

Revisión bibliográfica sobre la suplementación con alfa-lactoalbúmina como  
mecanismo para mejorar la calidad del sueño y los sistemas de alerta por medio del  
incremento del triptófano sérico

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Alimentación y  
Nutrición

Diana Rivera Ciro

Asesora

Francia Elena Valencia García

*Ph. D.* en Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias con Énfasis en Alimentos

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad de ingenierías

Especialización en Alimentación y Nutrición

Caldas- Antioquia

2015

## Contenido

Introducción.....	9
Justificación.....	11
El sueño – conceptos generales .....	13
Trastornos del sueño.....	17
Insomnio.....	19
Higiene del sueño.....	19
Somnolencia diurna.....	20
Fisiología del hipotálamo.....	21
Melatonina .....	24
La serotonina.....	25
El triptófano .....	28
La alfa-lactoalbúmina .....	30
Investigaciones realizadas adicionando alfa-lactoalbúmina y triptófano .....	31
Conclusiones.....	34
Referencias .....	35

## Lista de tablas

Tabla 1 Clasificación de los trastornos del sueño .....	17
Tabla 2 Resumen de las funciones del hipotálamo .....	21
Tabla 3 Concentración de proteínas en la leche materna y leche de vaca .....	30
Tabla 4 Productos encontrados en el mercado con adición de alfa-lactoalbumina.....	33

## Lista de figuras

Figura 1. Tipos de ondas del electroencefalograma .....	15
Figura 2. División del hipotálamo en áreas y núcleos .....	22
Figura 3. Distribución sueño vigilia durante 24 horas.....	23
Figura 4. Biosíntesis de la melatonina a partir del triptófano.....	27

## Glosario

**5-HTP:** 5-hidroxitriptófano

**ACTH:** Hormona adrenocorticotropina, estimula la síntesis y la secreción de hormonas de la corteza adrenal en la hipófisis anterior.

**ADH:** Hormona antidiurética que estimula la absorción de agua por los túbulos.

**Aminas biógenas:** Son bases orgánicas de bajo peso molecular que poseen actividad biológica, y son normalmente producidas por descarboxilación de aminoácidos o por aminación y transaminación de aldehídos y cetonas.

**ATP:** Trifosfato de adenosina por sus siglas en inglés adenosín trifosfato, del adenosine triphosphate. Nucleótido para la obtención de energía.

**FSH:** Hormona folículo estimulante, que estimula el crecimiento de los folículos ováricos y la secreción de estrógenos. Promueve la maduración de los espermias.

**GH ó STH:** Hormona del crecimiento que estimula la síntesis proteica y el crecimiento.

**LH:** Hormona Luteinizante que estimula la ovulación, y síntesis de estrógenos y progesterona en ovarios, estimula la síntesis y secreción de testosterona (testículos).

**MOR:** Movimientos oculares rápidos (siglas en inglés REM).

**NMOR:** No movimientos oculares rápidos (siglas en inglés NREM).

**OCT:** Oxitocina hormona que estimula la contracción de los músculos y reduce el estrés.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PRL:** Prolactina hormona estimular la producción de leche en el embarazo y durante la lactancia.

**Serotonina:** Indolamina 5-HT (5- hidroxitriptamina).

**Sinapsis:** Son las uniones entre las terminales de las neuronas y la célula diana. La unión comprende las membranas de ambas células. Es un espacio que hay entre una neurona y otra célula (neurona o no).

**SNA:** Sistema nervioso autónomo.

**SNC:** Sistema nervioso central.

**TPH:** Triptófano-5-hidroxilasa (enzima limitante).

**TSH:** Hormona liberadora de tirotropina, estimula la secreción de la hormona estimulante de la tiroides.

## Resumen

Los principales trastornos del sueño son el insomnio, la somnolencia diurna y la higiene en el sueño, el primero afecta a más del 40% de la población. Los trastornos del sueño tienen causas multifactoriales, relacionadas con el ritmo circadiano, donde se altera el ciclo sueño-vigilia. Estas alteraciones se dan en el hipotálamo en el núcleo supraquiasmático que presenta fallas en los mecanismos de sincronización que se alteran por la luz.

No dormir puede causar cambios fisiológicos que generan riesgo en la presión arterial, la función cardíaca, la respiración o la secreción hormonal, ya que durante los periodos de sueño se realiza la excreción de cortisol, prolactina y melatonina que tienen diferentes efectos en el desarrollo humano, además es un periodo donde se presentan los mecanismos reparadores del sistema nervioso.

La melatonina es la principal hormona producida en la glándula pineal que se encuentra en el hipotálamo, ésta hormona es conocida como la hormona de la oscuridad, su principal precursor es la serotonina ó 5 - hidroxitriptamina (5HT) que se ve aumentada cuando se consume L-triptófano, un aminoácido esencial. Este aminoácido tiene como función inducir al sueño, la deficiencia de L-triptófano disminuye el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), lo que se relaciona con lesiones en el núcleo dorsal del hipotálamo causando insomnio.

La alfa-lactoalbúmina es una proteína de alto valor nutritivo que se encuentra presente en la leche, presenta un alto contenido de aminoácidos esenciales entre los que se encuentra el triptófano; otros alimentos ricos en este aminoácidos son la carne, las semillas y los plátanos entre otros; el triptófano también se obtiene de suplementos

o alimentos con adición de L-triptófano en dosis de 1-3gramos para mejorar los trastornos del sueño en los consumidores.

Palabras claves: Trastornos del sueño, melatonina, triptófano.

## Introducción

El sueño es un estado fisiológico con una suspensión normal y temporal de toda actividad voluntaria o consciente, dormir es imprescindible para la vida, ya que el sueño juega un papel decisivo en la plasticidad y desarrollo neuronal, además de contribuir a aspectos básicos del aprendizaje y la memoria, es clave en la regulación de los procesos metabólicos (Pin Arboledas G, 2014); (Torres Esteche & Monteghirfo, 2011); (Naranjo Álvarez, 2010).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que una tercera parte de la población presenta alteraciones en el sueño, la OMS ha reconocido 88 tipos distintos de trastornos del sueño, siendo el insomnio el más frecuente. De acuerdo con investigaciones llevadas a cabo en diversos lugares del mundo, se considera que hasta un 40% de la población tiene problemas para conciliar o mantener el sueño y entre el 8-10% de la población adulta sufre de insomnio crónico, estos trastornos pueden ser debido a múltiples causas, que van desde malos hábitos y cambios ambientales hasta graves alteraciones orgánicas y psíquicas que pueden llegar a poner en riesgo la propia vida y la de los demás (OMS, 2014).

De otro lado, alrededor de un 10% de la población sufre de somnolencia diurna ocasionada por alteraciones del sueño, lo que causa un gran impacto en el funcionamiento social y laboral. (Echeverry Chabur & Escobar Córdoba, 2009). Para recuperar el estado de alerta durante las actividades diurnas, muchas personas acuden al consumo de productos que los ayudan a mantenerse despiertos durante el día, como bebidas energizantes o productos con alto contenido de cafeína, pero el efecto se prolonga hasta la noche y los hace nuevamente padecer de insomnio, volviéndose esto

un problema cíclico, originando disminución en la calidad de vida de las personas, haciéndoles padecer estados que los puede llevar a la depresión o a padecer otras enfermedades. (Sierra Freir, Martín Ortiz, & Giménez Navarro, 2002); (Paiz González & Tillett Tillett, 2012); (Cote Menéndez, Rangel Garzón, Sánchez Torres, & Medina Lemus, 2011); (Masalan A., Sequeida, & Ortiz C., 2013).

