

Crononutrición: El rol del aminoácido triptófano en las leches para lactantes como inductor del sueño

Javier Cubero¹
Ana B. Rodríguez
Moratinos¹
Montserrat Rivero²
Carmen Barriga¹

¹Departamento
de Fisiología.
Facultad de Ciencias.
Universidad
de Extremadura.
Badajoz.
²Directora de División
Científica
Laboratorios Ordesa
S.L. Barcelona

Resumen

Fundamento: El aminoácido esencial triptófano como precursor del neurotransmisor serotonina y la hormona melatonina implicados en la función fisiológica del sueño, puede jugar un papel relevante en los recién nacidos a través de los preparados para lactantes. Se analizan los efectos de preparados para lactantes disociados en sus niveles de triptófano para encarrilar el ritmo sueño/vigilia.

Material y métodos: Se han realizado dos ensayos aleatorizados con preparados para lactantes disociados en sus niveles de triptófano de tres semanas de duración. Los parámetros de sueño se cuantificaron por actimetría.

Resultados: Los resultados obtenidos en el primer ensayo muestran que estos preparados ayudan a la consolidación del ritmo circadiano sueño/vigilia. Se constata una mejoría significativamente favorable en horas de sueño, eficiencia de sueño y latencia de sueño.

Palabras clave: Triptófano. Serotonina. Melatonina. Preparados para lactantes. Sueño.

Summary

Background: The essential amino acid tryptophan, as a precursor of the neurotransmitter serotonin and melatonin hormone involved in the physiological function of sleep, can play an important role through infant formulae in the infants. In this paper the effects of unlinked in tryptophan levels infant formulae to track the sleep/wake pace is analyzed.

Methods: Two randomized trials have been conducted with unlinked tryptophan levels infant formulae during a three-week period. Sleep parameters were quantified by actimetry.

Results: Results obtained in the first trial show that these preparations help in the consolidation of circadian rhythm sleep/wake. There is a significantly positive improvement in hours of sleep, sleep efficiency and sleep latency.

Key words: Tryptophan. Serotonin. Melatonin. Infant formulae. Sleep.

Introducción

Dentro de los preparados para lactantes se encuentran las fórmulas de inicio, las cuales en un alto porcentaje de recién nacidos son el primer alimento que ingieren.

Su composición nutricional se encuentra regulada por Reglamentaciones Técnico-Sanitarias y Normativa Europea^{1,2}. Dentro de los componentes nutricionales el nivel de aminoácido triptófano viene establecido por 17 mg/100 proteína. Este aminoácido esencial triptófano a nivel fisiológico es precursor, a parte de la vitamina B3, del neurotransmisor serotonina y de la hormona melatonina, ambos con un importante papel en la regulación del ritmo sueño-vigilia³.

Existe abundante bibliografía científica y clínica que implica al aminoácido triptófano como inductor del sueño infantil⁴⁻⁶.

Desde el punto de vista nutricional, la lactancia materna aporta todos los macronutrientes y micronutrientes necesarios para el óptimo crecimiento y desarrollo del lactante, por ello es recomendada por las más prestigiosas instituciones internacionales como la OMS⁷ y nacionales como AEP⁸, pudiendo reafirmar sus ventajas tanto para el lactante así como para la madre^{9,10}. Entre los nutrientes de la leche materna se encuentra el aminoácido triptófano. Los niveles de este aminoácido a lo largo del día son cambiantes, observándose los máximos valores en la noche¹¹, periodo que coincide con una mayor demanda anabólica para la biosíntesis de serotonina y melatonina, y así ejecutar la función hipnótica.

Partiendo de todas estas premisas respecto a este aminoácido sobre su acción en el sueño y sus niveles cambiantes en la leche materna a lo largo del día, se diseñaron leches de inicio y continuación con sus componentes nutricionales disociados temporalmente, al objeto de evaluar su efecto sobre la conciliación del sueño en recién nacidos.

Material y métodos

Se han realizado dos ensayos aleatorizados con una duración de tres semanas cada uno. En el primer ensayo participaron 54 lactantes y en el segundo 30.

