El cardo mariano (*Silybum marianus*) y la curcumina: inhiben la monoamino oxidasa (MAO), la enzima que descompone la serotonina en la hendidura sináptica. Así pues, la curcumina y el cardo mariano tienen un efecto serotoninérgico al inhibir la descomposición de la serotonina en el sistema nervioso central [84].

El inositol potencia la señalización de la serotonina a nivel de los receptores de serotonina [85].

Taurina: estimula la conducción nerviosa y actúa como agonista del receptor GABA [86]. Debido a su efecto calmante sobre el neurosistema, puede utilizarse en vías terapéuticas junto con el 5-HTP.

Ashwagandha: La ashwagandha es una hierba ayurvédica clasificada como adaptógena. Esta hierba se utiliza a menudo para combatir y reducir el estrés y mejorar así el bienestar general. Por ejemplo, un estudio muestra que la suplementación con ashwagandha reduce los niveles de cortisol y disminuye las

puntuaciones de estrés. Además, la ashwagandha mejora la calidad del sueño [87]. La suplementación con una combinación de Griffonia y ashwagandha podría tener un efecto complementario porque las hierbas trabajan en mecanismos de acción complementarios.

Passiflora: la pasionaria contiene análogos de la pinolina, concretamente: beta-carbolina, harmina y harmalina, sustancias que actúan como inhibidores de la MAO. La pasionaria también tiene un efecto GABAérgico [88].

Magnesio: un complejo Griffonia/magnesio es un posible tratamiento para el mareo con eficacia a medio plazo [68].

La vitamina B6 es un cofactor necesario para la producción de serotonina a partir del 5-HTP. La B6 interactúa con otros cofactores como el magnesio, el zinc y la vitamina C [89].

Vitamina B11 (folato): la melatonina es serotonina metilada. El folato (5-MTHF), junto con la vitamina B6 y la vitamina B12, es importante dentro del ciclo de metilación. La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor crucial para la enzima triptófano hidroxilasa, que convierte el triptófano en 5-HTP. A su vez, la disponibilidad de BH4 depende del buen funcionamiento del ciclo de metilación. El BH4 que ha cumplido su función, el BH2, utiliza una molécula de ácido fólico para volver a convertirse en BH4. Así, el folato activo (5-MTHF) aumenta y recicla el BH4 [4].

Vitamina B12: junto con la B6 y el folato, actúa sinérgicamente en reacciones de metilación. La metilación es importante para la conversión de serotonina en melatonina [4].

Melatonina: el 5-HTP es, por un lado, el precursor de la hormona de la vigilia serotonina y, por otro, de la hormona del sueño melatonina. Para apoyar el biorritmo puede emplearse suplementación con melatonina y 5-HTP [56].

XV. Referencias

[1] Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Alternative Medicine review* 1998; 3: 271–280.

[2] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of

serotonin. *Annu Rev Med* 2009; 60: 355–366.

[3] Reiter RJ, Tan D, Terron MP, et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions. *Acta Biochim Pol* 2007; 54: 1–9.

[4] Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69: 228–232.

[5] Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 48.

[6] Nau F, Miller J, Saravia J, et al. Serotonin 5-HT₂ receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 308: L191-198.

[7] Hernandez ME, Martinez-Fong D, Perez-Tapia M, et al. Evaluation of the effect of selective serotonin-reuptake inhibitors on lymphocyte subsets in patients with a major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2010; 20: 88–95.

[8] Nazimek K, Strobel S, Bryniarski P, et al. The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs. *Immunobiology* 2017; 222: 823–830.

[9] Stone RA, Worsdell YM, Fuller RW, et al. Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan infusion on the human cough reflex. *Journal of Applied Physiology* 1993; 74: 396–401.

[10] Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 1998; 3: 367–375.

[11] Nutrition Facts for Lean Chicken Breast (Cooked). *myfooddata*, <https://tools.myfooddata.com/nutrition-facts/171140/wt9> (accessed 1 December 2020).

[12] Singer HS, Mink JW, Gilbert DL, et al. Inherited Metabolic Disorders Associated with Extrapyrasidal Symptoms. In: *Movement Disorders in Childhood*. Elsevier, pp. 164–204.

[13] Majewski M, Kozłowska A, Thoene M, et al. Overview of the role of vitamins and minerals on the kynurenine pathway in health

and disease. *J Physiol Pharmacol* 2016; 67: 3–19.

