

# Implicaciones de las poliaminas en la salud infantil

## *Polyamines, implications for infant health*

Lic. Domingo Ruiz-Cano<sup>a</sup>, Dra. Francisca Pérez-Llamas<sup>a</sup> y Dr. Salvador Zamora<sup>a</sup>

### RESUMEN

Las poliaminas son una familia de compuestos nitrogenados ampliamente distribuidos en los sistemas biológicos. Numerosos estudios han descrito el posible papel de las poliaminas en la salud humana y durante las primeras etapas de la vida. Sus efectos beneficiosos se han relacionado con el crecimiento, maduración y diferenciación celular. Estudios adicionales deben establecer las dosis y proporciones más adecuadas de cada una de las poliaminas para su adición a fórmulas infantiles. En este artículo se han revisado los conocimientos actuales sobre las características de las poliaminas y sus posibles implicaciones en el desarrollo y la salud del lactante.

**Palabras clave:** fórmula infantil, poliaminas, putrescina, espermidina, espermina.

### ABSTRACT

Polyamines are a family of nitrogenous compounds widely distributed in biological systems. Numerous studies have described their possible role in human health and the early stages of life. Its beneficial effects have been associated with cellular growth, maturation and differentiation. Further studies are needed to establish the appropriate dose and proportions of each of the polyamines for addition to infant formulas. In the present article, current knowledge on the characteristics of polyamines is reviewed, and their possible implications on the development and health of babies during their first months of life. **Key words:** infant formula, polyamines, putrescine, spermidine, spermine.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.244>

### INTRODUCCIÓN

Dada la trascendencia de la alimentación en las primeras etapas de la vida, tanto para el óptimo desarrollo físico e intelectual del niño como para la prevención de enfermedades crónicas en la vida adulta, la incorporación de nuevos ingredientes a las fórmulas lácteas es hoy objeto de numerosas investigaciones. El objetivo de dichos estudios es conseguir que estos productos sean semejantes en composición al patrón de oro que es la leche materna, y que los contiene de forma natural.<sup>1</sup> Las fórmulas infantiles aportan todos los nutrientes para el ade-

cuado crecimiento del recién nacido, pero en los últimos años se les han ido adicionando diferentes compuestos, con el fin de mejorar el desarrollo y la salud de los lactantes (prematuros o nacidos a término). Entre los ingredientes que están siendo añadidos o que se podrían añadir se encuentran nucleótidos, aminoácidos como glutamina, taurina y cisteína, ácidos grasos poliinsaturados de las series n-3 y n-6, vitamina E, prebióticos como fructooligosacáridos y galactooligosacáridos, probióticos, antioxidantes y, más recientemente, poliaminas.<sup>2,3</sup>

Numerosos estudios, realizados en seres humanos y en animales de experimentación, han evidenciado la importancia de las poliaminas en los estados de salud y enfermedad: son fundamentales en el hombre en los procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación y apoptosis celulares, en la maduración y mantenimiento del tracto gastrointestinal, en la estimulación del sistema inmunitario, en la modulación de diferentes actividades enzimáticas, en la carcinogénesis y en el crecimiento de tumores, y como antioxidantes naturales, entre otras acciones.<sup>4-6</sup>

Este artículo de revisión ha tenido como objetivo presentar un resumen de los conocimientos actualizados sobre las características y funciones de las poliaminas, así como las posibles implicaciones de estas moléculas biológicamente activas en el desarrollo y la salud del lactante.

### CARACTERÍSTICAS DE LAS POLIAMINAS

#### Estructura química

Las poliaminas son un grupo de aminos alifáticas de bajo peso molecular, con grupos amino distribuidos de forma regular a lo largo de su estruc-

a. Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia, España.

Correspondencia:  
Dra. Francisca Pérez-Llamas:  
frapella@um.es

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 27-10-2011  
Aceptado: 31-1-2012

tura, y que a pH fisiológico se encuentran en estado policatiónico. Estos compuestos nitrogenados presentan un sistema de cargas positivas a distancias definidas y grupos alquílicos entre ellas, lo que les confiere la capacidad de establecer interacciones más fuertes y más específicas que los cationes inorgánicos.<sup>7</sup> Estas características estructurales son las que les confieren la propiedad de configurar enlaces con grupos aniónicos de otras moléculas (ADN, ARN, proteínas, fosfolípidos), proporcionándoles estabilidad en su estructura, sobre todo enlaces de tipo puente de hidrógeno, que facilitan las uniones y escisiones rápidas, con el consiguiente ahorro energético.<sup>8</sup> Por otra parte, son muy estables en el medio interno, capaces de resistir tanto las condiciones ácidas como alcalinas y los cambios de temperatura.<sup>9</sup>

