



SUPLEMENTACIÓN CON TIROSINA: ¿PUEDE ESTE AMINOÁCIDO ESTIMULAR LA DOPAMINA CEREBRAL Y MEJORAR EL RENDIMIENTO FÍSICO Y MENTAL?

Phil Watson, Ph.D. | Departamento de Fisiología Humana | Universidad Vrije en Bruselas | Bélgica

PUNTOS CLAVE

- El incremento de la actividad dopaminérgica y noradrenérgica en el cerebro se ha asociado con sensaciones de motivación, excitación y recompensa y reducción de la fatiga, y esto se ha relacionado con mejoría en el rendimiento.
- Tanto la dopamina como la norepinefrina se sintetizan del aminoácido no esencial tirosina a través de una vía metabólica compartida.
- Ya que la tirosina y los otros aminoácidos neutros largos (LNAA, por sus siglas en inglés) comparten un transportador en común a través de la barrera hematoencefálica, la elevación de la concentración plasmática del índice tirosina-LNAA incrementa la captación de tirosina hacia el cerebro.
- El incremento de la liberación de tirosina hacia el sistema nervioso central puede resultar en un incremento en la síntesis de dopamina y norepinefrina cerebrales, aunque esta relación puede no ser directa.
- El balance actual de la evidencia no sustenta un beneficio de consumir tirosina para mejorar el rendimiento en el ejercicio, pero se necesitan estudios a largo plazo para demostrar una respuesta clara.
- La suplementación con tirosina parece atenuar consistentemente las pérdidas en la función cognitiva cuando los individuos están expuestos a ambientes exigentes. Ya que muchas situaciones deportivas son altamente dependientes de la toma de decisiones efectivas y de una correcta ejecución de habilidades motoras finas y gruesas, esto podría ser deseable, a pesar de que no hay un beneficio aparente en el rendimiento físico.

INTRODUCCIÓN

La fatiga se considera como una pérdida gradual de potencia o de la capacidad de generar fuerza por los músculos inducida por el ejercicio que resulta en la incapacidad para mantener la producción de potencia requerida o esperada, llevando a una pérdida en el rendimiento de una determinada tarea (Gandevia, 2001). Los primeros fisiólogos reconocieron que la fatiga durante el ejercicio se originaba dentro del cerebro, mientras que también admitían que los eventos que ocurrían dentro del músculo eran importantes, lo que significaba que tanto el cerebro como la periferia estaban relacionados de manera confusa (Bainbridge, 1919; Mosso, 1904). La introducción de las técnicas para estudiar los cambios en el metabolismo del músculo durante el ejercicio (por ejemplo, biopsia muscular, marcadores de sustratos, etc.) resultaron en un cambio de enfoque hacia los mecanismos periféricos de la fatiga. Esto llevó a una gran cantidad de publicaciones científicas que implicaban eventos que ocurrían independientemente al sistema nervioso central (SNC) como factores clave en el desarrollo de la fatiga. Esto incluía el agotamiento del glucógeno muscular y cambios en el ambiente metabólico muscular, así como alteraciones de la transmisión neuromuscular y en el proceso de contracción muscular (por ejemplo, acoplamiento excitación-contracción). Desde entonces se ha acumulado evidencia directa para respaldar un papel claro del cerebro en la fatiga, con cambios en la neurotransmisión central, metabolismo cerebral y flujo sanguíneo, todos potencialmente involucrados (Gandevia, 2001). Aunque todavía se requiere una cantidad considerable de trabajo para elucidar el papel exacto y la contribución relativa de estos factores al desarrollo de la fatiga durante el ejercicio, el acceso a un rango creciente de técnicas sofisticadas está abriendo gradualmente una ventana hacia el cerebro. Ahora está claro que, aunque los primeros científicos pudieron haber estado limitados

en su capacidad de aportar conocimientos sobre mecanismos de acción, su trabajo observacional fue notablemente perspicaz y se mantiene bien fundamentado hoy en día (Bainbridge, 1919).

Un atractivo de la hipótesis de neurotransmisión cerebral de la fatiga central, popularizada por primera vez por Eric Newsholme y su equipo en 1987, fue la posibilidad de que la actividad de estos químicos pudiera manipularse a través de cambios en la dieta o en el aporte de suplementos nutricionales. Aunque este trabajo se enfocó inicialmente en el neurotransmisor, serotonina (5-HT), y la posibilidad de alterar el rendimiento a través del consumo de suplementos de triptófano (TRP) o de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA, por sus siglas en inglés), en los años recientes esta área ha cambiado de enfoque hacia las catecolaminas neurotransmisoras. El objetivo de este artículo de Sports Science Exchange es resaltar el papel de las catecolaminas, dopamina (DA) y norepinefrina (NE), en el mecanismo neurobiológico de la fatiga y examinar si la suplementación con tirosina (TYR), aminoácido precursor de catecolaminas, es capaz de influir en el desarrollo de fatiga central durante el ejercicio.