[14] Yabut JM, Crane JD, Green AE, et al. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews* 2019; 40: 1092–1107.

[15] Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *The FASEB Journal* 2015; 29: 2207–2222.

[16] Teff KL, Young SN, Blundell JE. The effect of protein or carbohydrate breakfasts on subsequent plasma amino acid levels, satiety and nutrient selection in normal males. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 34: 829–837.

[17] Kardinaal AFM, van Erk MJ, Dutman AE, et al. Quantifying phenotypic flexibility as the response to a high-fat challenge test in different states of metabolic health. *FASEB J* 2015; 29: 4600–4613.

[18] Kennedy SJ, Ryan L, Clegg ME. The Effects of a Functional Food Breakfast on Gluco-Regulation, Cognitive Performance, Mood, and Satiety in Adults. *Nutrients* 2020; 12: 2974.

[19] Gendall KA, Joyce PR. Meal-induced changes in tryptophan:LNAAs ratio: effects on craving and binge eating. *Eat Behav* 2000; 1: 53–62.

[20] Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 325–338.

[21] Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev* 1998; 3: 271–280.

[22] Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Altern Med Rev* 2000; 5: 64–71.

[23] Golden RN, Gaynes BN, Ekstrom RD, et al. The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 656–662.

[24] Lambert GW, Reid C, Kaye DM, et al. Effect of sunlight and season on serotonin turnover in the brain. *Lancet* 2002; 360: 1840–

1842.

[25] Khan S, Duan P, Yao L, et al. Shiftwork-Mediated Disruptions of Circadian Rhythms and Sleep Homeostasis Cause Serious Health Problems. *International Journal of Genomics* 2018; 2018: 1–11.

[26] Oyane NMF, Bjelland I, Pallesen S, et al. Seasonality is associated with anxiety and depression: the Hordaland health study. *J Affect Disord* 2008; 105: 147–155.

[27] Winthorst WH, Roest AM, Bos EH, et al. Self-Attributed Seasonality of Mood and Behavior: A Report from the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Depression and Anxiety* 2014; 31: 517–523.

[28] Grimaldi S, Partonen T, Haukka J, et al. Seasonal vegetative and affective symptoms in the Finnish general population: Testing the dual vulnerability and latitude effect hypotheses. *Nordic Journal of Psychiatry* 2009; 63: 397–404.

[29] Sansone RA, Sansone LA. Sunshine, serotonin, and skin: a partial explanation for seasonal patterns in psychopathology? *Innov Clin Neurosci* 2013; 10: 20–24.

[30] Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *FASEB J* 2005; 19: 176–194.

[31] Gambichler T, Bader A, Vojvodic M, et al. Impact of UVA exposure on psychological parameters and circulating serotonin and melatonin. *BMC Dermatol* 2002; 2: 6.

[32] Savitz J, Drevets WC, Smith CM, et al. Putative neuroprotective and neurotoxic kynurenine pathway metabolites are associated with hippocampal and amygdalar volumes in subjects with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 463–471.

[33] Oxenkrug G. Insulin resistance and dysregulation of tryptophan-kynurenine and kynurenine-nicotinamide adenine dinucleotide metabolic pathways. *Mol Neurobiol* 2013; 48: 294–301.

[34] Wichers MC, Koek GH, Robaey G, et al. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from

tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 538–544.

[35] Papp M, Litwa E, Gruca P, et al. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 2006; 17: 9–18.

[36] Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. *BMC Med* 2018; 16: 18.

[37] Miller CL. The Kynurenine pathway: Modeling the interaction between genes and nutrition in Schizophrenia. *Journal of Orthomolecular Medicine* 2011; 26: 59–84.

[38] Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 63–67.

[39] Kelly CB, McDonnell AP, Johnston TG, et al. The MTHFR C677T polymorphism is associated with depressive episodes in patients from Northern Ireland. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 567–571.

[40] Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Translational Psychiatry* 2018; 8: 1–12.

[41] Young SN. How to increase serotonin in the human brain without drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 394–399.

[42] *Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor 2019*. CBS, <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/17/helft-nederlanders-voldeed-in-2019-aan-beweegerichtlijnen> (23 April 2020).

[43] Hidaka BH. Depression as a disease of modernity: explanations for increasing prevalence. *J Affect Disord* 2012; 140: 205–214.

[44] Mudyanadzo TA, Hauzaree C, Yerokhina O, et al. Irritable Bowel Syndrome and Depression: A Shared Pathogenesis. *Cureus*; 10. DOI: 10.7759/cureus.3178.