En los últimos años, se han estudiado sustancias que ayudan a disminuir los trastornos del sueño, entre estas se encuentra el triptófano, aminoácido esencial presente en muchos alimentos (Varela Pinedo, Tello Rodríguez, Ortiz Saavedra, & Chávez Jimeno, 2010); (Markus, et al., 2005).

La alfa-lactoalbúmina, es una de las principales proteínas en la leche, esta proteína presenta un amplio perfil de aminoácidos, entre los que se encuentra el triptófano. Algunos autores han propuesto que el consumo habitual de alimentos a los que se le incorpora esta proteína, han mostrado efectos positivos en la mejora del sueño y los estados de alerta en la población con síntomas de insomnio (Boullosa, López Mato, Cetkovich Bakmas, & Ciprian Ollivier, 2010); (Echeverry Chabur & Escobar Córdoba, 2009); (Davisco Foods International, Inc., 2014); (Citraroa, et al., 2011); (Markus, et al., 2005).

El objetivo de este trabajo fue documentar información sobre aspectos fundamentales para entender el efecto positivo de la alfa-lactoalbúmina en la mejora de la calidad del sueño y sistemas de alerta en personas con insomnio.

## Justificación

El sueño tiene una gran importancia por el impacto que adquiere sobre la vida de las personas (Varela Pinedo, Tello Rodríguez, Ortiz Saavedra, & Chávez Jimeno, 2010); la falta de sueño o disminución del tiempo de sueño conlleva a presentar somnolencia, cansancio, aumentar los niveles de irritabilidad, mal humor, bajo rendimiento escolar, ausentismo, disminución de la capacidad de concentración durante el día y déficit de atención en las tareas diarias y responsabilidades; descenso de la memoria; problemas cognitivos, enfermedades crónicas y mortalidad prematura (Alvarado Fernández, et al., 2012).

Durante el trascurso de los años, la población en general ha incrementado las actividades diarias y las jornadas laborales, lo que ha llevado a una reducción progresiva de las horas de sueño. Entre las razones más frecuentes por las cuales se disminuye el tiempo para dormir y se aplaza la hora del descanso se encuentran: el uso de aparatos tecnológicos, el estrés y otras actividades extras que demandan tiempo. (Barahona Madrigal, Vidaurre Mora, Sevilla Acosta, Rodríguez Rodríguez, & Monge Escobar, 2013); (Masalan A., Sequeida, & Ortiz C., 2013); (Rosales Mayor & De Castro Muji, 2010).

En promedio se duerme dos horas menos que hace 40 años (Cardinali D. P., 2007). La OMS ha reportado que el 40% de la población sufre de insomnio (OMS, 2014).

Actualmente, muchas personas que presentan trastornos de sueño recurren al empleo de muchas sustancias que pueden ser nocivas para el organismo; como son las benzodiazepinas que son agentes depresores del sistema nervioso central.

(Vantour, Arzuaga, Bestard Romero, & Ocaña Fontela, 2010); La trazadona que es un antidepresivo derivado triazolopiridínico, con propiedades sedativas y con efectos secundarios en el adulto mayor, incrementando la probabilidad de desarrollar Parkinson<sup>1</sup> como reacción adversa en relación a uso (Sinning O, Miranda C, & Contreras S., 2005).

Es de gran importancia en el desarrollo de alimentos conocer el funcionamiento del organismo para esclarecer el efecto de los componentes fisiologicamente activos que puedan contribuir a mejorar la calidad de vida de los consumidores.

Por lo anterior, se hace necesario documentar esta temática, para incrementar los conocimientos, para proponer alternativas de manejo de la sincronización de los ciclos de sueño-vigilia y mejorar este tipo de desórdenes. Entre estas alternativas estaría incluida la posible aplicación de alfa-lactoalbúmina en el desarrollo de alimentos funcionales en nuestro país.

---

<sup>1</sup> Parkinson: es un trastorno que afecta una parte del cerebro que controla los movimientos musculares.

## El sueño – conceptos generales

El sueño se define como un estado fisiológico con una suspensión temporal de toda actividad voluntaria o consciente, siendo imprescindible para la vida. Los mecanismos y procesos que regulan el sueño están orientados por sustancias en mayor parte de naturaleza peptídica que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores en las áreas que controlan las fases del sueño (Diaz Negrillo, 2013).

El mecanismo del sueño se lleva a cabo a través de la sinapsis que forma una red neuronal que se halla interconectada entre sí, favoreciendo la transmisión de impulsos nervioso. Sustancias neurotransmisoras son liberadas en el espacio sináptico y dependiendo de la naturaleza de cada sustancia se produce una respuesta fisiológica específica; estas sustancias se comportan como hormonas de secreción paracrina<sup>2</sup>. Entre estas hormonas, la serotonina y la melatonina son importantes por su función moduladora en los trastornos del sueño (Diaz Negrillo, 2013).

El tiempo de sueño es indispensable porque protege los circuitos corticales contra el daño oxidativo, durante el sueño se remodelan y resincronizan estos circuitos, (Cardinali D. P., 2007); Existen tres mecanismos básicos que coordinan y presiden el ciclo de sueño-vigilia, estos son el equilibrio del sistema nervioso autónomo, el impulso homeostático del sueño y los ritmos circadianos; Además, también existen otros factores como son la edad, las diferencias interindividuales y la dieta que pueden afectar el sueño (Torres Esteche & Monteghirfo, 2011).

---

<sup>2</sup> Secreción paracrina: Cuando las células liberan moléculas por difusión al espacio extracelular, sin contacto entre las células implicadas.

Según Bermúdez (2013), durante el sueño se distinguen unos estadios, ritmos o fases donde el cerebro sufre cambios que se pueden identificar mediante técnicas electrofisiológicas que registran los estados de actividad del cerebro en vigilia, sueño o acciones de la persona; para clasificar los estadios se han dividido de acuerdo a la frecuencia y se han denominado con letras griega, así:

**Delta ( $\delta$ ):** Es un ritmo de baja frecuencia  $< 3.5$  Hz y gran amplitud de 20 a 200  $\mu$ V; se evidencia principalmente en individuos adultos y sanos, solo durante el sueño profundo, si se detecta en individuos despiertos puede indicar una anormalidad en el cerebro.

**Theta ( $\theta$ ):** Es un ritmo que se presenta entre frecuencias de 4 - 7.5 Hz y amplitud de 20 a 100  $\mu$ V; principalmente en niños. En adultos se presenta en estados de adormecimiento y sueño; consiste en periodos alternativos de la actividad alfa con actividad rápida e irregular.

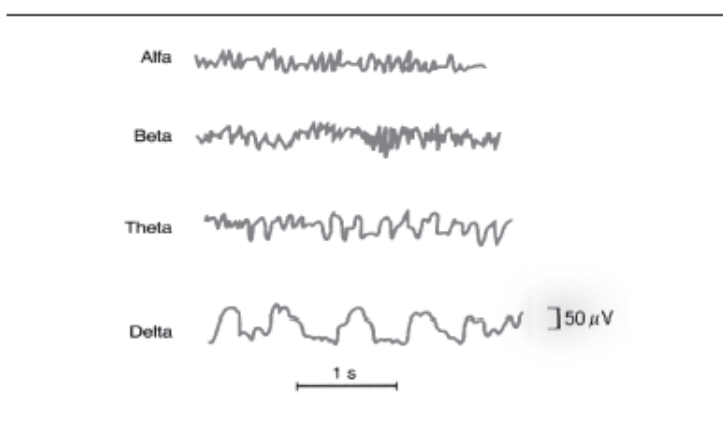
**Alfa ( $\alpha$ ):** Se identifica entre la frecuencia de 8 a 13 Hz con amplitudes que oscilan entre 20 y 60  $\mu$ V. es un estado de relajación y adormecimiento que se encuentra en adultos sanos con los ojos cerrados o reposo visual; en estado profundo de sueño desaparecen las ondas alfa.