Las poliaminas se encuentran ampliamente distribuidas en todos los sistemas biológicos; existen en bacterias, virus, hongos, vegetales y animales. Las poliaminas biológicamente activas son la putrescina, espermidina y espermina, que han sido tradicionalmente clasificadas dentro del grupo de las aminas biógenas. Sin embargo, durante la década de 1990, estas moléculas empezaron a ser consideradas como un grupo separado, debido a sus rutas de biosíntesis y al papel en el crecimiento y maduración celulares.<sup>10</sup> La putrescina, la espermidina y la espermina, esta última sintetizada sólo por células eucariotas, contienen 2, 3 y 4 grupos amino.

Posteriormente, una molécula descubierta en 1994 en el cerebro de mamíferos y derivada de la L-arginina, la guanidino-amina agmatina o agmatina, se ha identificado como una nueva poliamina.<sup>11</sup> En las células vivas también se encuentran de forma natural otras aminas, como la histamina y la cadaverina, que son consideradas como aminas biógenas.<sup>4</sup>

### Metabolismo

La biosíntesis de poliaminas en las células de mamíferos tiene lugar por la acción secuencial de cuatro enzimas clave, dos descarboxilasas y dos transferasas. La putrescina se sintetiza a partir de la descarboxilación de la L-ornitina, por la acción de la ornitina descarboxilasa (ODC). La L-ornitina se forma a partir de la L-arginina por acción de la arginasa. La putrescina es convertida en espermidina por acción de la espermidina sintasa, y ésta a su vez es convertida en espermina por la espermina sintasa, ambas enzimas con actividad animopropil-transferasa. La molécula dadora de estos grupos aminopropilo es la S-adenosil-

metionina descarboxilada, surgida a partir de la L-metionina, que es convertida primero en S-adenosilmetionina (SAM) y después descarboxilada por acción de la S-adenosilmetionina descarboxilasa (SAMDC).

La conversión de espermina en espermidina y de ésta a su vez en putrescina tiene lugar por la acción de las espermina/espermidina N-acetiltransferasas, que catalizan la transferencia de un grupo acetilo procedente del acetil-CoA a un grupo aminopropilo de la espermina y espermidina, respectivamente, y por acción de la poliamina oxidasa (PAO). La cuarta poliamina, la agmatina, es sintetizada en las células a partir de la descarboxilación de la L-arginina, por acción de la arginina descarboxilasa (ADC), enzima hallada tanto en cerebro como en riñón de mamíferos, concretamente localizada en la membrana de las mitocondrias, y es diferente a la ADC de bacterias y plantas.<sup>12</sup>

Las poliaminas son catabolizadas mayoritariamente por desaminación oxidativa, ruta catabolizada por la diaminoxidasa (DAO), enzima que se ha localizado en diferentes tejidos, como mucosa intestinal, hígado y riñón. Asimismo, otra enzima, la poliamina oxidasa (PAO), participa en la degradación de estas moléculas y de sus derivados acetilados, al igual que la DAO.<sup>4</sup> La agmatina es catabolizada por acción de la agmatinasa y forma putrescina.

### Origen

Las poliaminas presentes en el organismo pueden tener un origen doble; por un lado, un origen endógeno, por la biosíntesis de novo e interconversiones entre ellas mismas, así como de las secreciones digestivas (especialmente intestinal y pancreática), las descamaciones y los productos del catabolismo de las propias células intestinales; y por otro lado, un origen exógeno, a partir del consumo dietético y mediante la producción de poliaminas por los microorganismos intestinales.<sup>5</sup>

