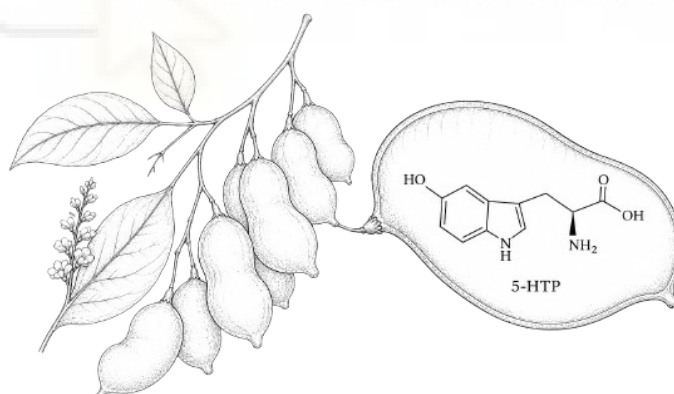


Trabajo de Fin de Grado
Grado de farmacia
Facultad de farmacia

Potencial Terapéutico de la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. en Trastornos Mentales. Seguridad y Eficacia.



Autora: Nuria Rico Calvo
Tutor: José Antonio Pico Monllor
Junio 2026, San Juan de Alicante

Agradecimientos:

A mi tutor y profesor, José Antonio Picó Monllor, por su orientación, ayuda y disponibilidad cuando lo he necesitado.

A mi familia, a mis padres por guiarme hacia las decisiones correctas; a mi hermano por ser mi ejemplo de perseverancia y resiliencia; y a mi pareja por su paciencia y apoyo.

A mis amigas, que me acompañan desde siempre.



Índice:

Resumen.....	3
Abstract.....	4
1. Introducción.....	5
1.1 Fitoterapia.....	6
1.2 Mecanismo de acción.....	7
2. Objetivo.....	9
3. Material y Métodos.....	10
3. 1. Diseño.....	10
3. 2. Fuente de obtención de datos.....	10
3. 4. Selección final de los artículos.....	14
3. 5. Evaluación de la calidad metodológica:.....	14
4. Resultados.....	16
Tabla 3. Artículos incluidos.....	19
Tabla 4. Evaluación metodológica mediante la guía CONSORT.....	23
Tabla 5. Evaluación metodológica mediante la guía STROBE.....	24
5. Discusión.....	25
5.1 Eficacia del 5-HTP en depresión.....	25
5.2 Eficacia en trastornos relacionados con ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo.....	26
5.4 Seguridad, dosificación y limitaciones metodológicas.....	27
6. Conclusión.....	29
Bibliografía:.....	31

Resumen

Objetivo: Revisar la evidencia científica disponible sobre el potencial terapéutico de *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. y su principal metabolito activo, el 5-hidroxitriptófano (5-HTP), en trastornos mentales.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática mediante la consulta de las bases de datos MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science y Cochrane Library. Se incluyeron estudios realizados en humanos, solo o combinado con otros compuestos, en pacientes con trastornos mentales. Se excluyeron revisiones, metaanálisis, estudios en animales, artículos no relacionados con el objetivo del trabajo y textos no disponibles de texto completo.

Resultados: Se seleccionaron 8 estudios para su análisis que mostraron una correlación positiva entre 5-HTP en la depresión, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y alteraciones del sueño. En general, presentó buena tolerabilidad y no se notificaron efectos adversos graves en la mayoría de los estudios.

Conclusión: El 5-HTP podría ser de interés como compuesto terapéutico en algunos trastornos mentales. Sin embargo la evidencia es limitada por la heterogeneidad de los estudios, el tamaño muestral y la falta de ensayos específicos con extractos estandarizados de *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill.

Palabras clave: *Griffonia simplicifolia*, 5-hidroxitriptófano, 5-HTP, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, sueño, seguridad.

Abstract

Objective: To review the available scientific evidence on the therapeutic potential of *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. and its main active metabolite, 5-hydroxytryptophan (5-HTP), in mental disorders.

Method: A systematic bibliographic review was carried out using the MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science and Cochrane Library databases. Human studies evaluating the use of 5-HTP, either alone or combined with other compounds, in patients with mental disorders were included. Reviews, meta-analyses, animal studies, articles unrelated to the objective of this work and studies without full-text availability were excluded. Finally, 8 studies were selected for analysis.

Results: The reviewed studies showed favorable results for 5-HTP in depression, obsessive-compulsive disorder and sleep disturbances. Overall, 5-HTP showed good tolerability, and no serious adverse effects were reported in most studies.

Conclusion: 5-HTP could be of interest as a complementary therapeutic option in some mental disorders. However, the evidence is limited due to the heterogeneity of the studies, the small sample sizes and the lack of specific clinical trials using standardized extracts of *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill.

Keywords: *Griffonia simplicifolia*, 5-hydroxytryptophan, 5-HTP, depression, obsessive-compulsive disorder, sleep, safety.

1. Introducción

Los trastornos mentales constituyen en la actualidad uno de los retos más importantes para la salud pública global, dada su elevada prevalencia, el efecto que ejercen sobre la atención médica y los costos que implican. De acuerdo con datos proporcionados por la OMS, se estima que más de mil millones de individuos padecen en la actualidad trastornos de salud mental como la ansiedad y la depresión, lo que los convierte en la segunda causa de discapacidad que afecta de manera directa a la calidad de vida de los pacientes¹.

Desde un enfoque neurológico, la teoría monoaminérgica ha sido objeto de estudio para comprender los trastornos del estado emocional en términos de neuroquímica. Esta teoría sostiene que existen vínculos entre la depresión y la ansiedad y las alteraciones en la neurotransmisión de las monoaminas, incluyendo la serotonina. Este neurotransmisor desempeña un papel crucial en la regulación del estado de ánimo, el sueño y la gestión de las emociones. Por consiguiente, las disfunciones en la serotonina han sido vinculadas con los síntomas característicos de estas enfermedades, lo que la establece como un objetivo terapéutico fundamental en el desarrollo de tratamientos para la depresión, la ansiedad y el insomnio².