**Beta ( $\beta$ ):** Es un ritmo irregular con frecuencias que van de 13 a 30 Hz con una amplitud entre 2 y 20  $\mu$ V, los valores de amplitud son más pequeños que las  $\alpha$  y aparecen después de estas por un estímulo o al abrir los ojos, consiste en el estado de alerta; se asocian con un estado de concentración mental.

**Gamma ( $\gamma$ ):** Se encuentra entre una frecuencia de 30-35 Hz, y amplitudes entre 5 y 10  $\mu\text{V}$ . estas fases marcan el estado del sueño de liviano y profundo. Es una actividad armónica.

Las ondas producidas en los diferentes este estadios se pueden observar en (Véase Figura 1).

Figura 1. Tipos de ondas del electroencefalograma



Fuente: Torres Esteche & Monteghirfo, 2011

En el estado  $\alpha$  se marcan el sueño de movimientos oculares rápidos MOR y en las otras fases el sueño NROM (No movimientos oculares rápidos; fase tranquila del sueño llamado sueño de ondas lentas). Los proceso activos durante el sueño MOR tiene un objetivo que es desconectar de forma eficaz los sistemas motor somático y automático; donde se alcanza el sueño más profundo (sueño de ondas lentas) y se logra alcanzar el descanso reparador (Diaz Negrillo, 2013); (Tresguerras, 2009); (Carlson, 2006).

Se ha demostrado que con el consumo de algunas sustancias, aumenta el tiempo de las fases alfa y theta y disminuye la frecuencia de la fase alfa. Autores como Cubero (2005) y Spinweber *et. al.* (1983) han logrado demostrar que el L-triptófano baja el nivel de excitación durante el estado de vigilia, estableciendo así las bases para el inicio del sueño reparador.

## Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño se clasifican en disomnias (problemas para iniciar o mantener el sueño, excesiva somnolencia diurna o nocturna); parasomnias (alteración que no está relacionada con somnolencia e insomnio); trastornos del sueño asociados a problemas psiquiátricos y otros trastornos no identificados. De los trastorno del sueño existentes los más frecuentes son el insomnio, higiene del sueño inadecuada y somnolencia diurna (Torres Esteche & Monteghirfo, 2011); (Cardinali D. P., 2007) (Véase Tabla 1).

Tabla 1 Clasificación de los trastornos del sueño

<b>Disomnias</b>	
<i>Trastornos intrínsecos del sueño</i>	
1.	Insomnio psicofisiológico
2.	Insomnio idiopático
3.	Narcolepsia
4.	Hipersomnias recurrente o idiopática
5.	Hipersomnias postraumática
6.	Síndrome de apnea del sueño
7.	Trastorno de los movimientos periódicos de las piernas
8.	Síndrome de las piernas inquietas
<i>Trastornos extrínsecos del sueño</i>	
1.	Higiene del sueño inadecuada
2.	Trastorno ambiental del sueño
3.	Insomnio de altitud
4.	Trastorno del sueño por falta de adaptación
5.	Trastorno de asociación en la instauración del sueño
6.	Insomnio por alergia alimentaria
7.	Síndrome de la ingestión nocturna de comida o bebida
8.	Trastornos del sueño secundarios a la ingestión de alcohol, fármacos o drogas
<i>Trastornos del ritmo circadiano del sueño</i>	
1.	Síndrome del cambio rápido de zona horaria (síndrome transoceánico)
2.	Trastorno del sueño en el trabajador nocturno
3.	Síndrome de la fase del sueño retrasada
4.	Síndrome del adelanto de la fase del sueño

5.	Trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas
<b>Parasomnias</b>	
<i>Trastornos del despertar</i>	
1.	Despertar confusional
2.	Sonambulismo
3.	Terrores nocturnos
<i>Trastornos de la transición sueño-vigilia</i>	
1.	Trastornos de los movimientos rítmicos
2.	Trastornos del hablar nocturno
3.	Calambres nocturnos en las piernas
<i>Parasomnias asociadas habitualmente con el sueño REM</i>	
1.	Pesadillas
2.	Parálisis del sueño
3.	Erecciones relacionadas con trastornos del sueño
4.	Erecciones dolorosas relacionadas con el sueño
5.	Arritmias cardíacas relacionadas con el sueño REM
6.	Trastornos de la conducta del sueño REM
<i>Otras parasomnias</i>	
1.	Bruxismo nocturno
2.	Enuresis nocturna
3.	Distonía paroxística nocturna
<i>Trastornos del sueño asociados con procesos médicos o psiquiátricos</i>	
1.	1. Asociados con trastornos mentales: Depresión
<i>Asociados con trastornos neurológicos</i>	
1.	Trastornos degenerativos cerebrales
2.	Enfermedad de Parkinson
3.	Insomnio familiar mortal
4.	Epilepsia relacionada con el sueño
5.	Cefaleas relacionadas con el sueño

<i>Asociados con otros procesos médicos</i>	
1.	Enfermedad del sueño, Tripanosomiasis Africana
2.	Isquemia cardíaca nocturna
3.	EPOC
4.	Asma relacionada con el sueño
5.	Reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño
6.	Enfermedad ulcerosa péptica

Fuente: (Torres Esteche & Monteghirfo, 2011)

Son diferentes los trastornos del sueño, pero son muy pocos los que pueden tener manejo con una dieta equilibrada. Entre algunos de los trastornos del sueño que pueden mejorar controlando la ingesta de algunos de alimentos e incrementando el consumo de otros se encuentra el insomnio, la somnolencia diurna y la higiene del sueño inadecuada (*Trastornos extrínsecos del sueño*) (Silber & Schmitt, 2010).

### **Insomnio**

De los trastorno del sueño existentes el más frecuente es el insomnio que ha afectado a más del 40% de la población (OMS, 2014). Se caracteriza por la dificultad o incapacidad continua de iniciar el sueño, mantenerlo, o la sensación de que el mismo no es restaurador, provocando malestar o deterioro en la vida social y laboral (Torres Esteche & Monteghirfo, 2011); (Carlson, 2006); (Sierra & Dominguez, 2005).

El insomnio se puede clasificar en: insomnio agudo cuando hay una clara causa que puede ser de carácter social, psicosocial, interpersonal o del entorno, dura menos de tres meses y desaparece cuando se soluciona la causa. Insomnio crónico se debe a causas intrínsecas del organismo, puede ser primario, en este no hay enfermedad medica ni siquiátrica. Otros tipos de Insomnio son el insomnio psicofisiológico; Insomnio paradójico; e insomnio debido a una inadecuada higiene del sueño (Peraita Adrados, 2005).

### **Higiene del sueño**

La higiene del sueño es el conjunto de hábitos y costumbres que facilitan el sueño evitando factores que interfieren sobre la calidad del sueño como son luz, ruido; factores relacionados con la salud como son alimentación, práctica de ejercicio,

consumo de bebidas con cafeína. Están clasificados como un trastorno secundario por realizar actividades cotidianas que disminuyen la calidad del sueño (Carrillo Mora, Ramírez Peris, & Magaña Vázquez, 2013); (Varela Pinedo, Tello Rodríguez, Ortiz Saavedra, & Chávez Jimeno, 2010).

### **Somnolencia diurna**

Es la tendencia a que la persona se quede dormido, se presenta por disminución de la cantidad de horas de sueño, cambios en el ritmo circadiano, uso de medicamentos y mala calidad de sueño, donde, aunque el sueño es continuo no es reparador (Borquez, 2011); (De Castro & Rosales Mayor, 2010).