[45] Cocchi M, Traina G. Tryptophan and Membrane Mobility as Conditioners and Brokers of Gut–Brain Axis in Depression. *Applied*

Sciences 2020; 10: 4933.

[46] Whitney MS, Shemery AM, Yaw AM, et al. Adult Brain Serotonin Deficiency Causes Hyperactivity, Circadian Disruption, and Elimination of Siestas. *J Neurosci* 2016; 36: 9828–9842.

[47] Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 640389.

[48] Jangid P, Malik P, Singh P, et al. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr* 2013; 6: 29–34.

[49] Meloni M, Puligheddu M, Carta M, et al. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding. *European Journal of Neurology* 2020; 27: 779–786.

[50] Kaneko I, Sabir MS, Dussik CM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. *FASEB J* 2015; 29: 4023–4035.

[51] Sabir MS, Haussler MR, Mallick S, et al. Optimal vitamin D spurs serotonin: 1,25-dihydroxyvitamin D represses serotonin reuptake transport (SERT) and degradation (MAO-A) gene expression in cultured rat serotonergic neuronal cell lines. *Genes Nutr* 2018; 13: 19.

[52] Zhang X, Beaulieu J-M, Sotnikova TD, et al. Tryptophan Hydroxylase-2 Controls Brain Serotonin Synthesis. *Science* 2004; 305: 217–217.

[53] Verhelst G. *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. (Slaapmutsjeskruid). In: *Groot handboek geneeskrachtige planten - 9e druk*. Wevelgem, Belgium: Mannavita BVBA, 2019.

[54] Schruers K, van Diest R, Overbeek T, et al. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry Res* 2002; 113: 237–243.

[55] Maron E, Tõru I, Vasar V, et al. The Effect of 5-Hydroxytryptophan on Cholecystokinin-4-Induced Panic Attacks in

Healthy Volunteers. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 194–199.

[56] Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*; 22. Epub ahead of print 26 December 2020. DOI: 10.3390/ijms22010181.

[57] Bruni O, Ferri R, Miano S, et al. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 402–407.

[58] Amer A, Breu J, McDermott J, et al. 5-Hydroxy-L-tryptophan suppresses food intake in food-deprived and stressed rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77: 137–143.

[59] Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, et al. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration. *Eat Weight Disord* 2012; 17: e22–28.

[60] Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromyalgia and Migraine, Two Faces of the Same Mechanism. In: Filippini GA, Costa CVL, Bertazzo A (eds) *Recent Advances in Tryptophan Research*. Boston, MA: Springer US, pp. 373–379.

[61] Nicolodi M, Sicuteri F. Fibromyalgia and Migraine, Two Faces of the Same Mechanism. In: Filippini GA, Costa CVL, Bertazzo A (eds) *Recent Advances in Tryptophan Research*. Boston, MA: Springer US, pp. 373–379.

[62] Puttini PS, Caruso I. Primary Fibromyalgia Syndrome and 5-Hydroxy-L-Tryptophan: A 90-Day Open Study. *J Int Med Res* 1992; 20: 182–189.

[63] Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, et al. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1990; 18: 201–209.

[64] Becker S, Schweinhardt P. Dysfunctional neurotransmitter systems in fibromyalgia, their role in central stress circuitry and pharmacological actions on these systems. *Pain Res Treat* 2012; 2012: 741746.

- [65] Panconesi A. Serotonin and migraine: a reconsideration of the central theory. *J Headache Pain* 2008; 9: 267–276.
- [66] De Giorgis G, Miletto R, Iannuccelli M, et al. Headache in association with sleep disorders in children: a psychodiagnostic evaluation and controlled clinical study--L-5-HTP versus placebo. *Drugs Exp Clin Res* 1987; 13: 425–433.
- [67] Ribeiro CA. L-5-Hydroxytryptophan in the prophylaxis of chronic tension-type headache: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. For the Portuguese Head Society. *Headache* 2000; 40: 451–456.
- [68] Esposito M, Precenzano F, Sorrentino M, et al. A Medical Food Formulation of Griffonia simplicifolia/Magnesium for Childhood Periodic Syndrome Therapy: An Open-Label Study on Motion Sickness. *J Med Food* 2015; 18: 916–920.
- [69] Emanuele E, Bertona M, Minoretti P, et al. An open-label trial of L-5-hydroxytryptophan in subjects with romantic stress. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 663–666.
- [70] Trouillas P, Brudon F, Adeleine P. Improvement of cerebellar ataxia with levorotatory form of 5-hydroxytryptophan. A double-blind study with quantified data processing. *Arch Neurol* 1988; 45: 1217–1222.
- [71] Mendlewicz J, Youdim MB. Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenil in affective illness. *J Affect Disord* 1980; 2: 137–146.
- [72] Turner EH, Blackwell AD. 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: Synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. *Medical Hypotheses* 2005; 65: 138–144.
- [73] Cangiano C, Laviano A, Ben MD, et al. Effects of oral 5-hydroxy-tryptophan on energy intake and macronutrient selection in non-insulin dependent diabetic patients. *Int J Obes* 1998; 22: 648–654.
- [74] Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-hydroxytryptophan for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003198.