En la actualidad, los enfoques farmacológicos dirigidos a tratar este tipo de trastornos se centran en la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica y monoaminérgica, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) uno de los grupos de medicamentos más utilizados debido a su efectividad en el manejo de los síntomas de ansiedad y depresivos. Aunque su impacto es menor en patologías vinculadas a trastornos del sueño, también pueden ser empleados por sus propiedades sedantes³.

A pesar de la gran aceptación de estos medicamentos y su probada eficacia, existen numerosas restricciones en su aplicación. Entre ellas se destacan efectos secundarios comunes como náuseas, vómitos, insomnio, fatiga, cefaleas, reducción del libido y agitación⁴, así como efectos no deseados

a largo plazo incluyendo sequedad bucal, sudoración excesiva, problemas sexuales, aumento de peso e incluso patologías como la osteoporosis o la diabetes mellitus, entre otras⁵.

Además, no todos los pacientes muestran una respuesta satisfactoria al tratamiento, y la acción de los antidepresivos ISRS puede tardar en hacer efecto, requiriendo entre dos a cuatro semanas para que se observe una mejora clínica importante. Esto limita su uso en situaciones agudas y puede ocasionar una disminución en la adherencia debido a la falta de resultados inmediatos⁶.

Otro problema relevante relacionado con el uso de los ISRS es el efecto rebote, que puede ocurrir si se interrumpe el tratamiento de forma brusca. Este fenómeno provoca un desajuste en la transmisión de serotonina y puede dar lugar a síntomas como ansiedad, mareos o irritabilidad, que podrían ser malinterpretados como una recaída en la enfermedad.

1.1 Fitoterapia

Por todo esto, es relevante encontrar opciones que presenten una mayor tolerancia, accesibilidad y potencial coste-efectividad, considerando que las plantas medicinales son un foco principal de investigación. La fitoterapia podría ayudar a ampliar las alternativas disponibles en un sistema de salud que enfrenta limitaciones en recursos o que exige un alto esfuerzo en el cuidado de la salud mental. En este contexto, la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. Se investiga para el tratamiento de la depresión, la ansiedad y síntomas de trastornos mentales vinculados al insomnio.

La *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill es una planta trepadora que se encuentra en las sabanas de África occidental (Imagen 1). Sus semillas, la droga vegetal, han sido utilizadas tanto como alimento como para fines terapéuticos, incluyendo el tratamiento de la depresión (Imagen 2). Su principal interés radica en su alto contenido de 5-hidroxitriptofano (5-HTP), su principal

metabolito activo secundario. Este compuesto es un aminoácido que actúa como precursor de la serotonina, la cual juega un papel importante en la regulación del estado de ánimo, la ansiedad y el sueño. Debido a su conexión con la serotonina, se ha comenzado a considerar como un posible complemento de origen natural para el tratamiento de trastornos mentales relacionados con deficiencias en este neurotransmisor⁷.



Imagen 1. *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill.



Imagen 2. Droga vegetal de la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill.

1.2 Mecanismo de acción.

Como se muestra en la Imagen 3. El 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es el principal metabolito activo que se obtiene de la planta *Griffonia simplicifolia*, desempeñando el papel de precursor directo de la serotonina en el sistema nervioso central. Al ser ingerido, el 5-HTP es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y se transforma en serotonina gracias a la acción de la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa, aumentando así la disponibilidad de este neurotransmisor en el cerebro. Este incremento en la transmisión serotoninérgica se relaciona con la regulación del estado anímico, la ansiedad y el ciclo de sueño y vigilia. En el caso de la depresión y los

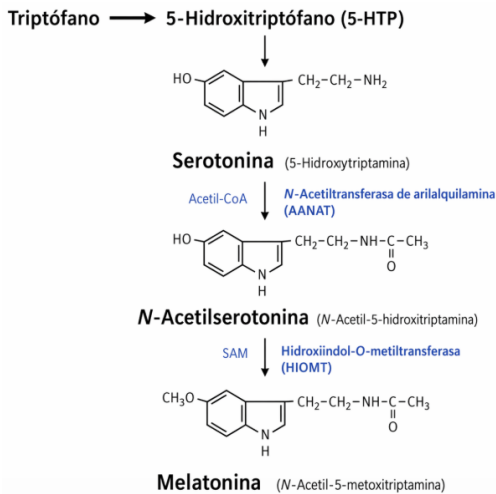


Imagen 3. Cascada de señalización de la síntesis de melatonina.

trastornos de ansiedad, las alteraciones en la función serotoninérgica se vinculan con síntomas afectivos, por lo que el aumento de serotonina producido por el 5-HTP podría favorecer una mejora clínica en los síntomas. Además, la serotonina también es un precursor de la melatonina en la glándula pineal, lo que conecta de manera indirecta al 5-HTP con la regulación de los ritmos circadianos y la mejora de trastornos del sueño, como el insomnio^{10,11}.

Recientemente, los estudios científicos relacionados con la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. ha crecido significativamente. Diferentes investigaciones han investigado sobre su función como precursor de la serotonina. Esta característica ha generado un interés mayor en su uso terapéutico, y algunos ensayos clínicos realizados indican que la suplementación con 5-HTP puede ser útil para aliviar síntomas de depresión, ansiedad y problemas del sueño, además de mostrar un perfil de tolerancia más favorable en comparación con tratamientos tradicionales⁷.

En este contexto, es necesario explorar en mayor profundidad el conocimiento científico existente sobre sustancias naturales que puedan afectar la neurotransmisión vinculada a los trastornos psicológicos. Por lo tanto, este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo examinar críticamente la información disponible sobre la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. y su metabolito principal, el 5-hidroxitriptófano (5-HTP), enfocándose en sus características farmacológicas, su forma de actuar en el sistema nervioso central y su posible aplicación en tratamientos. De esta manera, se busca evaluar su papel potencial tanto como una alternativa como un coadyuvante a las medicaciones convencionales, teniendo en cuenta factores esenciales como su efectividad, seguridad y disponibilidad.

2. Objetivo

El principal objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es revisar la literatura disponible sobre el potencial terapéutico de *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. y de su principal metabolito activo, el 5-hidroxitriptófano (5-HTP), en el abordaje de trastornos mentales relacionados con la neurotransmisión serotoninérgica. Para ello, se analizan estudios realizados en humanos que evalúan el uso del 5-HTP en depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y alteraciones del sueño, teniendo en cuenta tanto su administración como tratamiento único como su empleo en combinación o como suplemento de otros tratamientos.