## Fisiología del hipotálamo

El hipotálamo es el centro principal de las funciones homeostáticas que regulan los líquidos corporales mediante dos vías la endocrina y la del SNC (sistema nervioso central); El hipotálamo cumple cuatro funciones: la función neuroendocrina (controla toda la función de las hormonas); la regulación del SNA (Sistema nerviosos autónomo) (controla diferentes funciones del organismo como la homeostasis predictiva<sup>3</sup>), la regulación de la conducta y el control de los ritmos biológicos (base de la homeostasis predictiva) (Véase Tabla 2) (Navarro, 2002).

Tabla 2 Resumen de las funciones del hipotálamo

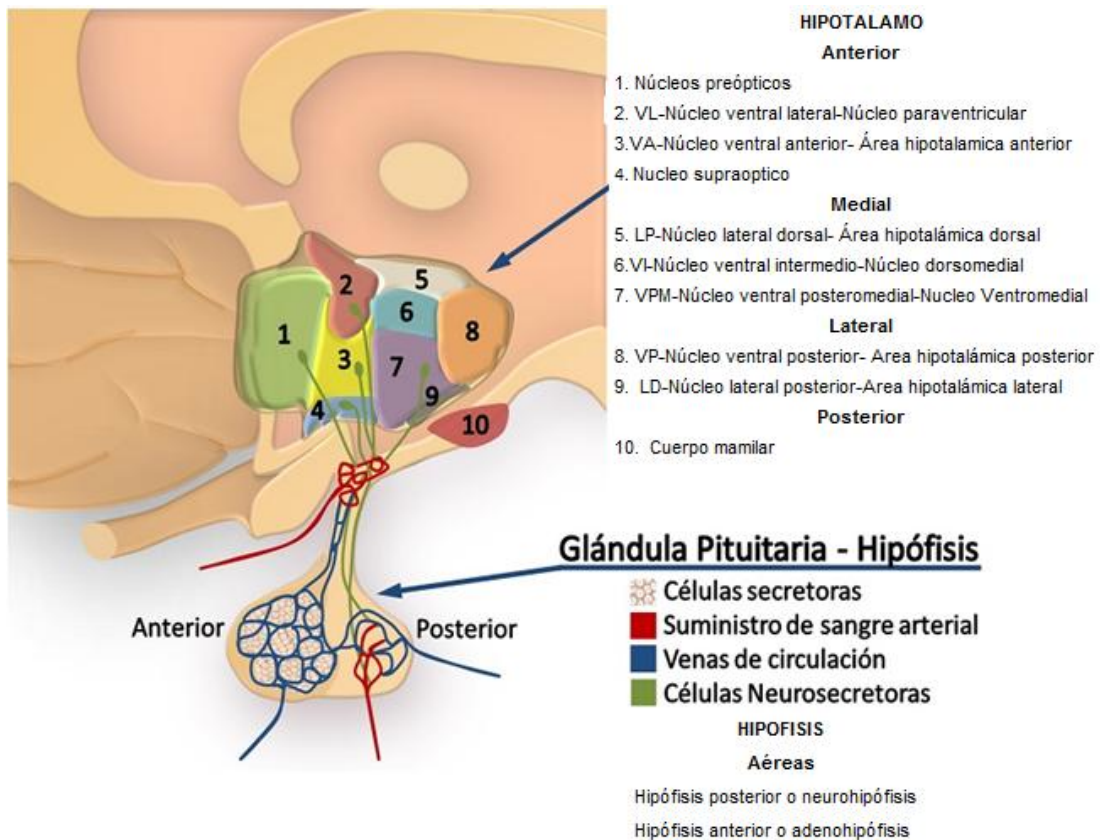
Funciones	Regulación	
1. Función neuroendocrina Glándulas endocrinas	ADH (o vasopresina): Regulación de líquidos	
	OCT (Oxitocina): Reproducción	
	TSH ( hormona estimulante del tiroides): Actúa sobre la glándula tiroidea	
	ACTH (hormona adrenocorticotropa): Actúa en las glándulas suprarrenales para la producción de corticosteroides y hormonas sexuales	
	GH ó STH-somatotropina (hormona del crecimiento): Tiene efectos sobre el crecimiento y metabolismo general	
	LH (hormona luteinizante): Actúa sobre las gónadas; estimula los folículos ováricos y producción de testosterona	
	FSH (hormona folículo estimulante): Maduración del ovulo y formación de espermatozoides	
	PRL (Prolactina ): Estimula el desarrollo mamario y la producción de leche	
2.Regulacion del SNA	Estimulación del sistema parasimpático	
	Controla el sistema simpático	
3. Regulación de la conducta	a. Conducta de defensa Actúa como núcleo de comando de reacción de defensa.	
	b. Conducta nutritiva o de apetito	Control del hambre (Aumenta )
		Aumenta la ingesta de agua (Centro control de la sed)
		Centro del control de la saciedad en alimentos (Inhibe)
	c. Conducta termorreguladora	Regula la temperatura - respuesta al calor
Regula la temperatura - respuesta al frio		
d. Conducta sexual	Neuronas que regulan componentes endocrinos	
4. Control de los ritmos biológicos	Controla los ritmos circadianos	

Fuente (Lamb, Ingram, Johnston, & Pitman, 1998)

<sup>3</sup> Homeostasis predictiva: Comprende los mecanismos que preceden un fenómeno ambiental y facilita una mejor adaptación fisiológica.

En los mecanismos que regulan el ciclo sueño-vigilia, participan diferentes núcleos del hipotálamo que tienen una función importante en la activación de las diferentes etapas del ciclo sueño-vigilia. El núcleo hipotalámico posterior con las hipocretinas para la vigilia. El núcleo ventral lateral preóptico que promueve el sueño NMOR. El núcleo reticularis pontis oralis lateral para el sueño MOR. Y el núcleo supraquiasmático para la regulación del ciclo sueño-vigilia (Véase Figura 2) (Caminero Rodríguez & Pareja b, 2008):

Figura 2. División del hipotálamo en áreas y núcleos

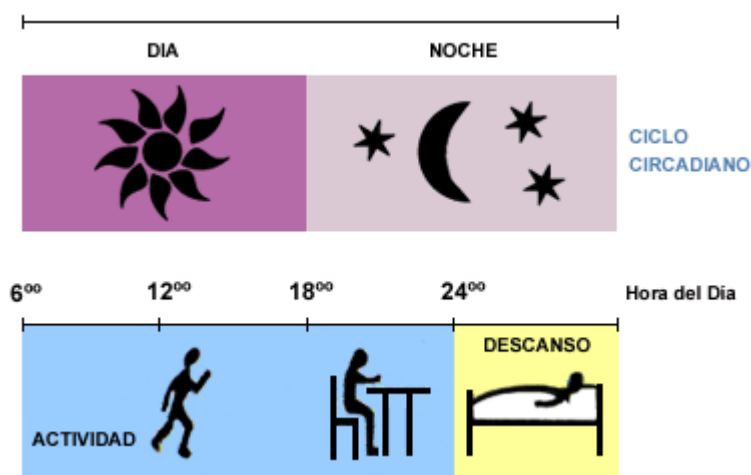


*Adaptado de Asociación educar*

Por otra parte, los ritmos biológicos son la base de la homeostasis predictiva que está basada sobre la base de un ritmo diario de aproximadamente 24 horas y un ritmo anual de 365 días, estos ritmos persisten en oscuridad o en luz continua; estos refiriéndose a los ritmos circadianos (ritmo día-noche) y ritmos circanuales (Cardinali D. P., 2007); (Navarro, 2002).