PAPEL DE LOS NEUROTRANSMISORES CEREBRALES EN LA FATIGA

La hipótesis original de la fatiga central propuesta por Newsholme y colaboradores (1987) buscó aportar un vínculo entre los cambios en la disponibilidad de sustratos periféricos y el SNC, con el cambio en la movilización de sustratos que ocurre durante el ejercicio prolongado influenciando directamente la síntesis de la 5-HT cerebral. El ejercicio prolongado produce un incremento marcado de los niveles de 5-HT en algunas regiones del cerebro en roedores (Meeusen et al., 1996). Dado que se ha asociado el incremento de la actividad serotoninérgica central

con las sensaciones subjetivas de letargo y cansancio, Newsholme y colaboradores (1987) sugirieron que esta respuesta produciría una percepción alterada del esfuerzo, y una pérdida del impulso y la motivación para continuar con el ejercicio. Aunque hubo algún apoyo previo para esta hipótesis, los hallazgos ampliamente inconsistentes de muchos estudios con intervenciones han hecho difícil establecer algunas conclusiones firmes sobre el papel de la 5-HT cerebral en el proceso de la fatiga.

Originalmente se creía que la dopamina sólo existía como precursor de la norepinefrina hasta que se demostró que actuaba como neurotransmisor por sí misma por el ganador del Premio Nobel Arvid Carlsson en 1957. Esto llevó rápidamente a Carlsson y colaboradores (1957) a establecer el papel de la DA en la enfermedad de Parkinson y posteriormente en la función motora. El papel de la DA en la función motora por lo tanto se convirtió en un tema fundamental de investigación, pero actualmente se reconoce que la DA está altamente involucrada en el aprendizaje, la motivación, emoción, afecto y la atribución de valor o la importancia a estímulos sensoriales. El cerebro incluye varios sistemas distintos de DA y como parte de una vía de recompensa, la DA se forma en los cuerpos celulares nerviosos localizados dentro del área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés) y se libera en el núcleo accumbens y en la corteza prefrontal. Las funciones motoras de la DA están relacionadas a una vía separada, con cuerpos celulares en la sustancia nigra que produce y libera DA en el cuerpo estriado. Se ha demostrado que cada tipo de recompensa (por ejemplo, comida, ejercicio, apuestas, etc.) influye en la liberación de dopamina cerebral, y una variedad de drogas adictivas actúan de la misma forma amplificando los efectos de la DA directa o indirectamente.

Se ha llegado a reconocer que la norepinefrina, junto con la DA, tienen un papel importante en la atención y concentración. Esto tal vez no es sorprendente dada la localización y distribución de las neuronas de NE en todo el cerebro. Estas se originan tanto en el locus cerúleo como en el área lateral tegmental, y los axones de las neuronas en el locus cerúleo actúan en los receptores adrenérgicos encontrados en diversas regiones cerebrales importantes para la emoción, control motor y estado de alerta (por ejemplo, amígdala, hipotálamo, cuerpo estriado, tálamo). Las neuronas de norepinefrina parecen estar involucradas en la regulación de la excitación y de los ciclos de sueño-vigilia, así como en el aprendizaje y la memoria, ansiedad, dolor, estado de ánimo y metabolismo cerebral. La norepinefrina también es la base para la respuesta de luchar-huir, incrementando la frecuencia cardíaca, estimulando la liberación de glucosa y aumentando el flujo sanguíneo muscular y cerebral, así como estar implicada en la etiología de la depresión.

El ejercicio prolongado resulta en un incremento progresivo en el contenido de DA en el tejido en varias regiones cerebrales, y los datos de microdiálisis cerebral han demostrado una elevación en las concentraciones de DA y NE extracelulares durante el ejercicio (Meeusen et al., 1997). Aunque la neurotransmisión catecolaminérgica

está elevada durante el ejercicio, una serie de estudios con animales demostró que una marcada caída del contenido de DA en el tejido cerebral era evidente en el momento de la fatiga (Bailey et al., 1993). Esto ha llevado a sugerir que durante los periodos de estrés y episodios de ejercicio extenuante, hay una depleción de las catecolaminas centrales, debida potencialmente a una liberación insuficiente del precursor para mantener el recambio de neurotransmisores (el significado de esto se describe más adelante). Debido al papel de la DA y la NE en la motivación, excitación y recompensa, esto parece ser un factor importante en el desarrollo de la fatiga durante el ejercicio prolongado.