Las poliaminas se encuentran presentes tanto en alimentos de origen animal como vegetal, y en forma libre y conjugada, esta última mayoritariamente en los alimentos de origen vegetal. Las carnes propiamente dichas, sobre todo las rojas, y las vísceras (hígado, corazón, pulmón y riñón) contienen mayores cantidades de espermidina y especialmente de espermina, que pescados y huevos; y son importantes las cantidades de putrescina y espermidina en productos lácteos, sobre todo los fermentados o sometidos a maduración, como quesos y yogures. Frutas como naranja, mandarina, uva y sus respectivos zumos, así como algunas

verduras (espinacas, coliflor, brócoli), champiñones y legumbres también pueden contribuir de forma significativa a la ingesta diaria de estas moléculas, sobre todo de putrescina y espermidina, aunque es especialmente bajo el aporte de espermina.<sup>6</sup> Además, son importantes fuentes dietéticas de poliaminas la leche materna y algunos tipos de fórmulas lácteas, particularmente las que contienen proteínas parcialmente hidrolizadas.<sup>13,14</sup>

La alta variabilidad en el contenido de poliaminas en los alimentos, más aún teniendo en cuenta las modificaciones que introducen factores como las condiciones de almacenamiento y la acción bacteriana, así como los tratamientos industriales y culinarios, por un lado, y por otro, la escasez de muestras de alimentos analizados, suponen importantes limitaciones a la hora de valorar el aporte dietético real de poliaminas en la población. A pesar de ello, en las últimas décadas, diferentes autores han tratado de valorar la ingesta dietética media de estos compuestos en diversos países, como Reino Unido, Italia, España, Finlandia, Suecia y Holanda,<sup>15</sup> EE.UU.<sup>16</sup> y Japón.<sup>17</sup> En general, estos estudios muestran un consumo medio en el adulto de 29-42 mg/día (350-500  $\mu$ moles/día), y se ha observado que la dieta occidental aporta mayores cantidades de poliaminas que la oriental, especialmente de putrescina. Por el momento, los niveles óptimos de ingesta de estas moléculas (ingesta diaria recomendada) no han sido establecidos.

La absorción de las poliaminas de origen exógeno ocurre fundamentalmente en el duodeno y primeras porciones del yeyuno, siendo el proceso rápido y completo. Las poliaminas son absorbidas por distintos mecanismos que incluyen tanto la absorción por la vía transcelular (difusión pasiva y transporte mediado) como paracelular. Las poliaminas que alcanzan la circulación son captadas prácticamente por todos los tejidos, pero el intestino, timo e hígado son los que presentan las mayores concentraciones de estos compuestos.<sup>18</sup>

Finalmente, también contribuye al fondo de poliaminas presente en el organismo, el aporte derivado de la producción de estas moléculas por la microflora intestinal, a partir de ornitina y lisina, que pueden ser liberadas activamente o tras la muerte de los microorganismos y ser utilizadas por el huésped. Por el momento, no existen estudios que permitan cuantificar la contribución de la microbiota al fondo total de poliaminas, pero se ha sugerido que puede ser significativa en el individuo adulto sano.<sup>19</sup>

## Funciones

En los últimos años, las investigaciones realizadas por la comunidad científica han demostrado que las poliaminas presentan numerosas y diferentes funciones con potenciales efectos beneficiosos para el organismo, que se muestran resumidas en la *Tabla 1*. Entre dichos efectos destacan sus posibles implicaciones en los procesos de crecimiento, proliferación y apoptosis celular, en la maduración del tracto gastrointestinal, su posible papel como antioxidantes, en la carcinogénesis y el crecimiento de tumores, y en las alteraciones del estado cognitivo, entre otras funciones.<sup>20-43</sup>

## IMPORTANCIA DE LAS POLIAMINAS EN EL DESARROLLO Y SALUD DEL LACTANTE

Son numerosos los estudios que han mostrado el importante papel de las poliaminas en la salud del ser humano durante las primeras etapas de la vida. En la *Tabla 2* se muestra un breve resumen de los trabajos publicados en este campo.<sup>13,33,44-50</sup>

La elevada síntesis fetal de poliaminas durante la gestación, junto con las considerables y significativas variaciones de estas aminos durante los primeros días de vida en niños prematuros y nacidos a término, se han relacionado con su papel sobre el desarrollo, diferenciación y crecimiento celular en el organismo.<sup>51</sup> Además, la síntesis de poliaminas, especialmente de espermidina, aumenta progresivamente en la glándula mamaria durante los períodos de gestación y lactancia.<sup>52</sup>

Se han descrito numerosos factores que pueden modificar las proporciones de los diferentes tipos de poliaminas presentes en la leche materna, tales como los factores genéticos, los factores ambientales, la fase de lactancia (duración y cantidad de leche), así como el ritmo circadiano de la secreción de estos compuestos, el origen étnico, la edad, el estado nutricional y las características de la dieta de la madre, incluso por contaminaciones bacterianas.<sup>13,14,46,53</sup>