Los ritmos circadianos presentan un periodo cercano a las 24 horas son los que mantienen organizado temporalmente el organismo y le permiten sincronizarse con una oscilación ambiental o Zeitgebers<sup>4</sup> (Véase Figura 3) (Cardinali D. P., 2007).

Figura 3. Distribución sueño vigilia durante 24 horas



Fuente (Bonet Luz, 2008)

Los procesos bioquímicos, fisiológicos y conductuales están bajo el control de “relojes biológicos” presentes en el sistema nervioso central (SNC) (Cardinali D. P., 2007). En el ser humano las funciones biológicas expresadas en el ritmo circadiano incluyen: el ciclo sueño-vigilia que permite mantenerse despierto 16 horas durante el día y dormir 8 horas durante la noche, todo en forma cíclica; esto depende del núcleo supraquiasmático del hipotálamo el cual tiene un mecanismo intrínseco de tiempo, que

<sup>4</sup> Zeitgebers: Sincronizadores de ritmos biológicos

actúa como un reloj único genéticamente determinado que se regula con el ciclo luz-oscuridad (Bermúdez, 2014). La información que viaja directamente desde las células de la retina sensibles a la luz, pasan a través del tracto retinohipotalámico hacia el núcleo supraquiasmático, que luego atraviesan el ganglio cervical superior y finalmente, llegan a la glándula pineal (Castillo Rangel, Carrasco Alcántara, & Aguilar Roblero, 2014); (Bezerra de Pontes, et al., 2013).

La glándula pineal en el ser humano, representa un peso que va de 100 a 200 mg. Mide de 5 a 8 mm de longitud y 3 a 5 mm de ancho, es conocida también como cuerpo pineal es un órgano endocrino impar, se origina en el segundo mes de vida intrauterina, es una pequeña estructura que se encuentra ubicada en el techo del diencéfalo, en el centro del cerebro y detrás del tercer ventrículo (Roa & Del Sol, 2014); La función de la glándula pineal es la secreción de hormonas principalmente la melatonina. (Castillo Rangel, Carrasco Alcántara, & Aguilar Roblero, 2014); (Illnait Ferrer, 2012).

Las hormonas más implicadas en la activación del ciclo sueño-vigilia son:

### **Melatonina**

Descubierta en 1969 por Axelrod y colaboradores, quienes la consideraron una hormona que había en la glándula pineal de todos los vertebrados que intervenía, sobre todo, en el desencadenamiento de la pubertad. Sin embargo años más tarde, descubrieron que era la causante del trastorno que se llama “jet lag” o desfase en el sueño por el cambio del horario. (Martínez Hiriart, Sánchez Morffiz, Urra Torres, Thomas Michell, & Burgos Sosa, 2012)

La melatonina es una hormona endógena que se sintetiza a partir de la serotonina y el triptófano (Illnait Ferrer, 2012); Esta hormona no se almacena, es liberada una vez se sintetiza comienza a liberarse entre las 18:00 y 19:00 horas en condiciones de oscuridad, alcanza su pico más alto en la mitad de la noche. Actúa sobre dos receptores diferentes  $MT_1$  (o  $MT_{1A}$ ) (alta afinidad) y  $MT_2$  (o  $MT_{1B}$ ), que se expresan principalmente en el sistema nervioso central pero también en órganos periféricos y que funcionan acoplados a la proteína G (Romera, Cortés Cabrera, & Sánchez Murcia, 2013).

La producción de la melatonina es influenciada por diferentes factores: es inhibida por la luz y se estimula por la oscuridad, por las estaciones del año, por la edad (mayor producción en niños), por el estrés y el ejercicio o exposiciones al sol. Se conoce como la hormona de la oscuridad o del sueño. (Martínez Hiriart, Sánchez Morffiz, Urra Torres, Thomas Michell, & Burgos Sosa, 2012). Experimentos han demostrado que la privación del sueño inhibe las concentraciones de melatonina, por lo cual le dan una participación en los ritmos circadianos y la sincronización del ciclo sueño-vigilia (Cardinali, Pagano, Scacchi Bernasconi, Reynoso, & Scacchi, 2013); (Jiménez Rubio, Solís Chagoyán, Domínguez Alonso, & Benítez King, 2011); (Cardinali & Pevet, Basic aspects of melatonin action, 1998).

### **La serotonina**

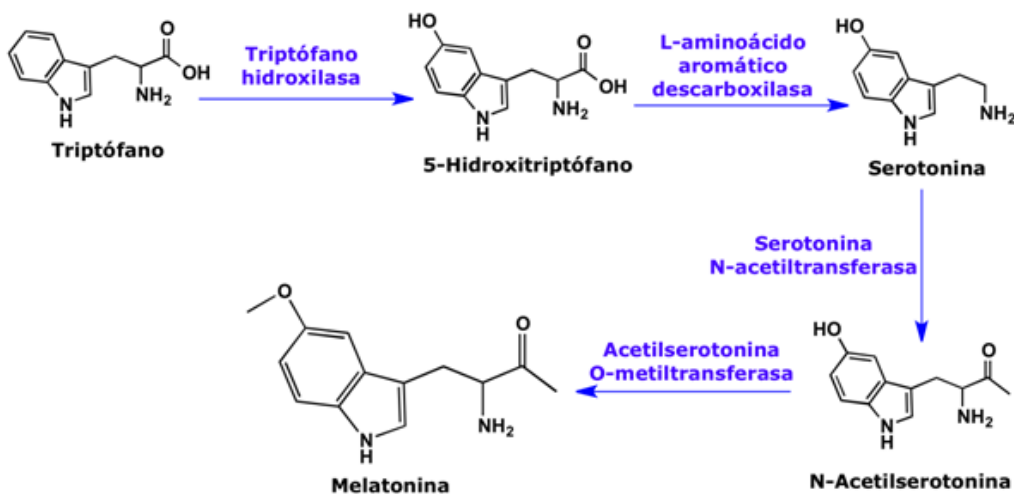
La serotonina o 5-HT es una amina biógena que actúa como neurotransmisor y neuromodulador del sistema nervioso, tiene una diversidad de mecanismos serotoninérgicos en el cerebro, la glándula pineal solo contiene el 5% del total de la serotonina, el otro 95% reside en el tracto gastrointestinal (Feijó, Casaccia Bertoluci, &

Reis, 2010). Los enterocitos del epitelio intestinal son los encargados de la recaptación y la internalización celular de la serotonina, para esto las células expresan el transportador de la serotonina en la membrana apical y la membrana basolateral; el efecto final de la serotonina varía según el tipo de receptor al que se une y esto depende de la disponibilidad de serotonina (Alcalde Herrero, 2011).

La serotonina cumple un papel importante en la alimentación y la regulación que se realiza en el hipotálamo (Adrianzen & Mazzotti, 1996); la síntesis de 5HT cerebral depende del triptófano aportado por la dieta; ya que es un aminoácido esencial proveniente de alimentos como los lácteos y derivados (leche, queso, yogurt, requesón), huevos, cereales (arroz, soja, trigo, cebada), pescado (bacalao, gambas), carnes (vacuno, pollo, porcino), legumbres y hortalizas (judías, lentejas, garbanzos, lechuga, tomates), frutos secos (almendras, nueces, cacahuetes, dátiles) y plátanos (Cubero Juárez, 2005).

En la transformación del triptófano intervienen las enzimas triptófano hidroxilasa y 5 hidroxitriptófano-descarboxilasa; cuando el triptófano está en las células cerebrales es utilizado en la síntesis de serotonina (Véase Figura 4) (Guo-Lin & Miller, 2013), donde el 2% del triptófano presente en la dieta es utilizado en esta síntesis, que se realiza en el axón terminal y se almacena con moléculas de ATP en las vesículas presinápticas (Monti, 2011); (Echave, 2008).