Alrededor los años 50's, los atletas comenzaron a darse cuenta de que los estimulantes pueden mejorar el rendimiento. Esto llevó al diseminado uso de anfetaminas y otras drogas estimulantes en muchos deportes, con una larga historia de abuso en eventos de ciclismo en particular. La mayoría de los estimulantes están relacionados estrechamente a la DA y NE, produciendo una elevación marcada en las concentraciones extracelulares de DA y NE a través de la estimulación de la liberación de neurotransmisores desde las vesículas de almacenamiento, junto con la inhibición de la recaptación y metabolismo de neurotransmisores. Existe fuerte evidencia de que las anfetaminas pueden aumentar la capacidad de realizar ejercicio de una manera dependiente de la dosis (Gerald, 1978). Dado que el uso de drogas como anfetaminas es controlado, hemos estado interesados en los efectos sobre el rendimiento de otras drogas con una acción farmacológica similar. Los hallazgos de nuestro laboratorio han demostrado que incrementar la neurotransmisión catecolaminérgica a través de la administración de medicamentos parecidos a los estimulantes relativamente débiles también puede producir mejorías en el rendimiento en el ejercicio en el calor, sin efecto aparente cuando el ejercicio se lleva a cabo en condiciones templadas (Roelands et al., 2008; Watson et al., 2005). Se aporta más evidencia del papel de la DA en el desarrollo de la fatiga central en estudios que investigan la estimulación intracraneal del VTA. Esta es una región del cerebro dominada por proyecciones dopaminérgicas, y con la estimulación selectiva de esta área se ha demostrado que motiva a las ratas a realizar una variedad de tareas que incluyen correr ~50% más al comparar con técnicas motivacionales alternativas (Burgess et al., 1991).

AMINOÁCIDOS DE LA DIETA Y PRODUCCIÓN DE NEUROTRANSMISORES

La idea de que los constituyentes de una dieta normal pueden influenciar aspectos de la función cerebral no es nueva. Las propiedades estimulantes de la cafeína se han estudiado por años y ha habido un incremento en la atención sobre los efectos directos e indirectos del consumo de carbohidratos en el cerebro. Durante los últimos 40 años, se ha dirigido un interés particular hacia los aminoácidos TYR y TRP, debido a su papel como precursores para la producción de catecolaminas y 5-HT, respectivamente. Administrar

ya sea el aminoácido por sí solo o comidas ricas en proteína, causa elevación notoria de las concentraciones en plasma, en proporción al contenido de proteína de la comida (Fernstrom, 2000). Aunque la composición de aminoácidos en la comida varía ampliamente dependiendo de la fuente, los suplementos de aminoácidos aislados están fácilmente disponibles en las tiendas de comida saludable y proveedores de nutrición deportiva. La tirosina se encuentra en una gran variedad de fuentes dietéticas ricas en proteína, que incluyen carne, nueces y huevos. Los productos lácteos como leche y queso también contienen cantidades significativas de TYR. A diferencia de algunos aminoácidos (por ejemplo, TRP), la TYR es un aminoácido neutro largo no esencial (LNAA, por sus siglas en inglés), lo que significa que también puede ser sintetizado a partir de la fenilalanina en el hígado.

Bajo condiciones fisiológicas normales, el SNC funciona dentro de un ambiente relativamente estable, ampliamente distinto de las fluctuaciones de composición que ocurren en la circulación periférica. Esta regulación es esencial para asegurar la función normal del cerebro y protegerlo de patógenos y otras sustancias dañinas. En función de esto, los capilares que irrigan al cerebro difieren estructuralmente de aquellos que se encuentran en la periferia, formando una barrera para la entrada de sustancias de transmisión sanguínea, conocida como barrera hematoencefálica (BHE). Los aminoácidos neutros largos son transportados dentro del cerebro por un transportador localizado en la BHE que se satura casi totalmente a concentraciones plasmáticas normales de aminoácidos. La captación es competitiva y compartida por todos los LNAAs. El consumo de un LNAA en particular causa una elevación rápida de su concentración plasmática comparado con los otros, incrementando entonces la captación de este LNAA en el cerebro a expensas de los LNAAs restantes. La síntesis y liberación de monoaminas en el cerebro puede cambiar directa y rápidamente con cambios en las concentraciones de sus aminoácidos precursores, de aquí el interés en el estudio de los aminoácidos y la función cerebral (Fernstrom, 2000). Sin embargo, es importante hacer notar que es probable que los efectos funcionales de la administración de aminoácidos sean relativamente pequeños, comparados con las acciones producidas al administrar drogas farmacéuticas que mejoren la función neurotransmisora en el cerebro.

Una vez que la TYR ha alcanzado al cerebro, los neurotransmisores catecolaminérgicos son sintetizados a través de una vía metabólica compartida (Figura 1A, B). Primero, la tirosina es hidroxilada a levodopa (L-DOPA) por la enzima tirosina hidroxilasa. Entonces, se remueve un grupo carboxilo (-COOH) de la L-DOPA por la enzima aromática L-amino ácido descarboxilasa para formar DA. En las neuronas noradrenérgicas, la DA se convierte a NE por la DA- β -hidroxilasa con la adición de un grupo hidroxilo (-OH). Las catecolaminas son inactivadas y metabolizadas por la monoamino oxidasa y catecol-O-metiltransferasa. Mientras que hay evidencia considerable de una relación directa entre el aporte de TRP y la síntesis de 5-HT durante el descanso y en el ejercicio (Meeusen et al., 1996), la imagen sobre