Correspondencia:
E-mail: jcubero@unex.es

Los componentes nutricionales de la leche infantil (*Blemil Plus 1 Forte*, Ordesa S.L.) se distribuyeron en 2 preparaciones de acuerdo a si sus componentes nutricionales eran facilitadores del sueño o de la vigilia. La leche nocturna promotora del sueño (*Blemil Plus 1 Noche*) contenía altos niveles de L-triptófano y de carbohidratos¹², bajos niveles de proteínas (para garantizar la óptima absorción del triptófano), altas concentraciones de triglicéridos de cadena media¹³ y los nucleótidos uridina 5 monofosfato¹⁴ y adenosina 5 monofosfato¹⁵. La leche activadora de la vigilia, (*Blemil Plus 1 Día*), contenía altos niveles de proteínas y bajos niveles de triptófano, las Vitaminas A, C y E las cuales poseen la capacidad de estimular la vigilia, y los nucleótidos citidina-5-monofosfato, guanosina-5-monofosfato e inosina-5-monofosfato. En resumen, habíamos dividido los componentes nutricionales de la leche estándar en dos leches que se complementaban: La *Leche Día* que era administrada desde las 06:00h hasta las 18:00h y la *Leche Noche* se suministraba desde las 18:00h hasta las 06:00h. Nada se había incrementado ni eliminado de la leche estándar (*Blemil Plus 1 Forte*), simplemente se habían disociado sus componentes según sus efectos en el sueño o en la vigilia. Las proporciones de los nutrientes Leches Día y Noche estuvieron dentro de los límites de la directiva de leches infantiles 1996/49/CE y 2003/14/CE^{1,2}.

Un primer ensayo prospectivo con duración de tres semanas a doble ciego, con fórmulas disociadas diferentes para cada semana. Se analizaron dos periodos; el periodo día desde las 06:00 h a las 18:00h, y el periodo noche comprendido desde las 18:00 a las 06:00. Durante una semana (control) los bebés siempre recibieron la misma leche estándar (*Blemil Plus 1 Forte*, Ordesa S.L.) tanto de día como de noche. En otra semana (control inverso), los niños recibieron *Blemil Plus 1 Noche* (Ordesa S.L.) durante el tiempo de luz y *Blemil Plus 1 Día* (Ordesa, S.L.) durante la noche. Durante la semana experimental los niños recibieron durante el día *Blemil Plus 1 Día* y durante la noche *Blemil Plus 1 Noche*. Se realizó un segundo ensayo semejante al anterior, salvo que para evitar el sesgo de que a mayor edad mejor calidad de sueño, la semana experimental quedaba aleatorizada en cualquiera de las tres semanas que comprendía el ensayo, además no existía la semana control inverso, sino que se administró durante el periodo día leche normal y en el periodo noche *Blemil Plus 1 Noche* (Ordesa S.L.). Estos proyectos de investigación fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación de la Universidad de Extremadura.

Mediciones de los parámetros de sueño

Para analizar la evolución del sueño de los lactantes con las diferentes fórmulas adaptadas, se utilizaron actímetros¹⁶, registrando los episodios de actividad/inactividad (*Actiwatch*, Cambridge Neurotechnology Ltd., U.K.).

Una vez retirado el actímetro del tobillo de los bebés, este fue analizado en un ordenador mediante el software "*Sleep Analysis*" (Cambridge Neurotechnology Ltd., U.K.), obteniendo los siguientes parámetros;

- Tiempo total de sueño nocturno.
- Eficiencia del sueño: de todo el tiempo que está el bebé en la cuna, cuanto tiempo se encuentra dormido.
- Minutos de inmovilidad del bebé en la cuna durante la noche.
- Latencia de sueño: Tiempo que tarda el bebé en dormirse desde que sus padres lo depositan en la cuna.
- Número de despertares nocturnos.

Además los padres completaban una agenda diaria de sueño, que consistía en anotar los periodos de sueño del lactante a lo largo de las 24 horas, así como el número de tomas y otras incidencias diarias que pudieran influir en el reposo del lactante.

El estudio estadístico de los resultados se llevo a usando la ANOVA F-Scheffe (análisis de la varianza), siendo $p < 0,05$ el nivel de significación entre los diferentes grupos.