Además, se pretende valorar la eficacia observada en los estudios incluidos, comparar las dosis utilizadas y describir la seguridad del 5-HTP a partir de las reacciones adversas descritas. Además se busca diferenciar la evidencia científica disponible sobre el 5-HTP de la aplicabilidad real a preparados de *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill., ya que la mayoría de estudios no evalúan directamente extractos estandarizados de la planta, sino su principal compuesto activo.

3. Material y Métodos

3. 1. Diseño

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido desarrollado mediante una revisión bibliográfica sistemática de la literatura científica disponible. Este enfoque permite recopilar, analizar y sintetizar la evidencia científica existente en relación con el uso de la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill. y su principal metabolito activo 5-HTP, en el abordaje de diversos trastornos mentales.

Al tratarse de una revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una pregunta de investigación utilizando la estrategia PIR (Población, Intervención y Resultados), definiendo de manera clara los elementos clave del problema de investigación. en este caso:

- Población: pacientes con trastornos mentales como depresión, ansiedad o insomnio, derivados de la alteración del metabolito 5-HTP.
- Intervención: la acción a analizar, las propiedades antidepresivas y/o ansiolíticas de la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill.
- Resultado: eficacia y seguridad del tratamiento con anterior planta mencionada.

La revisión se ha llevado a cabo siguiendo un proceso estructurado de búsqueda, selección y análisis de artículos científicos, con el objetivo de garantizar la reproducibilidad del proceso.

3. 2. Fuente de obtención de datos

Los datos fueron recopilados mediante la consulta a diferentes bases de datos bibliográficas referentes en el ámbito de ciencias de la salud, entre las que se incluye MEDLINE(a través de pubmed), EMBASE, The Cochrane Library, Scopus y Web of Science.

3. 3. Tratamiento de la información

Una vez establecidos los componentes de la investigación, se llevó a cabo la identificación de los descriptores de salud pertinentes mediante la consulta del DeCS (descriptores en ciencias de la salud), con el fin de obtener los correspondientes términos MeSH. En la Tabla 1 se recogen los principales descriptores empleados, entre los que se incluyen ansiedad (*anxiety*), depresión (*depressive disorder*), insomnio (*insomnia*), trastorno mental (*mental disorder*), 5-hidroxitriptofano (*5-hydroxytryptophan*) y efectividad (*treatment outcome*).

Tabla 1. Principales descriptores utilizados en la ecuación de búsqueda de las diferentes bases de datos.	
Términos	Descriptores DeCS
Ansiedad	Anxiety disorders
Depresión	Depressive disorders
Insomnio	Insomnia
Trastorno mental	Mental disorder
5-HTP	5-hydroxytryptophan
<i>Griffonia simplicifolia</i>	<i>Griffonia simplicifolia</i>
Efectividad	Treatment outcome

La estrategia se limitó a estudios realizados en humanos mediante el uso del filtro correspondiente, y se excluyeron los tipos de publicación correspondientes a revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis con el objetivo de centrarse en estudios originales. Además, se emplearon sinónimos

y variantes terminológicas (*Entry Terms* y términos libres) para ampliar la sensibilidad de la búsqueda y garantizar la recuperación de la mayor cantidad posible de evidencia relevante.

A continuación, se procedió a la búsqueda de artículos según las ecuaciones descritas en la Tabla 2 adaptándolas a las particularidades de cada base de datos.

Tabla 2. Ecuaciones y bases de datos consultadas	
Bases de Datos	Ecuaciones
MEDLINE	(("Mental Disorders"[MeSH Terms] OR "Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Major Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Anxiety Disorders"[MeSH Terms] OR "Attention Deficit Disorder with Hyperactivity"[MeSH Terms] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[MeSH Terms] OR "depression"[Title/Abstract] OR "depressive"[Title/Abstract] OR "anxiety"[Title/Abstract] OR "ADHD"[Title/Abstract] OR "attention deficit"[Title/Abstract] OR "insomnia"[Title/Abstract] OR "sleep disorder*"[Title/Abstract]) AND ("Griffonia"[MeSH Terms] OR "5-Hydroxytryptophan"[MeSH Terms] OR "Griffonia simplicifolia"[Title/Abstract] OR "Griffonia"[Title/Abstract] OR "5-HTP"[Title/Abstract] OR "5-Hydroxytryptophan"[Title/Abstract]) AND ("Treatment Outcome"[MeSH Terms] OR "efficacy"[Title/Abstract] OR "effectiveness"[Title/Abstract] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract]) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT ("Review"[Publication Type] OR "systematic review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])

Tabla 2. Ecuaciones y bases de datos consultadas	
Embase	('mental disease'/exp OR 'depression'/exp OR 'major depression'/exp OR 'anxiety disorder'/exp OR 'attention deficit hyperactivity disorder'/exp OR 'insomnia'/exp OR depression:ti,ab OR depressive:ti,ab OR anxiety:ti,ab OR adhd:ti,ab OR 'attention deficit':ti,ab OR insomnia:ti,ab OR 'sleep disorder*':ti,ab) AND ('griffonia simplicifolia'/exp OR '5 hydroxytryptophan'/exp OR 'griffonia simplicifolia':ti,ab OR griffonia:ti,ab OR '5-htp':ti,ab OR '5-hydroxytryptophan':ti,ab) AND ('treatment outcome'/exp OR efficacy:ti,ab OR effectiveness:ti,ab OR 'treatment outcome':ti,ab) AND [humans]/lim NOT ('review'/it OR 'systematic review'/it OR 'meta analysis'/it)
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("major depression" OR anxiety OR insomnia)) AND (TITLE-ABS-KEY ("griffonia simplicifolia" OR "5-HTP")) AND (TITLE-ABS-KEY (efficacy OR effectiveness OR "treatment outcome")) AND (TITLE-ABS-KEY (human OR humans)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))
cochrane Library	(depression OR anxiety OR ADHD OR insomnia OR sleep disorder*) AND ("Griffonia simplicifolia" OR Griffonia OR "5-HTP") AND (efficacy OR effectiveness OR "treatment outcome")
Web of Science	TS=(("mental disorder*" OR "depressive disorder*" OR "major depressive disorder" OR "anxiety disorder*" OR "ADHD" OR "attention deficit" OR "insomnia" OR "sleep disorder*" OR depression OR depressive OR anxiety) AND ("Griffonia