Figura 4. Biosíntesis de la melatonina a partir del triptófano



Fuente

(Todo sigue igual, 2014)

El nivel de serótina se mide en sangre como 5-HT (nivel de 5hidroxitriptamina). El rango normal es de 101 a 283 ng/mL. Si la medición se hace en orina, se necesita orina de 24 horas y se mide el ácido 5 hidroxindoleacético (A5-HIA) que es un metabolito que se desecha en la orina, el rango normal es de 3 a 15 mg/24 h; como método más exacto se valora serotonina y triptófano en sangre mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) (Rangel Daz, García Gonzalez, Ramírez Arroyo, & Parra G., 2009).

## El triptófano

El triptófano se encuentra entre los aminoácidos esenciales. Cuando es absorbido en el tracto gastrointestinal, es distribuido a todos los tejidos del organismo, para luego pasar a las membradas celulares donde queda de un 10%-20% en forma libre y el resto del 80% al 90% es transportado unido a la albumina a través de la sangre hacia el cerebro para ser utilizado en la síntesis de sus metabolitos (Cubero Juárez, 2005). Los niveles de triptófano permanecen elevados en el plasma cuando se consume una mayor cantidad de carbohidratos que de proteínas. La concentración final en el sistema nervioso central depende del balance dietético generándose un ritmo circadiano propio (Alcalde Herrero, 2011).

El triptófano se convierte primero 5-hidroxitriptófano (5-HPT) por la enzima limitante triptófano-5-hidroxilasa (TPH), que no se satura a concentraciones normales; (Mahonya, Clarke, Borrea, Dinana, & Cryana, 2014). Este compuesto se encuentra bajo la influencia del ciclo de luz-oscuridad, producto de la actividad de la glándula pineal, la cual es responsable de la n-metilación de la 5-Ht para producir melatonina (Alcalde Herrero, 2011).

La disminución de la disponibilidad de triptófano afecta en gran medida la síntesis de 5-HT (serotonina), por lo tanto puede inducir a síntomas depresivos en sujetos susceptibles (Browne, Clarke, Dinan, & Cryan, 2012).

El L-triptófano es utilizado para los desórdenes del sueño, ya que se ha observado un aumento en la fase No-MOR después de su consumo, alcanzando la persona un estado de relajación con una dosis de triptófano de 2-3 g/día y se sugiera consumir antes de iniciar el reposo en la noche (Cubero Juárez, 2005). Los efectos

más importantes con el consumo de triptófano están sobre la memoria, el estado de ánimo y el estado de alerta cuando se evidencia un aumento en el plasma sanguíneo (Silber & Schmitt, 2010).

Silber and Schmitt (2010) escribieron un artículo donde resumen los diferentes estudios realizados para evidenciar el efecto del consumo del triptófano sobre la mejora en los trastornos del sueño.

### La alfa-lactoalbúmina

La alfa-lactoalbúmina es la segunda proteína más abundante del suero de la leche, tiene función biológica y bioquímica por participar en reacciones enzimáticas; la alfa-lactoalbúmina se encuentra dentro de las leches que contienen lactosa, la principal función es la síntesis de lactosa a partir de la glucosa y galactosa, está compuesta de 123 aminoácidos dentro de los cuales está el triptófano (Peso Echarri, et al., 2012); (Arroyo Castellon & Jimenez Farak, 2013) (Véase tabla 3).

Tabla 3 Concentración de proteínas en la leche materna y leche de vaca

Componentes	Leche de vaca (g/kg)	Leche materna (g/kg)
Caseína	26	3.7
Proteínas de suero	6.3	6.1
α-Lactoalbúmina	3.2	2.4
β-Lactoglobulina	1.2	0

Fuente: Adaptado Gil 2004; Peso y otros, 2012

En alimentos se utiliza como ingrediente funcional en el desarrollo de productos funcionales por tener un alto contenido de aminoácidos y ser libre de lactosa y con fácil digestión.

Existen productores de concentrados de materias primas lácteas que aportan contenidos hasta de un 90% de alfa-lactoalbúmina bovina y concentraciones de triptófano hasta de 4.8% del total de los aminoácidos (Davisco Foods International, Inc., 2014).

### **Investigaciones realizadas adicionando alfa-lactoalbúmina y triptófano**

En los últimos diez años se han realizado investigaciones cuantitativas y cualitativas, enfocadas en evaluar el efecto del aumento de triptófano en plasma con el consumo de alfa-lactoalbúmina ya sea incorporada en bebidas o consumida directamente. Estos estudios se han llevado a cabo en ratas y en humanos.

Fernstrom, y otros (2013), realizaron un estudio con seis varones a los cuales se les dio a consumir una bebida con 40gramos de alfa-lactoalbúmina, tomando muestra de sangre antes y después de consumir la bebida, sangrando las personas intervenidas cada 30 minutos durante 4 horas; como resultado se obtuvo que la bebida con alfa-lactoalbúmina provocó un aumento en las concentraciones de triptófano plasmático, alcanzando el mayor valor a los 90 minutos, con una caída a los 240 minutos.

Sandström (2008) citado por Peso Charri (2012) realizó un estudio en recién nacidos sanos donde las fórmulas adicionadas con alfa-lactoalbúmina dieron concentración mayor de triptófano en plasma (Peso Echarri, et al., 2012).

Markus, C. R. (2005), realizó un estudio con 28 personas donde 14 personas consumieron alfa-lactoalbúmina y las otras 14 personas consumieron placebo; el autor quería evaluar, si el consumo de alfa-lactoalbúmina en la noche aumenta el triptófano en plasma y mejora el estado de alerta y rendimiento en la mañana después de dormir en personas con trastornos del sueño. Para el grupo que consumió alfa-lactoalbúmina, el triptófano se incrementó en plasma en un 130%. Este incremento de las concentraciones de triptófano fue asociado con la disminución de la somnolencia y de los problemas de atención en la mañana siguiente en estos pacientes (Markus, et al., 2005).

Heine (1996) citado por Peso Charri (2012) realizó un estudio donde comparaba una fórmula de leche infantil alta proteína (18g/L) y baja en alfa-lactoalbúmina, con dos fórmulas infantiles con baja proteína (13g/L) y con concentración media y alta de alfa-lactoalbúmina; obteniendo como resultados que los recién nacidos que consumieron la leche a la que se adicionó alto contenido de alfa-lactoalbúmina y baja concentración de proteína, incrementaron la concentración de triptófano sérico de igual manera que en los recién nacidos que se alimentan con leche materna, demostrando que las formulas infantiles enriquecidas con alfa-lacto-albúmina son más similares en su composición a esta leche materna.

Hajak G & otros (1991), citado por Cubero y otros (2006), en la década de los 90 administraron triptófano a pacientes a las 9:00 horas y a las 23:00 horas en una dosis de 1-5g, en este caso el analito de interés fue la melatonina en sangre, donde se observó que una hora después de la administración aumentó su concentración, reflejando una significativa mejora en los trastornos del sueño (Cubero, et al., 2006).

Spinweber C. (1986), citado por Cubero y otros (2006), indicó que en hombres, la administración de 3 gramos de L-triptófano a lo largo de 6 noches produjo a partir de la 4 noche un descenso de la latencia del sueño, posterior a este estudio, Spinweber recomendó usar 2 gramos diarios de triptófano durante 4 semanas para el tratamiento crónico del insomnio severo.