Figura 1A

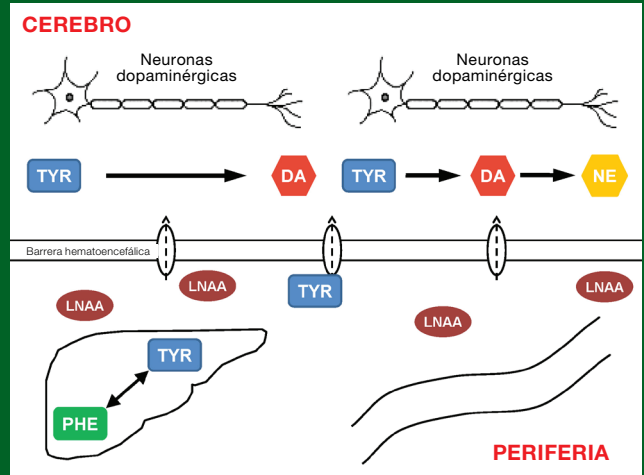


Figura 1B

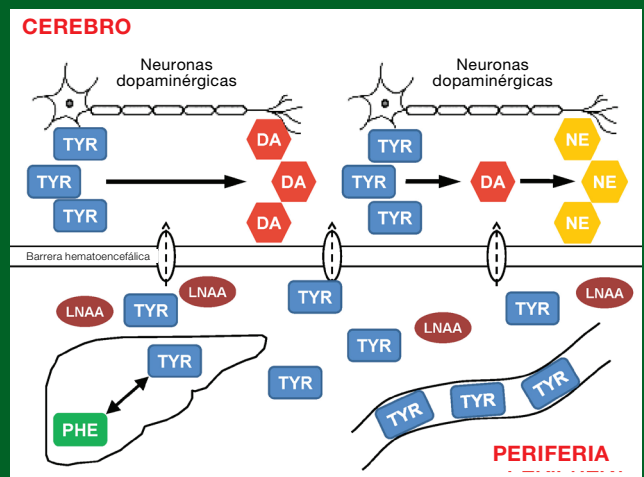


Figura 1. Un resumen de los eventos clave propuestos involucrados en la síntesis de DA y NE en un estado de reposo y ayuno (A) y después del consumo de un suplemento con TYR (B). Se aporta una descripción en el texto. TYR - Tirosina; LNAA - Aminoácido neutro largo; PHE - Fenilalanina; DA - Dopamina; NE - Norepinefrina

TYR y la síntesis de catecolaminas es menos clara. Parece ser que este efecto ocurre en las neuronas que se activan energicamente, pero no en las neuronas de catecolaminas que son inactivas o que se activan lentamente. Por ejemplo, la administración de TYR incrementó la neurotransmisión noradrenérgica en ratas expuestas a periodos de estrés (Lehnert et al., 1984; Reinstein et al., 1984) con un mínimo efecto aparente durante condiciones de descanso (Lehnert et al., 1984). De una forma similar, los efectos de la DA en el cerebro son mixtos, pero en un estudio de microdiálisis en roedores reportó un incremento transitorio en la DA extracelular en el cuerpo estriado después de la infusión de TYR (During et al., 1989).

SUPLEMENTACIÓN CON TIROSINA: ¿MEJORA EL RENDIMIENTO DEPORTIVO?

Dada la relación clara entre el incremento de la actividad

catecolaminérgica y el rendimiento, y la evidencia que sugiere que el consumo de TYR puede elevar la DA cerebral bajo condiciones de estrés, no debería ser sorpresa que diversos estudios hayan examinado la influencia de la suplementación con TYR sobre el rendimiento físico. Uno de los primeros estudios evaluó el efecto de una dosis relativamente grande de TYR (20 g) durante una serie prolongada de ciclismo (Struder et al., 1998). Esta administración inmediatamente antes y durante el ejercicio no afectó el rendimiento físico, sin embargo, se elevaron las concentraciones plasmáticas de prolactina durante el ejercicio, sugiriendo que se habían inducido algunos cambios en el sistema monoaminérgico del cerebro. Además, no cambiaron entre las pruebas la frecuencia cardíaca, el consumo de oxígeno y una variedad de mediciones plasmáticas (por ejemplo, lactato, insulina, ácidos grasos libres, glucosa). De forma interesante, hubo una pequeña mejoría en el rendimiento cognitivo después del ejercicio aparentemente en la prueba con TYR, comparando con el ejercicio con placebo. El potencial de la TYR para compensar las reducciones en la función cognitiva se considera más abajo.