Tabla 2. Ecuaciones y bases de datos consultadas	
	simplicifolia" OR Griffonia OR "5-HTP" OR "5-hydroxytryptophan") AND (efficacy OR effectiveness OR "treatment outcome*") AND (humans OR patients OR adults)) NOT DT=(Review OR "Meta-Analysis") NOT TS=(rats OR mice OR animal* OR "in vitro")

3. 4. Selección final de los artículos

Se escogieron para su estudio los artículos que cumplan los siguientes criterios:

Como criterio de inclusión se tuvieron en cuenta los artículos que son ensayos clínicos realizados en seres humanos con algún tipo de trastorno mental sin restricción de género o edad, empleando el uso del 5-HTP solo o en combinación con otro con otro principio activo, sin restricción en cuanto a la dosis, frecuencia y duración de la intervención y que estén redactados en inglés o español.

Como criterio de exclusión, se descartaron los artículos que eran revisiones sistemáticas o metaanálisis, hechos en animales, en sujetos que presentaban otro tipo de patología como las migrañas o que su texto completo era inaccesible.

3. 5. Evaluación de la calidad metodológica:

Finalmente, se evaluó la calidad metodológica de los estudios seleccionados usando la guía CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos y la declaración STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para

los estudios observacionales. La herramienta CONSORT consiste en 25 elementos, donde se asigna una puntuación de “0” si no se cumple el criterio, “1” si se cumple, “X” si no es aplicable y “0,5” para cada subelemento de aquellos criterios que se dividen en dos partes.

Por otro lado, la declaración STROBE incluye 22 elementos organizados en varias secciones (título y resumen, introducción, métodos, resultados y discusión), destinados a evaluar la calidad de los reportes en estudios observacionales, como los de cohortes, casos y controles, y estudios transversales. En este caso, se comprobó el cumplimiento de cada elemento para cada estudio revisado.

Los resultados de estas evaluaciones fueron presentados en dos tablas separadas, una para los ensayos clínicos (CONSORT) y otra para los estudios observacionales (STROBE), abarcando todos los artículos que se seleccionaron.

Además, la información recopilada de los diversos ensayos clínicos y estudios observacionales se resumió en una tabla que incluía las variables siguientes: autor y colaboradores, el año de publicación, el tipo de diseño, las características de los participantes, el efecto, la intervención realizada, la duración del tratamiento y los resultados principales obtenidos.

4. Resultados

En la presente revisión sistemática se exploraron las bases de datos Medline(n=35), Scopus (n= 23), Embase (n= 186), Web Of Science (n= 15) y Cochrane Library (n= 53) obteniéndose un total de 312 artículos junto a 1 más por búsqueda manual. De todos los artículos se descartaron 50 repetidos y se cribaron un total de 263 de los cuales fueron excluidos 238 debido a que el texto estaba incompleto o que se refería a otras patologías como, por ejemplo, la migraña, entre otros. Los artículos seleccionados fueron 25 que finalmente se incluyeron 8, rechazando 17 porque no eran relevantes o no tenían la calidad necesaria para su inclusión, Figura 1.

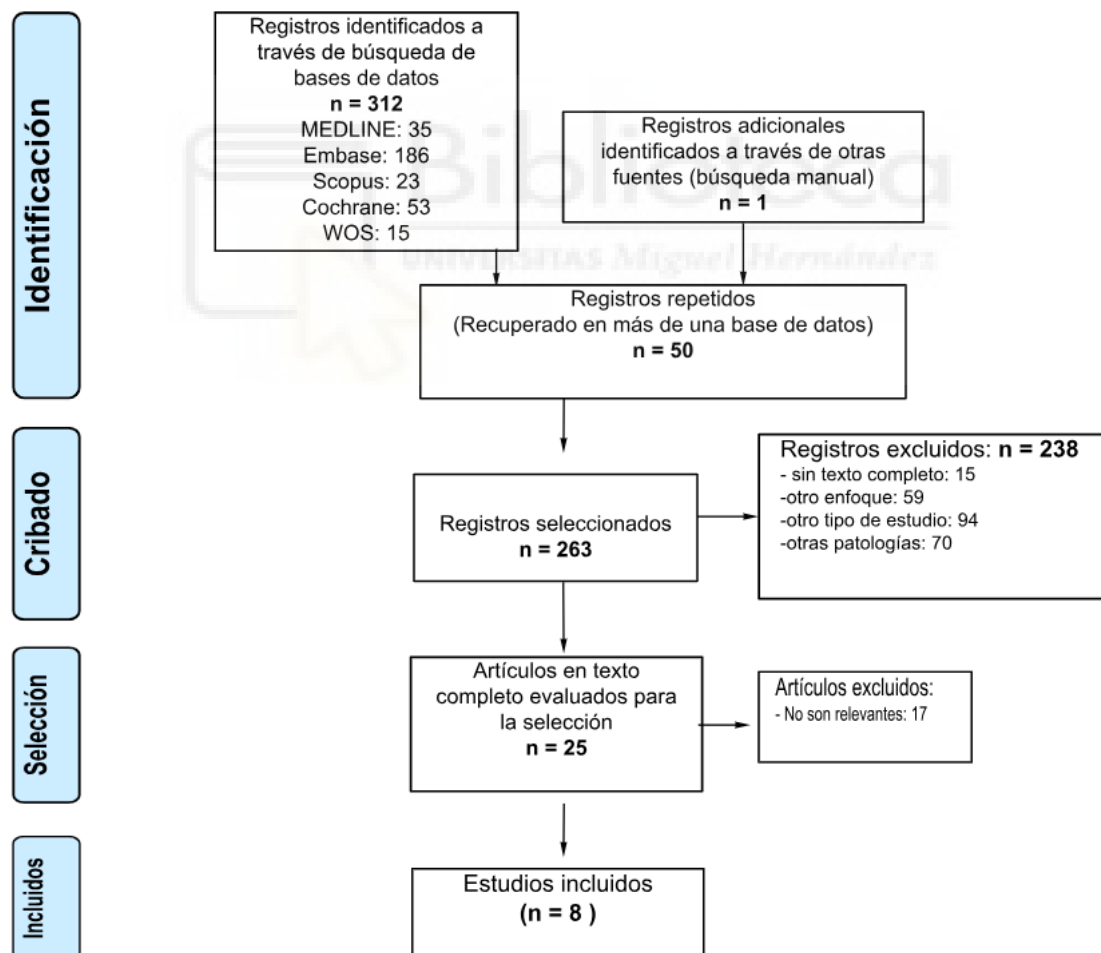


Figura 1. Diagrama de flujo. Modificación de la declaración PRISMA¹².