Las mayores concentraciones de espermina y espermidina en la leche materna se detectan en la primera semana de lactación, lo cual demuestra la gran importancia de estas sustancias en la alimentación del neonato.<sup>13</sup> Se ha postulado que, en madres atópicas, las bajas concentraciones de poliaminas halladas en la leche materna son debidas a alteraciones en el metabolismo de estas moléculas.<sup>46</sup>

Biol-N´Garagba et al.,<sup>47,54</sup> han investigado los efectos de las poliaminas dietéticas (espermidina y espermina) en la maduración intestinal duran-

te el desarrollo postnatal en ratas. Los resultados obtenidos por estos autores indican que se produce una serie de cambios en el epitelio intestinal de los animales, como la adaptación inmunológica y digestiva a nuevos ingredientes, la síntesis de las enzimas necesarias para afrontar la alimentación adulta y el incremento en la producción de mucus. El aumento en la ingestión de espermidina y espermina durante el período postnatal podría ser, al menos en parte, responsable de los cambios en la fucosilación de glucoproteínas intestinales, que son factores relevantes en los procesos de maduración de la mucosa intestinal.

Según el trabajo sobre las poliaminas dietéticas de Dandrifosse et al.,<sup>55</sup> la espermina incrementa la proliferación y la diferenciación en cultivos celulares de linfocitos aislados de amígdalas de niños; las poliaminas pueden ejercer efectos tróficos directos sobre las células intestinales inmaduras al mejorar la permeabilidad de la mucosa y afectar también a la maduración de órganos asociados, como hígado y páncreas; paralelamente se logra una maduración del sistema inmunitario intestinal, al actuar en especial sobre la diferenciación de la población linfocitaria intraepitelial. En el mencionado estudio se concluye que la permeabilidad

TABLA 1. Revisión de estudios publicados en la bibliografía sobre las poliaminas y sus potenciales efectos beneficiosos, realizados in vivo, tanto en seres humanos (SH) como en animales de experimentación (AE), e in vitro (IV)

Tipo	Diana	Alteración	Efectos beneficiosos	Referencia
SH	----	Fibrosis quística	Regulador de la actividad enzimática de la adenilatociclasa	(Wright et al., 1978) <sup>20</sup>
SH	TG	Lactantes	Estimulador de la maduración intestinal	(Dufour et al., 1988) <sup>21</sup>
AE	----	Hipercolesterolemia	Inhibidor de la agregación plaquetaria	(De la Peña et al., 2000) <sup>22</sup>
IV	Colon	Cáncer	Quimio protector	(Hughes, Smith, Wallace, 2003) <sup>23</sup>
AE	----	Tumores	Protector	(Gaboriau et al., 2005) <sup>24</sup>
AE	Córtex cerebral	Alteración de los canales del Na <sup>+</sup>	Regulador de la excitabilidad neuronal	(Fleiderovich et al., 2008) <sup>25</sup>
AE	Fluidos, células y tejidos	Tumores	Biomarcador del desarrollo neoplásico	(Reynoso-Orozco et al., 2008) <sup>26</sup>
SH	Ciclo celular	----	Estimulador de la replicación del ADN	(Alm, Oredsson, 2009) <sup>27</sup>
IV	ARN		Estabilizador del ARN	(Imai et al., 2009) <sup>28</sup>
IV	Mama	Cáncer	Reductor de la metástasis	(Kuo et al., 2009) <sup>29</sup>
IV	ADN	Cáncer	Regulador de la proliferación	(Kumar, Basundra, Maiti, 2009) <sup>30</sup>
AE	Pulmón	Neumonía	Protector	(Liao et al., 2009) <sup>31</sup>
IV	Páncreas		Regulador de la síntesis de insulina	(Othani et al., 2009) <sup>32</sup>
AE	TG	----	Estimulador del desarrollo de la mucosa intestinal y de las enzimas digestivas	(Sabater-Molina et al., 2009) <sup>33</sup>
AE	Riñón e hígado	Glomeruloesclerosis	Inhibidor de la progresión	(Soda et al., 2009) <sup>34</sup>
IV	----	Infecciones virales	Protector	(Yudovin-Farber et al., 2009) <sup>35</sup>
SH	----	Inflamación y apoptosis	Mediador de glucocorticoides	(Bjelakovic et al., 2010) <sup>36</sup>
AE	Corazón	Hipertensión arterial pulmonar	Protector	(Gillespie, Olson, 2010) <sup>37</sup>
SH	Estómago	Colitis ulcerosa	Protector	(Hong et al., 2010) <sup>38</sup>
IV	Ovario	Cáncer	Protector	(Marveti et al., 2010) <sup>39</sup>
IV	Páncreas	Diabetes mellitus	Protector	(Oka, Ohtani, Suzuki, 2010) <sup>40</sup>
SH	SC	Cardiovasculares	Protector	(Soda, 2010) <sup>41</sup>
AE	Cerebro	Lesiones traumáticas	Protector	(Zahedi et al., 2010) <sup>42</sup>
AE	Cerebro	Epilepsia	Neuroprotector	(Bell et al., 2011) <sup>43</sup>