Se ha sugerido que la dosis de TYR administrada en este estudio inicial pudo haber resultado en una inhibición de la síntesis de DA. En respuesta a esto, se evaluó una menor dosis de TYR (25 mg/kg de masa corporal (MC); ~2 g para una persona de 75 kg) con o sin la adición de carbohidratos en un grupo de ciclistas competitivos que pedalearon al 70% del VO_{2pico} durante 90 minutos seguidos de una prueba contrarreloj que duró ~30 min (Chinevere et al., 2002). Los hallazgos no demostraron beneficio del consumo de TYR comparado con el placebo (PL, 34.4 ± 2.9 min; TYR, 32.6 ± 3.1 min). La adición de carbohidratos a las bebidas consumidas resultó en un tiempo menor para realizar la prueba contrarreloj (27.2 ± 0.9 min, sin embargo, no hubo un efecto aditivo cuando se consumió de forma conjunta TYR con el carbohidrato (26.1 ± 1.0 min). En un estudio aparte, se estudiaron los efectos del consumo de TYR en aspectos como la fuerza y resistencia muscular y la potencia anaeróbica (Sutton et al., 2005). Varones voluntarios ($n = 20$) completaron una serie de pruebas después de consumir TYR (150 mg/kg de MC; ~11 g para una persona de 75 kg) o un placebo (PL). La potencia total producida durante la prueba de escalones (PL, 216 ± 9 W; TYR 223 ± 8 W), fuerza muscular de prensión de mano y resistencia no mejoraron significativamente con el consumo de TYR.

Parte de la falta de efectos en los estudios publicados se puede deber a las variaciones en la cuantificación y el tiempo de la dosis de TYR administrada, la intensidad del ejercicio y la duración empleadas, y también debido a las condiciones ambientales en las cuales se realizó el ejercicio. Se ha sugerido que la fatiga durante el ejercicio prolongado en el calor es mediada fuertemente por eventos que surgen dentro del SNC, con evidencia que sugiere que la hipertermia ejerce un efecto profundo en diversos aspectos de la función del SNC incluyendo cambios en la actividad cerebral y la activación muscular voluntaria (Nielsen & Nybo, 2003). Estas respuestas se han propuesto como un mecanismo protector, acelerando las sensaciones de fatiga y

consecuentemente limitando la producción de calor antes de un daño serio causado a los tejidos corporales. Este punto de vista se sustenta en observaciones de que al aportar medicamentos catecolaminérgicos relativamente débiles a ciclistas entrenados, mejoraba el rendimiento del ejercicio en condiciones calurosas (30°C); sin embargo, no se observó un beneficio aparente cuando se realizó el mismo tipo de ejercicio en condiciones templadas (18°C) (Roelands et al., 2008; Watson et al., 2005). La administración de estos medicamentos previo al ejercicio en el calor actúa en la neurotransmisión central al mantener la motivación y la excitación, permitiendo que los sujetos continúen manteniendo una alta producción de potencia a pesar de alcanzar temperaturas centrales normalmente asociadas con el cese del ejercicio. Con esto en mente, es posible que la TYR pueda ser efectiva cuando se realice ejercicio en condiciones calurosas.

Dos estudios recientes, utilizando diseños experimentales muy similares, intentaron resolver esta pregunta (Tumilty et al., 2001; Watson et al., 2012). En ambos se involucró ciclismo hasta la fatiga voluntaria a una carga de trabajo que correspondía al ~70% del $VO_{2máx}$, dando TYR (150 mg/kg de MC) o un PL previo al ejercicio. Aunque el protocolo utilizado por estos estudios fue muy similar, el resultado reportado fue muy diferente. En el estudio de Tumilty y colaboradores (2011), la capacidad de realizar ejercicio mejoró en un $15 \pm 11\%$ después del consumo de TYR (80.3 ± 19.7 min) comparado con el PL (69.2 ± 14.0 min). Aunque había poca información que lo soporte, los autores propusieron que el consumo de TYR resultó ya sea en una tasa más lenta de incremento en la percepción del esfuerzo y estrés térmico o que los voluntarios alcanzaron sensaciones subjetivas máximas a una tasa similar a los que tuvieron con la condición PL, pero fueron capaces de tolerar este nivel de estrés por más tiempo. En contraste, los resultados de Watson y colaboradores (2012) no demostraron efecto de la suplementación con TYR en la capacidad del ejercicio en un ambiente caluroso. En este caso, la suplementación con TYR no tuvo efecto en el tiempo del ejercicio hasta la fatiga, con tiempos de 61.4 ± 13.7 y 60.2 ± 15.4 min registrados en las pruebas para PL y TYR respectivamente. Es difícil de razonar el contraste tan marcado en estos hallazgos; en ambos casos existe un incremento marcado en la concentración sérica de la relación TYR con los LNAs restantes, creando un medio que se esperaría promoviera un incremento en el transporte de TYR a través de la BHE. Es importante hacer notar que en un estudio de seguimiento, utilizando un protocolo pre-cargado de ciclismo contrarreloj, no reportaron diferencias en el rendimiento en el ejercicio entre las pruebas cuando se consumió una bebida con TYR (35.2 ± 8.3 min) o PL (34.8 ± 6.5 min) previo al ejercicio (Tumilty et al., 2014).