Según se puede observar en la Tabla 3 de artículos incluídos, la procedencia de los estudios es bastante heterogénea. Se identifican estudios realizados en Irán¹³, India¹⁴, Italia^{15,16,17}, Japón¹⁸, Estados Unidos¹⁹ y Venezuela²⁰. Destaca Italia como el país con mayor representación (37,5% del total), mientras que el resto de países aportan un único estudio cada uno (12,5% respectivamente).

En cuanto al año de publicación, hay una amplia variabilidad de años. El estudio más antiguo es de 1978¹⁸, mientras que el más reciente es de 2022^{16,20}. Sin embargo, la mayoría de los artículos se centran en los últimos veinte años, en particular a partir del año 2000. En concreto, la mitad de los estudios se publicaron entre 2017 y 2022, lo que demuestra que el interés en este ámbito de investigación ha ido aumentando en los últimos años.

Respecto al diseño metodológico, hay mucha variedad. Incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo como los de Yousofzadeh et al.¹³ y Meloni et al. 2022¹⁶, así como estudios comparativos aleatorizados Jangid et al.¹⁴. Sin embargo, también se observan diseños exploratorios o menos rigurosos, como estudios abiertos, no controlados o preliminares Bruni et al.¹⁷, Nakajima et al.¹⁸, Kious et al.¹⁹, Sánchez-Betancourt et al.²⁰

El tamaño muestral es, en general, reducido, oscilando entre 15 y 60 participantes, lo que limita la generalización de los resultados. La mayoría de las muestras son de poblaciones adultas, aunque algunos estudios incluyen poblaciones específicas como niños Bruni et al.¹⁷ o ancianos Meloni et al. 2020¹⁵.

En cuanto a la intervención, todos los estudios evalúan el uso de 5-HTP, ya sea como tratamiento único o combinado con otras sustancias (melatonina, creatina) o comparado con medicamentos antidepresivos como la fluoxetina. La duración de las intervenciones también es variable, desde períodos cortos de 20 días hasta tratamientos de hasta 12 semanas.

Finalmente, en cuanto a los resultados, la mayoría de los estudios muestran efectos positivos del 5-HTP en distintos trastornos mentales, incluyendo trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor, depresión asociada a enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño y terrores nocturnos.



Tabla 3. Artículos incluidos

AUTOR Y AÑO	PAÍS	DISEÑO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	DURACIÓN	TRASTORNO MENTAL	RESULTADOS
Yousefzadeh (2020). ¹³	Irán	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	n=60 Grupo 5-HTP(n=30) Grupo placebo(n=30). Adultos(18-60 años)	Grupo 5-HTP: 200mg/día(coadyuvante al tratamiento estándar) Grupo control: placebo+tratamiento estándar	12 semanas	trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)	El grupo 5-HTP+ISRS tuvo una reducción significativamente mayor de los síntomas obsesivo-compulsivos frente al placebo
Jangid (2013) ¹⁴	India	ensayo clínico comparativo, aleatorizado	n=60 Grupo L-5-HTP(n=30) Grupo fluoxetina(n=30) Adultos(18-65 años)	Grupo L-5-HTP: 5-HTP 100mg/día Grupo fluoxetina: fluoxetina 20mg/día	8 semanas	trastorno depresivo mayor (primer episodio)	El 5-HTP produjo una mejoría significativa de los síntomas depresivos desde las 2 primeras semanas. Eficacia comparable a la fluoxetina.
Meloni (2020) ¹⁵	Italia	Estudio preliminar	n=25 un grupo 5-HTP adultos mayores(60-75 años)	Grupo intervención: 5-HTP 50 mg/día inicialmente hasta aumentar 150mg/día sin grupo control	4 semanas	Depresión asociada a la enfermedad del parkinson	Se observó una mejoría en síntomas depresivos y apatía. Los resultados son preliminares y no concluyentes
Meloni (2022) ¹⁶	Italia	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, crossover	n=18 Todos reciben 5-HTP y placebo. Adultos mayores.	Grupo 5-HTP crossover: 5-HTP 50-150 mg/día progresivamente Grupo placebo crossover: placebo equivalente	4 semanas con período de lavado entre ellas	Trastorno de conducta del sueño REM asociada a la enfermedad del parkinson	Reducción de síntomas del trastorno de conducta del sueño REM. Resultados modestos pero positivos
Bruni	Italia	Estudio abierto,	n=45	Grupo intervención: 5-HTP 2	20 días de	Terrores	Reducción significativa de

Tabla 3. Artículos incluidos

(2004) ¹⁷		no aleatorizado, no controlado	grupo L-5-HTP sin grupo de control formal. niños/as(3-10 años)	mg/Kg/día antes de dormir. sin grupo control	tratamiento +seguimiento o posterior.	nocturnos infantiles	los episodios de terrores nocturnos
Nakajima(1978) ¹⁸	Japón	Estudio clínico abierto, no controlado	n=59 grupo tratado con 5-HTP Adultos	Grupo intervención: 5-HTP 150-300 mg/día(dosis variable según paciente) sin grupo control	variable(varias semanas)	Trastorno depresivo	El 67,8% de los pacientes mostraron una respuesta favorable. Algunos con mejoría notable. evidencia inicial de efecto antidepressivo del 5-HTP
Kious (2017) ¹⁹	EE.UU.	Estudio piloto, abierto, no controlado	n=15 grupo intervención creatina+5-HTP(n=15) mujeres adultas	Grupo intervención: 5-HTP 100 mg/2 veces día(200 mg/día) + creatina monohidrato 5 g/día Sin grupo control	8 semanas.	trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento(ISRS /ISRSN)	Tratamiento combinado bien tolerado con mejoría en síntomas depresivos en mujeres resistentes al tratamiento. Evidencia limitada(Estudio piloto)
Sánchez-Betacourt (2022) ²⁰	Venezuela	Estudio clínico abierto, no aleatorizado y no controlado	n: muestra única de intervención. Todos los participantes reciben 5-HTP y melatonina Adultos	Grupo intervención(único grupo): 5-HTP+melatonina. No especifica dosis exacta	Diseño pre-post en un período corto de intervención	Trastorno depresivo en adultos.	La suplementación con 5-HTP y melatonina mejoró el estado de ánimo, el sueño y la cognición en adultos con depresión.