Resultados

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos en el primer ensayo los cuales revelaron que las leches disociadas día/noche ayudan a la consolidación del ritmo circadiano sueño/vigilia¹⁷. Teniendo en cuenta que estas leches día/noche fueron administradas la última de las tres semanas que duro este primer ensayo, y al objeto de valorar si parte de los resultados obtenidos se podrían deber a que al transcurrir tres semanas, los lactantes de forma natural estuvieran más maduros en la consolidación del ritmo sueño/vigilia es decir para evitar este sesgo de a mayor edad mejor calidad de sueño, se llevó a cabo un segundo ensayo. Los resultados obtenidos son mostrados en la Tabla 2, en el cual las leches *Día/Noche* fueron administradas de forma aleatoria durante las tres semanas realizándose el ensayo a doble ciego, a

Tabla 1.
Parámetros
de sueño analizados
semanalmente tras
la administración
de la leche control,
control inversa
y experimental
en niños lactantes
con problemas de
sueño n=54

-Parámetros de Sueño	Control	Inversa	Experimental
Horas de sueño real	7,44±0,12	7,24±0,11	8,66±0,16**
% eficiencia de sueño	74,15±0,95	73,15±0,84*	79,19±1,09**
Inmovilidad (min)	327,19±9,21	306,51±6,42	411,52±13,91**
Nº de despertares	100±4,52	110,3±4,65	96,12±4,45**
Latencia de sueño (h)	27±2,4	33±2,4	20,4±1,8**
% Encuestas padres	90%	90%	100%

Cada valor representa la $X \pm DS$ de 54 niños. Dieta Control: Primera semana de 06:00-18:00; Leche de Inicio Normal y de 18:00-06:00; Leche de Inicio Normal). Leche Día: Blemil Plus 1 Forte; Leche Noche: Blemil Plus 1 Forte. Dieta Inversa: Segunda semana con la combinación control inverso: (06:00-18:00; Leche Blemil Plus 1 Noche y de 18:00-06:00; Leche Blemil Plus 1 Día). Dieta Experimental: Leche Blemil Plus 1 Día: Leche disociada en sus componentes nutricionales para consolidar la vigilia. Leche Blemil Plus 1 Noche: Leche disociada en sus componentes nutricionales para consolidar el sueño. * $p < 0,05$ con respecto a la semana A; ** $p < 0,05$ con respecto a las semanas B. Los diferentes grupos fueron comparados usando la ANOVA F-Scheffe (análisis de la varianza), siendo $p < 0,05$ el nivel de significación

Tabla 2.
Parámetros de sueño
analizados tras
la administración
aleatorizada de
3 combinaciones
semanales: Semana A
leche control, Semana
B leche Standard /
Noche y Semana C
leche Día / Noche en
niños lactantes con
problemas de sueño.
n=30

Parámetros de sueño	Semana A	Semana B	Semana C
Horas de sueño real	6,77±0,12	7,13±0,11	7,68±0,54*
% Eficiencia de sueño	69,86±0,94	76,43±0,31*	71±0,86
Inmovilidad (min)	301,95±7,34	311,93±7,66	315,15±7,51
Nº de despertares	100±3,42	101,77±7,52	102,38±6,06
Latencia de sueño (h)	36±4,8	27±2,4*	26,4±2,4*
% Encuestas padres	12%	35%	53%

Cada valor representa la $X \pm DS$ de 30 niños. Semana A: Control. De 06:00-18:00; Leche de Inicio Normal y de 18:00-06:00; Leche de Inicio Normal. Leche Día: Blemil Plus 1 Forte; Leche Noche: Blemil Plus 1 Forte. Semana B: De 06:00-18:00; Leche de Inicio Normal y de 18:00-06:00; Leche de Inicio Noche. Leche Día: Blemil Plus 1 Forte; Leche Noche: Blemil Plus 1 Noche. Semana C: De 06:00-18:00; Leche de Inicio Día y de 18:00-06:00; Leche de Inicio Noche. Leche Día: Blemil Plus 1 Día; Leche Noche: Blemil Plus 1 Forte. * $p < 0,05$ con respecto a la semana A. Los diferentes grupos fueron comparados usando la ANOVA F-Scheffe (análisis de la varianza), siendo $p < 0,05$ el nivel de significación