Otros estudios (Barahona Madrigal, Vidaurre Mora, Sevilla Acosta, Rodríguez Rodríguez, & Monge Escobar, 2013); (Alvarado Fernández, et al., 2012); (Adrianzen & Mazzotti, 1996) han demostrado que el sueño adecuado es relacionado con buena salud y con buenos patrones de alimentación; las personas que duerme menos es

porque en su alimentación consume alimentos ricos en energía con mayores calorías provenientes de las grasas y carbohidratos refinados. Si se consumieran más porciones de verduras y frutas y alimentos bajos en calorías con frecuencia se tendría mejor calidad de sueño. Además, el horario de la comida y el tamaño de la porción también influye en el sueño (Peuhkuri, Sihvola, & Korpela, 2012).

Debido a que varios autores han logrado mostrar el incremento de la concentración de triptófano en la sangre después de consumir alimentos con alto contenido de alfa-lactoalbúmina y soportados en la función fisiológica específica del triptófano en el organismo, se ha observado que en los últimos años ha incrementado el desarrollo de bebidas funcionales que declaran el *claim* (Declaración nutricional o saludable de un alimento) relacionado con los beneficios de la alfa-lactoalbúmina, encontrando diferentes productos con declaraciones como “*ayuda a tener un mejor sueño y relajación después de ser consumido*” (Véase Tabla 4).

Tabla 4 Productos encontrados en el mercado con adición de alfa-lactoalbumina

<b>Producto</b>	<b>Claim</b>	<b>País</b>	<b>Año</b>
Good Night Milk.	Help with relaxation (Ayuda a la relajación)	China	2006
Mengniu Good Night Milk	Enriched with alpha-lactalbumin Enriquecido con alfa-lactoalbumina	China	2007
Anti-Stress Supplements	Alfa-lactalbumin which is a source of tryptophan, a serotonin precursor Alfa-lactoalbúmina, fuente de triptófano precursor de la serotonina	Francia	2012

Fuente: (Mintel, 2014)

## **Conclusiones**

La concentración del triptófano está directamente relacionada con los trastornos del sueño, ya que es fundamental para la secreción de serotonina y la melatonina.

Entender los mecanismos que participan en la fisiología y la regulación del sueño es importante para desarrollar alimentos que contribuyan a mejorar la calidad de vida de los consumidores que presentan trastornos del sueño.

La alfa-lactoalbúmina se convierte en una buena alternativa como materia prima para desarrollar alimentos que aporten beneficios saludables.

## Referencias

Adrianzen, C., & Mazzotti, G. (1996). Serotonina y transtornos de la alimentación. *Neuro Psiquiatria*, 142-154.

Alcalde Herrero, A. I. (2011). *Importancia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología intestinal*. Zaragoza: Cometa, S.A.

Alvarado Fernández, V., Arroyo Sánchez, G. d., Castro Ulloa, G., Fuentes Ocampo, F., Marín Castro, J. P., Soto Montero, G., & Zumbado Vásquez, M. F. (2012). Impacto que tiene la falta de sueño sobre las habilidades cognitivas de una población de estudiantes de Medicina. *Medicina Legal de Costa Rica*, 19-38.

Arroyo Castellon, Y. P., & Jimenez Farak, Y. N. (2013). *Evaluación del rendimiento de la alfa-lactoalbumina extraída del lactosuero dulce evaporado*. Cartagena: Universidad de Cartagena.

Barahona Madrigal, A. I., Vidaurre Mora, E. J., Sevilla Acosta, F. J., Rodríguez Rodríguez, J., & Monge Escobar, S. E. (2013). El Trabajo Nocturno y sus Implicaciones en la Salud de Médicos, Enfermeras y Oficiales de Seguridad de los Hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social en Costa Rica. *Medicina Legal de Costa Rica*, 17-36.

Bermúdez Cicchino, A. N. (2013). *Técnicas de procesamiento de EEG para detección de eventos*. Buenos aires, Argentina.

Bermúdez, J. (2014). Enfermedad laboral relacionada a trastornos del sueño por alteración del ritmo circadiano (TSRC). A propósito de un caso. *Medicina Legal de Costa Rica - Edición Virtual*, 31(1).

Bezerra de Pontes, A. L., Galvão Januário Engelberth, R. C., Expedito da Silva, N., Cley Cavalcante, J., Maris de Oliveira Costa, M. S., Pinato, L., . . . De Souza Cavalcante, J. (2013). Serotonin and circadian rhythms. *Psychology Neuroscience*, 217-228.

Bonet Luz, T. (2008). *Bases anatómicas y fisiología del sueño*. Valencia: Universidad de Valencia.

Borquez, P. (2011). Calidad de sueño , Somnolencia Diurna, Salud Percibida en estudiantes universitarios. *Centro de Documentación. Investigación y Difusión de la Carrera de Psicología*.

Boullosa, O., López Mato, A., Cetkovich Bakmas, M., & Ciprian Ollivier, J. (2010). *Actualización en serotonina (neurobiología )*. Buenos Aires - Argentina: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.

Boullosa, O., López Mato, A., Cetkovich Bakmas, M., & Ciprian Ollivier, J. (2010). *Actualización en serotonina (neurobiología )*. Buenos Aires - Argentina: Asociación Argentina de Psiquiatría Biológica.

Browne, C. A., Clarke, G., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). An effective dietary method for chronic tryptophan depletion in two mouse strains illuminates a role for 5-HT in nesting behaviour. *Neuropharmacology*, 1903-1915.

Caminero Rodríguez, A., & Pareja b, J. (2008). Bases anatómicas y neuroquímicas que explican la frecuente asociación de las cefaleas con el sueño: el paradigma de la cefalea hipócnica. *Revista de neurología*, 314-320.

Cardinali, D. P. (2007). *Neurociencia aplicada Sus fundamentos*. Agustin de Vedia, Buenos Aires, Argentina: Medica Panamericana.

Cardinali, D. P., & Pevet, P. (1998). Basic aspects of melatonin action. *Sleep Medicine*, 175-190.

Cardinali, D. P., Pagano, E., Scacchi Bernasconi, P. A., Reynoso, R., & Scacchi, P. (2013). Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system. *Hormones and Behavior*, 322–330.

Carlson, N. R. (2006). *Fisiología de la conducta*. Madrid-España: Pearson Education.

Carrillo Moraa, P., Ramírez Perisb, J., & Magaña Vázquezc, K. (2013). Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 56(4), 5-15.

Castillo Rangel, C., Carrasco Alcántara, D., & Aguilar Roblero, R. (2014). Controladores del Tiempo y el Envejecimiento: Núcleo Supraquiasmático y Glándula Pineal. *Int. J. Morphol*, 409-414.

Citraroa, R., Scicchitanoa, F., De Fazio, S., Raggiob, R., Mainardic, P., Peruccad, E., . . . Russoa, E. (2011). Preclinical activity profile of protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*, 60-69.

Cote Menéndez, M., Rangel Garzón, C. X., Sánchez Torres, M. Y., & Medina Lemus, A. (2011). Bebidas energizantes; ¿Hidratantes o estimulantes? *Rev Fac Med*, 255-265.

Cubero Juárez, J. (s.f.).

Cubero Juárez, J. (2005). *Triptófano, melatonina y ritmos de actividad/ Inactividad en animales diurnos y niños lactantes. Fagocitosis y metabolismo oxidativo*.

Cubero, J., Rodríguez, A., Narciso, D., Valero, V., Paredes, S., Sánchez, J., & Barriga, C. (2006). Anotaciones basicas sobre el aminoacido triptofano. *Enfermeria Global*, No.8.

*Davisco Foods International, Inc.* (2014, abril 12). Retrieved from <http://www.daviscofoods.com/about/index.html>

De Castro, J. R., & Rosales Mayor, E. (2010). Cansancio y somnolencia durante el desempeño laboral de los conductores interprovinciales: Experiencia Peruana y planteamiento de propuestas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 237-242.