La evaluación metodológica de los ensayos clínicos mediante la guía CONSORT⁸ y que se puede apreciar en la Tabla 4 revela diferencias significativas en la calidad de los estudios incluidos. En primer lugar, el estudio de Yousefzadeh et al.¹³ y Meloni et al.¹⁶ alcanzan puntuaciones muy elevadas (98%), mostrando un alto nivel de cumplimiento de los criterios metodológicos establecidos. Estos estudios tienen diseños robustos, que incluyen grupos de control de aleatorización, doble ciego y placebo, junto con detalles claros sobre cómo se asignó a los participantes, cómo se trasladaron a través del estudio y los resultados. En general, pueden considerarse estudios de alta calidad y bajo riesgo de sesgo, ofreciendo evidencia sólida dentro del conjunto analizado.

A nivel intermedio, el estudio de Jangid et al.¹⁴ recibió una puntuación del 76%. Aunque se trata de un ensayo clínico comparativo, tiene ciertas limitaciones metodológicas, principalmente relacionadas con la descripción incompleta del proceso de aleatorización y del cegamiento, así como el cumplimiento parcial de varios ítems de la guía. Estos inconvenientes hacen que sus conclusiones sean más débiles y la calidad general se considera moderada.

Por otro lado, los estudios de Kious et al.¹⁷, Bruni et al.¹⁷ y Nakajima et al.¹⁸ y Sánchez-betancourt et al.²² muestran puntuaciones significativamente más bajas (60%, 38%, 28% y 42%, respectivamente), reflejando importantes deficiencias metodológicas. Entre las principales limitaciones se encuentran la falta de aleatorización y cegamiento, un diseño abierto o no controlado, tamaños de muestra reducidos y una descripción insuficiente de los procedimientos y resultados. En particular, el estudio más antiguo Nakajima et al.¹⁸ muestra limitaciones que coinciden con el tiempo en que se publicó, cuando los métodos de investigación no eran tan estrictos. En general, estos estudios tienen un mayor riesgo de sesgo, por lo que su importancia en la interpretación global de las pruebas debe considerarse limitada.

En cuanto a los estudios observacionales evaluados mediante la guía STROBE, también hay variación en su calidad metodológica. El estudio de Meloni et al.¹⁶ recibió una puntuación elevada (91%), mostrando que cumplía correctamente con los criterios de calidad, incluyendo una descripción clara del diseño, los participantes, las variables y los resultados, junto con una discusión adecuada de las limitaciones. Este estudio puede considerarse de alta calidad dentro del grupo de estudios observacionales.



Tabla 4. Evaluación metodológica mediante la guía CONSORT⁸

Referencia	Puntuación de cada ítem																											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	total	%	
Yousefzadeh 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	24,5	98	
Jangid 2013	1	1	0,5	1	1	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	19	76	
Meloni 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	1	1	1	1	1	24,5	98	
Bruni 2004	0.5	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0,5	0	0	0	0,5	1	0	0	0	9,5	38	
Nakajima 1978	0	0	0	0	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0,5	1	1	1	1	0,5	0	0	0	0	0,5	0	0	0	7	28	
Kious 2017	0.5	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0,5	1	15	60	
Sanchez Betancourt 2022	0,5	0,5	1	1	0,5	1	0,5	1	1	0	0	0	0	0	0,5	0	0,5	0,5	0	0,5	0	0	0,5	0,5	0	10,5	42	

Tabla 5. Evaluación metodológica mediante la guía STROBE²¹

Referencia	Puntuación de cada ítem																							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	total	%
Meloni 2020	1	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5	1	1	1	20	91

5. Discusión.

El análisis de los artículos incluidos en esta revisión sugiere que el 5-HTP presenta potencial terapéutico en distintos trastornos mentales, especialmente en depresión y alteraciones del sueño. No obstante, la evidencia disponible no es homogénea, teniendo variabilidad en los resultados, el tipo de patología y el contexto de uso.

5.1 Eficacia del 5-HTP en depresión.

En el caso de la depresión, la mayoría de los estudios apuntan a que hay una mejoría notable en cuanto a los síntomas tras administrar 5-HTP. El efecto es observado tanto en combinación con otros compuestos como en tratamiento único, lo que sugiere un papel terapéutico relevante^{14,15, 18,19}.

Varios estudios han descrito mejoras en el estado de ánimo, incluyendo tanto población general como pacientes en condiciones específicas^{15,18}. Asimismo, algunos estudios describen respuestas clínicas comparables a los tratamientos convencionales antidepresivos, lo que refuerza la idea de la utilización del 5-HTP como coadyuvante terapéutico¹⁴.

Estos resultados son coherentes con revisiones sistemáticas previas como la de Shaw et al.²² que concluye que el 5-HTP y el triptófano podrían presentar una eficacia superior al placebo en pacientes con depresión, aunque los autores señalaron que la evidencia disponible era limitada y heterogénea.

Sin embargo, al analizar la respuesta de los pacientes frente al metabolito se puede observar que no es uniforme entre los estudios y parte de esta variabilidad puede deberse a que hay diferencias entre las poblaciones estudiadas y el enfoque terapéutico empleado. En varios estudios el 5-HTP se administra junto con creatina o melatonina, lo que también impediría atribuir el efecto completo solo al 5-HTP^{19,20}.

Desde una perspectiva clínica, estos hallazgos sugieren que el 5-HTP podría presentar un mayor interés como un tratamiento coadyuvante antes que

como sustituto de los antidepresivos convencionales. En general, la evidencia disponible apunta a que el 5-HTP sí que tiene efectos beneficiosos en la depresión pero que también se tendría que tener en cuenta su contexto terapéutico y las características del paciente.