TIROSINA Y RENDIMIENTO MENTAL

Aunque la evidencia de un efecto de la TYR sobre el rendimiento físico es limitada, la suplementación con TYR parece prevenir la reducción de varios aspectos del rendimiento cognitivo y del estado de ánimo asociados tanto con la exposición aguda y crónica al estrés. Existe

cierta evidencia de que la vigilancia, tiempo de reacción de selección, reconocimiento de patrones, codificación y comportamientos complejos (como la lectura de una brújula de mapas), se mejoran con la administración de TYR cuando los voluntarios se exponen a la combinación de frío y gran altitud (Owasoyo et al., 1992). También existen diversos reportes que indican que el consumo de TYR mejora los déficits cognitivos y del comportamiento inducidos por estrés, en particular al trabajar con tareas de memoria y enfoque de atención (Barideret & Lieberman, 1989; Deijen et al., 1999; Neri et al., 1995; Shurtleff et al., 1994). Ya que muchas situaciones deportivas son altamente dependientes de una toma de decisiones efectiva y de una ejecución satisfactoria de habilidades motoras finas y gruesas, la posibilidad de que el consumo de TYR pueda reducir la pérdida en la función cognitiva que ocurre durante las últimas etapas del ejercicio sería deseable, a pesar de que no existe un beneficio aparente en el rendimiento físico. Esto es ciertamente un área que requiere mayor investigación.

¿Por qué los resultados mixtos?

Como se describió previamente, hay ciertamente un razonamiento sólido de que la suplementación con TYR produce mejoría tanto en el rendimiento físico como el mental, particularmente cuando el ejercicio es llevado a cabo en un ambiente desafiante, pero, ¿por qué hay hallazgos mixtos reportados en la bibliografía?

La producción de catecolaminas en el SNC está estrictamente regulada a través de cambios en la actividad de la tirosina hidroxilasa (TH), lo que significa que es difícil de estimular al cerebro a que produzca más DA o NE. Una gran cantidad de factores regulan la actividad de la TH en diversos grados, incluyendo la tasa de activación neuronal, el flujo del impulso a través de la vía nigroestriada, y la cantidad de DA/NE sintetizada (inhibición de los productos finales) y liberada (inhibición de la retroalimentación). Aunque hay evidencia limitada de que el aporte de TYR adicional puede resultar en un incremento transitorio en la tasa de síntesis de DA (During et al., 1989), bajo condiciones basales los niveles cerebrales de TYR están en exceso de la concentración requerida para el 50% de la máxima velocidad de reacción para TH. En consecuencia, la captación de TYR adicional a través de la BHE, resultante de un incremento en la concentración plasmática del índice TYR con los otros LNAAs, no debería resultar en ningún cambio significativo en la tasa de síntesis de DA/NE (Lehnert et al., 1984). También es probable que los mecanismos de retroalimentación mediados por receptores limiten la magnitud y duración de algún efecto, con grandes dosis de TYR probablemente activando esta respuesta a un mayor grado (During et al., 1989). Esto permitirá explicar la relativa falta de eficacia de los precursores de catecolaminas en el tratamiento de alteraciones como el déficit de atención con hiperactividad, narcolepsia y depresión, mientras que estos son manejados exitosamente con medicamentos de catecolaminas que actúan incrementando las concentraciones extracelulares del neurotransmisor por un mecanismo alternativo (por ejemplo, inhibición de la recaptación).

Ya que el incremento en la producción de catecolaminas es limitado, limitar la disponibilidad del precursor parece producir efectos marcados en la neurotransmisión cerebral. Como la TH no está totalmente saturada con sustrato (Carlsson & Lindqvist, 1978), las consideraciones previas predecirán que reducir las concentraciones de TYR cerebrales puede provocar una gran reducción en la biosíntesis de las catecolaminas. Lo que es consistente con las observaciones en las cuales la administración de BCAA, que compiten con la TYR para la captación a través de la BHE, parece reducir la síntesis y liberación de catecolaminas (Choi et al., 2013; Watson et al., 2004). También en situaciones en las cuales el recambio de catecolaminas es elevado por largos periodos de tiempo, con una mínima oportunidad para el consumo de TYR (por ejemplo, operaciones militares sostenidas), la disponibilidad reducida de TYR en el cerebro puede esperarse que cause una depleción de las catecolaminas cerebrales, y por consecuencia una pérdida del deseo y motivación para continuar. Esto es consistente con la hipótesis propuesta por Bailey y colaboradores (1993) y puede explicar el gran éxito de la suplementación con TYR en estos escenarios más retadores.