- [75] Titus F, Dávalos A, Alom J, et al. 5-Hydroxytryptophan versus methysergide in the prophylaxis of migraine. Randomized clinical trial. *Eur Neurol* 1986; 25: 327–329.
- [76] Shell W, Bullias D, Charuvastra E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of an amino acid preparation on timing and quality of sleep. *Am J Ther* 2010; 17: 133–139.
- [77] Das YT, Bagchi M, Bagchi D, et al. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicology Letters* 2004; 150: 111–122.
- [78] Hinz M, Stein A, Uncini T. 5-HTP efficacy and contraindications. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8: 323–328.
- [79] Jacobsen JPR, Krystal AD, Krishnan KRR, et al. Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. *Trends Pharmacol Sci* 2016; 37: 933–944.
- [80] Buckley NA, Dawson AH, Isbister GK. Serotonin syndrome. *BMJ* 2014; 348: g1626–g1626.
- [81] Aliño JJ, Gutierrez JL, Iglesias ML. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) and a MAOI (nialamide) in the treatment of depressions. A double-blind controlled study. *Int Pharmacopsychiatry* 1976; 11: 8–15.
- [82] van Hiele LJ. L-5-Hydroxytryptophan in Depression: the First Substitution Therapy in Psychiatry? *Neuropsychobiology* 1980; 6: 230–240.
- [83] Kious BM, Sabic H, Sung Y-H, et al. An open-label pilot study of combined augmentation with creatine monohydrate and 5-hydroxytryptophan for SSRI- or SNRI-resistant depression in adult women. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 578–583.
- [84] Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 201: 435–442.
- [85] Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, et al. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders: INOSITOL AND DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2014; 29: 55–63.

- [86] Frosini M, Sesti C, Dragoni S, et al. Interactions of taurine and structurally related analogues with the GABAergic system and taurine binding sites of rabbit brain. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1163–1171.
- [87] Salve J, Pate S, Debnath K, et al. Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus*. Epub ahead of print 25 December 2019. DOI: 10.7759/cureus.6466.
- [88] Jafarpoor N, Abbasi-Maleki S, Asadi-Samani M, et al. Evaluation of antidepressant-like effect of hydroalcoholic extract of *Passiflora incarnata* in animal models of depression in male mice. *J Herbmed Pharmacol* 2014; 3: 41–45.
- [89] Shulgin A, Shulgin A. 6-MeO-TH β C, pinoline. In: *TIHKAL: The Continuation*, <https://isomerdesign.com/PiHKAL/read.php?domain=tk&id=44> (1997, accessed 5 August 2020).

Voornaam*

Achternaam*

Uw profiel

E-mail*

Selecteer profiel

Ja, schrijf mij in voor de tweewekelijkse nieuwsbrief en blijf op de hoogte van de nieuwste inzichten over gezondheid, events en webinars.

Ja, ik ga akkoord met de [Privacy Statement](#) van Natura Foundation

Download

Gerelateerde indicaties

fibromialgia
trastornos de sueño
control del dolor (en general)
fobias
depresión
Parkinson, enfermedad de
cefalea y migraña
migraña
mareo en coche
paniek
nachtmerries
Ataxie (cerebellair)



Natura Foundation ha formado en los últimos veinte años a más de 5.000 terapeutas, lo que le ha convertido en el instituto científico líder en medicina ortomolecular y nutricional y en PNI clínica.

Contacto

Juan Ramón
Jiménez, 6
03730 Jávea
Alicante

966 463 815
info@naturafoundation.es

Síguenos en



Partners



[Condiciones generales](#)

[Declaración de privacidad](#)

[Exención de responsabilidad](#)

Copyright