Diaz Negrillo, A. (2013). Bases bioquímicas implicadas en la regulación del sueño. *Arch Neurocienc*, 42-50.

Echave, R. (2008). *Caracterización del transportador de serotonina humano en las celulas CACO2: Estudios de los mecanismos de regulación fisiologica*. Zaragoza: Tesis doctoral.

Echeverry Chabur, J., & Escobar Córdoba, F. (2009). La medicina del sueño, especialidad médica quirúrgica en formación. *Revista Facultad Medicina*, 57(3), 201-204.

Echeverry Chabur, J., & Escobar Córdoba, F. (2009). La medicina del sueño, especialidad médica quirúrgica en formación. *Revista Facultad Medicina*, 57(3), 201-204.

Feijó, F. d., Casaccia Bertoluci, M., & Reis, C. (2010). Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão. *Rev Assoc Med Bras*, 74-77.

Fernstrom, J., Langham, K., Marcelino, L., Irvine, Z., Fernstrom, M., & Kaye, W. (2013). The ingestion of different dietary proteins by humans induces large changes in

the plasma tryptophan ratio, a predictor of brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. *Clinical Nutrition*, 1073e1076.

Gil Hernández, A. (2010). *Composición y calidad nutritiva de los alimentos*. Madrid: Editorial medica panamericana.

Guo-Lin, C., & Miller, G. M. (2013). Tryptophanhydroxylase-2:Anemergingtherapeutictargetforstress disorders. *Biochemical Pharmacology*, 1227-1233.

Illnait Ferrer, J. (2012). Melatonina: actualidad de una hormona olvidada. *CENIC Ciencias Biológicas*, Vol. 43, No. 3.

Jiménez Rubio, G., Solís Chagoyán, H., Domínguez Alonso, A., & Benítez King, G. (2011). Alteraciones del ciclo circadiano en las enfermedades psiquiátricas: papel sincronizador de la melatonina en el ciclo sueño-vigilia y la polaridad neuronal. *Salud Mental*, 167-173.

Lamb, J. F., Ingram, I. C., Johnston, I. A., & Pitman, R. M. (1998). *Fundamentos de Fisiología*. Zaragoza: Acribia. Zaragoza.

Mahonya, S. O., Clarke, G., Borrea, Y., Dinana, T., & Cryana, J. (2014). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 1-17.

Markus, C., Jonkman, L. M., Lammer, J. H., Deutz, N. E., Messer, M. H., & Rigtering, N. (2005). Evening Intake of Alpha-lactalbumin Increases Plasma Tryptophan Availability and Improves Morning Alertness and Brain Measures of Attention. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1026-1033.

Markus, C., Jonkman, L. M., Lammer, J. H., Deutz, N. E., Messer, M. H., & Rigtering, N. (2005). Evening Intake of Alpha-lactalbumin Increases Plasma Tryptophan Availability and Improves Morning Alertness and Brain Measures of Attention. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1026-1033.

Martínez Camilo, R. V. (2010). Trastornos del sueño y climaterio. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 585-593.

Martínez Hiriart, B., Sánchez Morffiz, Y., Urra Torres, K., Thomas Michell, Y. D., & Burgos Sosa, J. L. (2012). Hormona de la oscuridad. *Rev Latinoamer Patol Clin*, V, 222-232.

Masalan A., P., Sequeida, J., & Ortiz C., M. (2013). Sueño en escolares y adolescentes, su importancia y promoción a través de programas educativos. *Rev Chil Pediatr*, 554-564.

Mintel. (2014, Mayo 22). Retrieved from Mintel Group Ltd.: <http://www.gnpd.com/>

Monti, J. M. (2011). Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Medicine Reviews*, 269-281.

Naranjo Álvarez, R. J. (2010). *Trastornos del sueño*. FCM "M. Enríquez" / Áreas de Salud de Guanabacoa.

Navarro, X. (2002). Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Revista neurologica*, 553-562.

OMS. (2014, 11 07). *RIMA*. Retrieved Noviembre 07, 2014, from Trastornos del sueño y afectividad: ¿cuál es la relación?: <https://www.rima.org/Noticia.aspx?IdNota=3013>

Paiz González, A. H., & Tillett Tillett, A. I. (2012, Junio). Hábitos de estudio y consumo de sustancias inhibidoras del sueño. *Tesis*. Guatemala.

Peraita Adrados, R. (2005). Avances en el estudio de los trastornos del sueño. *Revista de neurología*, 485-491.

Peso Echarri, P., González Bermúdez, C. A., Vasallo Morillas, M., Santaella Pascual, M., Ros Berruezo, G., Frontela Saseta, C., & Martínez Graciá, C. (2012).  $\alpha$ -Lactoalbúmina como ingrediente de fórmulas infantiles. *Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición*, 6-14.

Peuhkuri, K., Sihvola, N., & Korpela, R. (2012). Diet promotes sleep duration and quality. *Nutrition research*, 309–319.

Pin Arboledas G, M. S. (2014). Higiene del sueño y melatonina. *En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría* (pp. 133-143). Madrid: Exlibris Ediciones.

Ramirez Cortes, L. (2000). *Efecto de la disminución de serotonina cerebral por restricción de triptofano sobre la actividad del sistema gabaérgico, durante el desarrollo de la rata*. Guadalajara.

Rangel Daz, G., García Gonzalez, J., Ramírez Arroyo, J., & Parra G., R. (2009). Repercusión de la serotonina en el comportamiento social.

Roa, I., & Del Sol, M. (2014). Morfología de la Glándula Pineal - Revisión de la Literatura. *Int. J. Morphol*, 515-521.

Romera, J. A., Cortés Cabrera, Á., & Sánchez Murcia, P. A. (2013). Bases moleculares de la selectividad de ligandos por receptores de melatonina. *diana*, Vol 2 No.2.

Rosales Mayor, E., & De Castro Muji, J. R. (2010). Somnolencia: Qué es, qué la causa y cómo se mide. *Acta Med Per*, 137-143.

Santibáñez M, L., Ortiz, R., Guzmán, O., Hernández Rebollar, M., Urquiza M., H., Bolaños, F., & Mercado C., R. (2008). Expresión de la triptófano hidroxilasa en tallo cerebral de ratas con restricción alimenticia. *Facultad de Biología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo*, 71-78.

Sierra Freir, J. C., Martín Ortiz, J. D., & Giménez Navarro, C. (2002). Calidad del sueño en estudiantes universitarios. *Salud mental*, 35-43.

Sierra, J. C., & Dominguez, D. (2005). Propiedades psicométricas de la dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale (dbas) en una muestra española de sujetos normales. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 37(3), 523-539.

Silber, B., & Schmitt, J. (2010). Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 387–407.

Sinning O, M., Miranda C, M., & Contreras S., A. (2005). Trastornos del movimiento inducidos por Trazodone y Veralipride: casos clínicos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 133-136.

*Todo sigue igual*. (11 de 12 de 2014). Obtenido de La química de la felicidad: <https://todosigueigual.wordpress.com/2013/11/>

Torres Esteche, V., & Monteghirfo, R. (2011). *Trastornos del sueño*. Uruguay: Prensa Médica Latinoamericana.

Tresguerras, J. A. (2009). *Anatomía y fisiología del Cuerpo Humano*. Madrid-España: MC Graw-Hill.

Vantour, A. L., Arzuaga, A. A., Bestard Romero, J., & Ocaña Fontela, N. (2010).  
Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan*, 555-566.

Varela Pinedo, L. F., Tello Rodríguez, T., Ortiz Saavedra, P. J., & Chávez  
Jimeno, H. (2010). Valoración de la higiene del sueño mediante una escala modificada  
en adultos mayores. *Acta Med Per*, 233-237.