CONSIDERACIONES

Como sucede con muchas intervenciones nutricionales, muchos de estos estudios reportan un grado de varianza en respuesta a la suplementación. Mientras que esto es típico de los estudios en humanos, algo de la varianza en el rendimiento se puede explicar por diferencias interindividuales en la sensibilidad a la manipulación de los sistemas de neurotransmisión. Los estudios dentro del campo de la neurofarmacología han identificado distintas diferencias en la sensibilidad de los receptores cerebrales entre los individuos, y esto va en cierta forma a explicar la respuesta al tratamiento en aquellos con depresión y otras enfermedades psiquiátricas. Aunque es imposible establecer conclusiones firmes, es posible que estas observaciones también se puedan extender a la respuesta observada después de la manipulación nutricional de la neurotransmisión.

Una gran limitación al interpretar los hallazgos de los estudios de carga/manipulación del precursor es el grado de incertidumbre sobre el destino de la captación cerebral. Esto hace casi imposible evaluar si las manipulaciones han producido el efecto deseado en el equilibrio de la TYR cerebral o si los cambios en la captación del precursor se traducen en alteraciones funcionales de la liberación extracelular de neurotransmisores. Se han utilizado extensamente modelos animales en las neurociencias, sin embargo, es complicado traducir estos hallazgos hacia los humanos debido a las diferencias entre las especies en la regulación de la neurotransmisión e incertidumbre sobre la correcta traducción de las dosis. Diversos neurotransmisores están involucrados en la regulación de la prolactina, hormona adrenocorticotrópica, cortisol y secreción de la hormona de crecimiento, y dichos cambios en las concentraciones circulantes de estas hormonas se han utilizado como un índice de neurotransmisión cerebral. Estas relaciones no son claras, particularmente durante

el ejercicio, haciendo difícil la interpretación de estos cambios hormonales. Las mejorías en las técnicas de imagen (por ejemplo, tomografía por emisión de positrones) permitirá mejorar nuestro entendimiento del papel de los cambios en la neuroquímica del cerebro en el proceso de la fatiga.

Es importante también hacer notar que no está claro si la suplementación regular con las cantidades de TYR aportadas en varios estudios (por ejemplo, 5-10 g/día) podrían resultar en efectos adversos para la salud debido a cambios crónicos en la actividad del sistema nervioso simpático.

RESUMEN Y APLICACIONES PRÁCTICAS

La evidencia de diversos estudios con medicamentos sugiere que el incremento en la actividad dopaminérgica y noradrenérgica cerebral está asociado con sensaciones de motivación, excitación y recompensa y esto se ha relacionado a una mejoría en el rendimiento durante el ejercicio prolongado. Ya que tanto dopamina como noradrenalina son sintetizadas del aminoácido no esencial TYR, se ha sugerido que la suplementación con TYR incrementará la distribución de TYR hacia el SNC, resultando en un incremento en la síntesis de DA y NE cerebrales. Estas implicaciones permanecen poco claras para el deportista, a pesar de un buen razonamiento para su utilización, es limitada la evidencia de un beneficio ergogénico por la suplementación con TYR durante el ejercicio prolongado. Sin embargo, existe evidencia considerable que sugiere que la suplementación puede atenuar las pérdidas de la función cognitiva mostradas en individuos que están expuestos a ambientes estresantes. Teniendo esto en mente parece que hay cierta aplicación potencial en situaciones en las que el ejercicio se realiza por varios días en ambientes física y mentalmente estresantes. Mientras que muchos de los estudios positivos con TYR tienen aplicaciones militares, existen escenarios deportivos en los que se encuentran condiciones ambientales retadoras durante periodos prolongados; por ejemplo, el Tour de France, el Maratón des Sables. Ya que es difícil recrear estas condiciones en un ambiente de laboratorio, tal vez los futuros estudios de suplementación con TYR basados en el ejercicio se puedan enfocar en estos escenarios más retadores.