30 lactantes menores de 5 meses y con problemas de sueño¹⁸. Los resultados volvieron a corroborar las mismas conclusiones que hasta ahora se han reseñado, ya que siempre los mejores resultados en los parámetros de sueño se obtuvieron la semana en que los bebés tomaban la combinación *Blemil Plus 1 Día/Noche* de acuerdo con su entorno, e incluso si la semana Día/Noche era suministrada la primera o la segunda semana del estudio, los bebés mostraban una mejoría del sueño los primeros días de las semanas restantes.

Discusión

La industria de alimentos infantiles persigue fórmulas que alcancen la mayor similitud con respecto a la leche materna. De hecho, está bien documentado que la concentración de triptófano en la leche materna

representa el 2,5% del total de proteínas, mientras que en la mayoría de las fórmulas comerciales registradas el contenido del triptófano es del 1,5%⁴.

Existen acusadas variaciones circadianas en la composición de la leche humana que deben de tener una importancia funcional clave en el desarrollo de los lactantes. Sin embargo, hasta el momento no se han desarrollado en absoluto fórmulas para alimentos infantiles que tengan en cuenta estos aspectos, pese a que la información sobre la variabilidad circadiana de los componentes nutricionales de la leche humana existe desde hace décadas^{19,20}.

Las alteraciones del sueño hoy en día reciben una atención creciente por parte de los profesionales de la salud, dada la importancia que presentan en relación con el estado general de la salud. Uno de los colectivos que presenta dichas perturbaciones está formado por las personas con niños de corta edad²¹. Los trastornos del sueño de los bebés no sólo afectan

al desarrollo de sistema nervioso de los mismos, sino que afectan al ritmo de trabajo y estado de ánimo de los padres²².

El recién nacido debe de ir evolucionando su ritmo ultradiano al que esta sujeto para pasar a un ritmo circadiano en sincronía con el medio externo, lo cual no consigue hasta aproximadamente las 12 semanas de edad⁶. Sin embargo, no todos los bebés lo consiguen, puesto que un 30% de los lactantes presentan problemas de sueño²². A pesar del carácter endógeno del ritmo, determinados factores periódicos del ambiente, como son los ciclos luz/oscuridad o las pautas nutritivas como es el caso del aminoácido esencial triptófano que actúa como precursor de la serotonina y la melatonina, pueden actuar como sincronizadores (*zeitgebers*) de los ritmos circadianos. Estos datos apoyan una vez más que en los primeros momentos de vida, una correcta lactancia materna junto con la interacción de la madre y el niño son fundamentales para el óptimo desarrollo del ritmo circadiano del bebé.

Los resultados obtenidos en estos ensayos, junto con los que se han obtenido recientemente en un tercer ensayo, llevado a cabo en 30 lactantes de entre 8 y 12 meses, con cereales infantiles enriquecidos con triptófano (resultados no mostrados), han sido muy clarividentes en lo referido a la mejoría en la calidad y cantidad del sueño en estos lactantes estudiados. Por tanto, a través de sincronizadores exógenos como el ciclo luz/oscuridad y sincronizadores endógenos como son las leches *Día/Noche* los lactantes pueden mostrar una mejoría significativa en el sueño nocturno.

A la vista de todo lo expuesto podemos señalar que en los primeros meses de vida, la ingestión idónea de triptófano en cada momento del día puede actuar como *zeitgebers* ayudando a la maduración en la consolidación del ritmo sueño/vigilia. Nuestros resultados abren la puerta a la *crononutrición* basado en que no sólo hay que tener en cuenta el alimento desde el punto de vista nutricional, sino que este además debe proporcionar sincronía al ritmo biológico. En resumen, el empleo de una formula infantil adaptada cronobiológicamente en sus componentes nutricionales, con una implicación principal sobre el triptófano, presenta una mejora en la consolidación del ritmo sueño/vigilia en niños con lactancia artificial.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a todos los pediatras de la Comunidad de Extremadura su estimable parti-

cipación. Además de a todos los padres que confiaron en nosotros, enrolando a su hijo/a en los ensayos. Al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación y el apoyo proporcionado, junto a Elena Circujano Vadillo Técnico de nuestro laboratorio.