5.2 Eficacia en trastornos relacionados con ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo.

En comparación con la depresión, la evidencia sobre el trastorno de ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es más reducida. Aún así es coherente pensar en el 5-HTP como tratamiento de estas patologías ya que este metabolito actúa como precursor de la serotonina, implicado en la regulación del estado de ánimo y ansiedad^{10,11}.

Dentro de los estudios revisados, el que tiene evidencia más relevante procede del ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en pacientes con TOC moderado-grave como adyuvante al tratamiento convencional, observándose una mayor reducción de la sintomatología obsesivo-compulsiva.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que un aumento de la disponibilidad serotoninérgica contribuye a mejorar los síntomas relacionados con el TOC junto con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina^{13,23}. Sin embargo, estos hallazgos no se pueden extrapolar a la población con ansiedad generalizada de forma directa ya que el estudio se centra en TOC.

Actualmente, la literatura científica disponible sobre el 5-HTP para trastornos de ansiedad es más limitada que en depresión. Revisiones generales apuntan a que este metabolito es de interés en trastornos relacionados con la neurotransmisión serotoninérgica pero los estudios de los que proceden son heterogéneos y escasos^{10,11}.

5.3 Eficacia en trastornos del sueño.

En relación con los trastornos del sueño, la evidencia disponible sugiere que el 5-HTP podría ser beneficioso para distintos parámetros del sueño , aunque los resultados no son homogéneos entre estudios. Este efecto se puede apoyar en el papel como precursor de la serotonina y, posteriormente, de la melatonina, moléculas clave en el ciclo del sueño y los ritmos circadianos^{11,24,25}.

Por una parte, en población pediátrica se ha observado una reducción en los terrores nocturnos, que sugiere un efecto del 5-HTP en fases profundas del sueño¹⁷. En pacientes con enfermedad de Parkinson, se han descrito mejoras en trastornos específicos como la conducta del sueño REM, lo que apuntaría a una modulación de los mecanismos implicados en la actividad motora nocturna y el control del sueño⁴.

Por otro lado, se han observado mejoras en la calidad del sueño y en parámetros asociados al descanso en estudios que administran en combinación el 5-HTP con la melatonina²⁰, lo que apuntaría a un efecto sinérgico sobre la regulación del sueño, ya que el 5-HTP aumenta los niveles de serotonina, que a su vez es precursora de la melatonina, hormona encargada de regular el sueño-vigilia^{11,24}.

Por lo tanto, los resultados muestran variabilidad en cuanto al tipo de trastorno del sueño y la población de estudio, concluyendo que los efectos son más relevantes en condiciones específicas, mientras que en trastornos primarios del sueño no está claramente definido. Además, la evidencia sobre el triptófano y sus metabolitos sugiere que la modulación del sueño a través de las vías serotoninérgicas puede depender de diversos factores tales como la biodisponibilidad del precursor o la regulación de cada individuo de los sistemas neuroquímicos implicados^{11,24, 26}.

5.4 Seguridad, dosificación y limitaciones metodológicas

Uno de los puntos críticos identificados es la heterogeneidad en la dosificación. Las dosis empleadas en los estudios varían drásticamente, desde los 50 mg/día en pacientes con Parkinson hasta los 400 mg/día en casos de depresión mayor.

Esta variabilidad, sumada a la diversidad en la duración de los tratamientos (de 20 días a 12 semanas), dificulta la definición de una pauta posológica óptima para la práctica clínica habitual.

En términos de seguridad, la tolerabilidad general es buena a excepción de molestias gastrointestinales leves reportadas en estudios^{13,18}, no se han notificado efectos adversos graves^{13,20}, sin embargo, es imperativo mantener la precaución en la combinación con fármacos serotoninérgicos (como los ISRS) para evitar el riesgo teórico de síndrome serotoninérgico, un aspecto que debe ser monitorizado por profesionales de la salud a pesar del origen natural del compuesto.

Esta revisión identifica limitaciones que condicionan la generalización de los resultados:

- Tamaño muestral: La mayoría de los estudios cuentan con muestras reducidas (entre 15 y 60 participantes), lo que resta potencia estadística a las conclusiones.
- Origen del compuesto: Existe una brecha entre la investigación del 5-HTP como molécula aislada y el uso de extractos estandarizados de *Griffonia simplicifolia*.
- La mayoría de los ensayos no evalúan la planta en su totalidad, lo que impide extrapolar los resultados directamente a todos los preparados fitoterápicos comerciales.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la presente revisión, se puede considerar que el 5-hidroxitriptófano, principal metabolito secundario de la *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill., presenta un potencial terapéutico interesante en el tratamiento de diferentes trastornos mentales relacionados con la neurotransmisión serotoninérgica. En general los estudios incluídos presentan resultados prometedores en depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y algunas alteraciones del sueño, lo que apoya la idea de la utilización de 5-HTP como coadyuvante terapéutico en estas patologías.

La evidencia resulta más favorable en la depresión, donde varios estudios demuestran una mejoría de los síntomas depresivos tras la administración de 5-HTP, tanto en monoterapia como en combinación con otros compuestos. En el trastorno obsesivo-compulsivo, los resultados también son buenos pero se basan en un único ensayo clínico. En relación con los trastornos de sueño, los datos sugieren beneficio en las alteraciones concretas como los terrores nocturnos infantiles o el trastorno de conducta del sueño REM asociado a la enfermedad del Parkinson.

En cuanto a la seguridad, los estudios revisados describen una buena tolerabilidad y no notificaron ningún efecto adverso relevante a excepción de un único estudio en el que se reportaron molestias gastrointestinales. Hay que tener especial atención cuando el 5-HTP se combina con fármacos serotoninérgicos como los ISRS, por ello aunque se trate de un compuesto de origen natural hay que considerar que no está exento de riesgos.

Por todo ello se puede concluir que *Griffonia simplicifolia* (Vahl ex DC.) Baill., por su contenido en 5-HTP, constituye una de las opciones de interés dentro del campo de la fitoterapia aplicada a trastornos mentales y deja un campo abierto a propuestas de investigación futuras.