REFERENCIAS

- Bailey, S.P., J.M. Davis, and E.N. Ahlborn (1993). Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. *J. Appl. Physiol.* 74:3006-3012.
- Bainbridge, F. (1919). *The physiology of muscular exercise*. London: Longmans and Green.
- Banderet, L.E., and H.R. Lieberman (1989). Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain Res. Bull.* 22:759-762.
- Burgess, M.L., J.M. Davis, T.K. Borg and J. Buggy (1991). Intracranial self-stimulation motivates treadmill running in rats. *J. Appl. Physiol.* 71:1593-1597.
- Carlsson, A., M. Lindqvist, and T. Magnusson (1957). 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180(4596):1200.
- Carlsson, A., and M. Lindqvist (1978) Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino acids in rat brain. *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* 303:157-164
- Chinevere, T.D., R.D. Sawyer, A.R. Creer, R.K. Conlee, and A.C. Parcell (2002). Effects of L-tyrosine and carbohydrate ingestion on endurance exercise performance. *J. Appl. Physiol.* 93:1590-1597.
- Choi, S., N. Disilvio, M.H. Fernstrom, and J.D. Fernstrom (2013). Oral branched-chain amino acid supplements that reduce brain serotonin during exercise in rats also lower brain catecholamines. *Amino Acids* 45:1133-1142.
- Deijen, J.B., C.J. Wientjes, H.F. Vullings, P.A. Cloin, and J.J. Langefeld. (1999). Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Res. Bull.* 48:203-209.
- During, M.J., I.N. Acworth, and R.J. Wurtman (1989). Dopamine release in rat striatum: Physiological coupling to tyrosine supply. *J. Neurochem.* 52:1449-1454.
- Fernstrom, J.D. (2000). Can nutrient supplements modify brain function? *Am. J. Clin. Nutr.* 71:1669S-1673S.
- Gandevia, S.C. (2001). Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 81:1725-1789.
- Gerald, M.C. (1978). Effects of (+)-amphetamine on the treadmill endurance performance of rats. *Neuropharmacology* 17:703-704.
- Lehnert, H., D.K. Reinstein, B.W. Strowbridge, and R.J. Wurtman (1984). Neurochemical and behavioral consequences of acute, uncontrollable stress: Effects of dietary tyrosine. *Brain Res.* 303:215-223.
- Meeusen, R., K. Thorre, F. Chaouloff, S. Sarre, K. De Meirleir, G. Ebinger, and Y. Michotte (1996). Effects of tryptophan and/or acute running on extracellular 5-HT and 5-HIAA levels in the hippocampus of food-deprived rats. *Brain Res.* 740:245-252.
- Meeusen, R., I. Smolders, S. Sarre S, K. de Meirleir, H. Keizer, M. Sermeels, G. Ebinger, and Y. Michotte (1997). Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol. Scand.* 159:335-341.
- Mosso, A. (1904). *Fatigue*. London: Swan Sonnenschein.
- Neri, D.F., D. Wiegmann, R.R. Stanny, S.A. Shappell, A. McCardie, and D.L. McKay. (1995). The effects of tyrosine on cognitive performance during extended wakefulness. *Aviat. Space Environ. Med.* 66:313-319.
- Newsholme, E.A., I. Acworth, and E. Blomstrand (1987) Amino acids, brain neurotransmitters and a function link between muscle and brain that is important in sustained exercise. In: G. Benzi (ed.) *Advances in Myochemistry*. London: Libbey Eurotext, pp. 127- 133.
- Nielsen, B., and L. Nybo (2003) Cerebral changes during exercise in the Heat. *Sports Med.* 33:1-11.
- Owasoyo, J.O., D.F. Neri, and J.G. Lamberth (1992). Tyrosine and its potential use as a countermeasure to performance decrement in military sustained operations. *Aviat. Space Environ. Med.* 63:364-369.
- Reinstein, D.K., H. Lehnert, N.A. Scott, and R.J. Wurtman. (1984). Tyrosine prevents behavioral and neurochemical correlates of an acute stress in rats. *Life Sci.* 34:2225- 2231.
- Roelands, B., H. Hasegawa, P. Watson, M.F. Piacentini, L. Buyse, G. De Schutter, and R. Meeusen. (2008). The effects of acute dopamine reuptake inhibition on performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40:879-885.
- Shurtleff, D., J.R. Thomas, J. Schrot, K. Kowalski, and R. Harford (1994). Tyrosine reverses cold-induced working memory deficit in humans. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47:935-941.
- Struder, H.K., W. Hollmann, P. Platen, M. Donike, A. Gotzmann, and K. Weber (1998). Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. *Horm. Metab. Res.* 30:188-194.
- Sutton, E.E., M.R. Coill, and P.A. Deuster (2005). Ingestion of tyrosine: Effects on endurance, muscle strength, and anaerobic performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 15:173-185.
- Tumilty, L., G. Davison, M. Beckmann, and R. Thatcher (2011) Oral tyrosine supplementation improves exercise capacity in the heat. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111:2941-2950.
- Tumilty, L., G. Davison, M. Beckmann, and R. Thatcher. (2014) Failure of oral tyrosine administration to improve exercise performance in the heat. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46:1417-1425.
- Watson, P., S.M. Shirreffs, and R.J. Maughan (2004). The effect of acute branched-chain amino acid supplementation on prolonged exercise capacity in a warm environment. *Eur. J. Appl. Physiol.* 93:306-314.

Watson, P., H. Hasegawa, B. Roelands, M.F. Piacentini, R. Looverie, and R. Meeusen (2005). Acute dopamine/ noradrenaline reuptake inhibition enhances human exercise performance in warm, but not temperate conditions. *J. Physiol.* 565:873–883.

Watson, P., S. Enever, A. Page, J. Stockwell, and R.J. Maughan (2012) Tyrosine supplementation does not influence the capacity to perform prolonged exercise in a warm environment. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 22:363–373.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Watson, P.(2016). Tyrosine Supplementation: Can this aminoacid boost brain dopamine and improve physical and mental performance? *Sports Science Exchange* 157, Vol. 28, No. 157, 1-7, por el Dr. Samuel Alberto García Castrejón.