Esta investigación ha sido subvencionada por los Laboratorios Ordesa S.L.

Bibliografía

1. BOE nº 30 del 04.02.1998. 2417. Real Decreto 72/1998 del 23.02.1998. Reglamentación Técnico-Sanitaria específica de los preparados del lactante y de continuación. 3772-3780.
2. DOUE del 30.12.2006. Directiva 2006/141/CE de la Comisión del 22.12.2006 relativa a los preparados de continuación y por lo que se modifica la Directiva 1999/21/CE
3. Hajak G, Huether G, B.lanke J, Freyer B, Poeggeler P, Reimer A, Rodenbeck A, Schulz-Varzegi A, Ruether M. The influence of intravenous L-tryptophan on plasma melatonin and sleep in men. *Pharmacopsychiat* 1999; 24: 17-21.
4. Heine WE. The significance of tryptophan in infant nutrition. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467:705-710.
5. Moreno Madrid F, Muñoz Hoyos A, Sánchez Forte M, Molina Carballo A, Macías M, Escames Rosa G, et al. Valoración de un test de función pineal con l-triptófano en niños. *Investig Clin* 1999;2:297-303
6. Ardura J, Gutierrez R, Andres J, Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children. *Horm Res* 2003;59:66-72.
7. FAO/WHO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Report Series 724, Geneva: World Health Organization of United Nations.
8. Comité de lactancia materna de la AEP. *Monografías de AEP* 2004; 9 Ed. Ergon Madrid.
9. Turck D; Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. Breast feeding: health benefit for child and mother. *Arch Pediatr* 2005;12:145-65.
10. Ortega-García JA, Ferris-Tortajada J, Torres-Cantero AM, Soldín OP, Torres EP, Fuster-Soler JL et al. Full breastfeeding and paediatric cancer. *J Paediatr Child Health* 2008;44:10-3.
11. Cubero J, Valero V, Sanchez J, Rivero M, Parvez H, Rodriguez AB, Barriga C. The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn. *Neuro Endocrinol Lett* 2005;26:657-61.
12. Wurtman RJ, Wurtman JJ, Regan MM, McDermott JM, Tsay RH, JJBreu. Effects of normal meals rich carbohydrates or protein on plasma tryptophan and tyrosine ratios. *Am J Clin Nutr* 2003;77:128-32.

13. Telliez F, Bach V, Leke A, Chardon K, Libert JP. Feeding behavior in neonates whose diet contained medium-chain triacylglycerols: short-term effects on thermoregulation and sleep. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1091-1095.
14. Kimura T, Ho IK, Yamamoto I. Uridine receptor: discovery and its involvement in sleep mechanism. *Sleep*. 2001;24(3):251-60.
15. Gallopin T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, Lambolez B, Fort P. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 2005;134(4):1377-90.
16. Cubero J, Valero V, Narciso D, Moratinos AB, Barriga C. El estudio del sueño del recién nacido mediante técnicas de actimetría. *Enfermería Global* 2006;9.
17. Cubero J, Narciso D, Aparicio S, Garau C, Valero V, Rivero M, Esteban S, Rial R, Rodríguez AB, Barriga C. Improved circadian sleep-wake cycle in infants fed a day/night dissociated formula milk. *Neuro Endocrinol Lett* 2006;27(3):373-80.
18. Cubero J, Narciso D, Terrón MP, Rial R, Esteban S, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28(4):360-6.
19. Picciano MF, Guthrie HA. Copper, iron, and zinc content-mature human milk. *Am J Clin Nutr* 1976;29(3):242-54.
20. Stafford J, Villalpando S, Urquieta Aguila B. Circadian variation and changes after a meal in volume and lipid production of human milk from rural Mexican women. *Ann Nutr Metab* 1994;38(4):232-7.
21. Riukees SA, Hao H. Developing circadian rhythmicity. *Semin. Perinatal* 2000;24 (4):232-42.
22. Estivill E. Childhood insomnia due to disorderly habits. *Rev Neurol* 2000;30(2):188-91.