Para establecer con mayor contundencia la correlación positiva entre el uso de la planta (*Griffonia simplicifolia*) y la eficacia de su metabolito (5-HTP), se propone realizar un estudio de la biodisponibilidad, evaluando si otros fitoquímicos presentes en el extracto total de la planta ejercen un efecto

sinérgico que mejore la absorción o el paso del 5-HTP a través de la barrera hematoencefálica. También ampliar el tamaño muestral a un mínimo de 300-500 participantes para superar las limitaciones de los estudios actuales, que oscilan mayoritariamente entre 15 y 60 sujetos. Así como, extender la duración de la intervención a 6 meses para valorar la estabilidad de la respuesta terapéutica y la seguridad a largo plazo, superando los periodos cortos de 20 a 60 días de la literatura actual.



Bibliografía:

1. Over a billion people living with mental health conditions – services require urgent scale-up [Internet]. Who.int. [citado el 17 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/02-09-2025-over-a-billion-people-living-with-mental-health-conditions-services-require-urgent-scale-up>
2. Liu Y, Zhao J, Guo W. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. *Front Psychol* [Internet]. 2018;9(2201):2201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02201>
3. Boschloo L, Hieronymus F, Lisinski A, Cuijpers P, Eriksson E. The complex clinical response to selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a network perspective. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado el 17 de mayo de 2026];13(1):19. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-02285-2>
4. Edinoff AN, Akuly HA, Hanna TA, Ochoa CO, Patti SJ, Ghaffar YA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse effects: A narrative review. *Neurol Int* [Internet]. 2021 [citado el 17 de mayo de 2026];13(3):387–401. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2035-8377/13/3/38>
5. Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2016 [citado el 17 de mayo de 2026];10:1401–7. Disponible en: <https://www.dovepress.com/long-term-antidepressant-use-patient-perspectives-of-benefits-and-adverse-peer-reviewed-fulltext-article-PPA>
6. Rodrigo Machado-Vieira, Jacqueline Baumann, Cristina Wheeler-Castillo, David Latov, Ioline D. Henter, Giacomo Salvatore and Carlos A. Zarate, Jr. The Timing of Antidepressant Effects: A Comparison of Diverse Pharmacological and Somatic Treatments

- [Internet]. Mdpi.com. [citado el 17 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/3/1/19>
7. Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT). Libro de resúmenes del 9º Congreso de Fitoterapia – IX Jornada Farmacéutica de la Isla del Rey. Menorca 18-21 de mayo de 2017.
 8. Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. Med Clin (Barc) [Internet]. 2011;137(5):213–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034>
 9. Arendt J, Aulinas A. Physiology of the pineal gland and melatonin [Internet]. Endotext.org. [citado el 21 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://endotext.org/wp-content/uploads/pdfs/physiology-of-the-pineal-gland-and-melatonin.pdf>
 10. Birdsall TC, D. N. 5-hydroxytryptophan: A clinically-effective serotonin precursor [Internet]. Altmedrev.com. [citado el 21 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v3-4-271.pdf>
 11. Maffei ME. 5-hydroxytryptophan (5-HTP): Natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;22(1):E181. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22010181>
 12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med [Internet]. 2009;6(7):e1000097. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
 13. Yousefzadeh F, Sahebolzamani E, Sadri A, Mortezaei A, Aqamolaei A, Mortazavi SH, et al. 5-Hydroxytryptophan as adjuvant therapy in treatment of moderate to severe obsessive-compulsive disorder: a double-blind randomized trial with placebo control: A double-blind

- randomized trial with placebo control. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2020;35(5):254–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000321>
14. Jangid P, Malik P, Singh P, Sharma M, Gulia AKD. Comparative study of efficacy of l-5-hydroxytryptophan and fluoxetine in patients presenting with first depressive episode. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2013;6(1):29–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2012.05.011>
 15. Meloni M, Puligheddu M, Carta M, Cannas A, Figorilli M, Defazio G. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptophan on depression and apathy in Parkinson's disease: a preliminary finding. *Eur J Neurol* [Internet]. 2020;27(5):779–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14179>
 16. Meloni M, Figorilli M, Carta M, Tamburrino L, Cannas A, Sanna F, et al. Preliminary finding of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the safety and efficacy of 5-hydroxytryptophan on REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Breath* [Internet]. 2022;26(3):1023–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-021-02417-w>
 17. Bruni O, Ferri R, Miano S, Verrillo E. L -5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2004;163(7):402–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-004-1444-7>
 18. Nakajima T, Kudo Y, Kaneko Z. Clinical evaluation of 5-hydroxy-L-tryptophan as an antidepressant drug. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* [Internet]. 1978;32(2):223–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1819.1978.tb00143.x>
 19. Kious BM, Sabic H, Sung Y-H, Kondo DG, Renshaw P. An open-label pilot study of combined augmentation with creatine monohydrate and 5-hydroxytryptophan for selective serotonin reuptake inhibitor- or serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor-resistant depression in adult women. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2017;37(5):578–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000754>

20. Sánchez-Betancourt J, Guzmán-Cortés JA, Avilés-Reyes R, Alonso LAL, Avila-Costa MR. Effect of 5-hydroxytryptophan and melatonin supplementation on mood, sleep and cognition in adult patients with depression. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.7512797>
21. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit [Internet]. 2008 [citado el 17 de mayo de 2026];22(2):144–50. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272008003000002
22. Shaw K, Turner J, Del Mar C. Are tryptophan and 5-hydroxytryptophan effective treatments for depression? A meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry [Internet]. 2002;36(4):488–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1614.2002.01046.x>
23. Eissazade N, Mosavari H, Eghdami S, Borooun M, Ashrafi F, Shalbfan M. Eficacia y seguridad de los antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT₃) en combinación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo moderado a grave: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Sci Rep [Internet]. 2023;13(1):20837. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-47931-x>
24. Gibson EL. Suplementación con triptófano y función de la serotonina: variaciones genéticas en los efectos conductuales. Proc Nutr Soc [Internet]. 2018;77(2):174–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665117004451>

25. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. La dieta promueve la duración y la calidad del sueño. *Nutr Res* [Internet]. 2012;32(5):309–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2012.03.009>
26. Fernstrom JD. Aminoácidos neutros de cadena larga: efectos dietéticos sobre la neuroquímica y la función cerebral. *Amino Acids* [Internet]. 2013;45(3):419–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-012-1330-y>