TG: Tracto gastrointestinal; SC: Sistema cardiovascular.

intestinal a macromoléculas es menor en niños prematuros alimentados con leche materna que en alimentados a base de fórmulas lácteas, diferencia que desaparece cuando las fórmulas se suplementan con poliaminas. De aquí el interés por la adición de estos compuestos a las fórmulas infantiles, sobre todo a las de iniciación, cuyas concentraciones de poliaminas han sido menores que las de la leche materna.<sup>13</sup>

En recientes estudios con ratas lactantes, Peulen et al.,<sup>48</sup> muestran la relación entre la administración oral de poliaminas (espermidina o espermina) y los cambios en distintas actividades enzimáticas implicadas en la digestión, afirmando que las poliaminas favorecen la maduración intestinal. También, se ha visto que la acción de las poliaminas en ratas lactantes produce un incremento de los niveles de inmunoglobulinas en las vellosidades y en las criptas.<sup>55</sup> Buts et al.,<sup>44</sup> confirman esta relación en ratas nacidas prematuras. Otros estudios con ratones recién nacidos,<sup>45</sup> confirman que las poliaminas están involucradas en la reparación de la mucosa, la contractibilidad muscular y la respuesta inmunitaria/inflamatoria.

En la última década, varios estudios confirman el efecto de las fórmulas infantiles para neonatos adicionadas con poliaminas (espermidina o espermina) en la mejora de la maduración intestinal y del sistema inmunitario.<sup>33, 49</sup> Los fructooligosacáridos aumentan la proporción de *Bifidobacterium*

y *Lactobacillus*, así como la concentración de poliaminas en el contenido cecal; se supone que la administración de prebióticos se relaciona con el recambio (*turnover*) de las poliaminas, probablemente a través de su efecto sobre la microflora del intestino grueso.<sup>56</sup> Se ha descrito que la ingesta de las poliaminas presentes en la leche materna podría favorecer la maduración intestinal y prevenir las alergias alimentarias en niños lactantes. Entre los posibles mecanismos descritos estaría la permeabilidad a proteínas antigénicas.<sup>46</sup>

En conclusión, las poliaminas (putrescina, espermidina, espermina y agmatina) son compuestos nitrogenados policatiónicos, ampliamente distribuidos en los sistemas biológicos y caracterizados por su alta estabilidad en el medio interno. De entre las múltiples acciones que se les han atribuido, destaca la estimulación en la proliferación, diferenciación y apoptosis celulares.

La utilización de fórmulas infantiles enriquecidas con poliaminas podría tener aplicaciones beneficiosas en la alimentación infantil durante los primeros meses de vida, particularmente en niños nacidos a término, cuando por diversas razones no sea posible la alimentación natural (fórmulas de inicio), en niños prematuros y también en aquellos que presenten trastornos inmunitarios precoces con atopías difíciles de clasificar. Sin embargo, establecer las dosis y proporciones de cada una de las poliaminas que deben adicionarse

TABLA 2. Revisión de estudios publicados en la bibliografía sobre las poliaminas y sus potenciales efectos beneficiosos durante el embarazo y en el neonato realizados in vivo, tanto en seres humanos (SH) como en animales de experimentación (AE), e in vitro (IV)

Tipo	Diana	Alteración	Efectos beneficiosos	Referencia
AE	----	Prematuros	Estimulador de la maduración intestinal en prematuros	(Buts et al., 1993) <sup>44</sup>
SH	TG	Lactantes	Estimulador de la maduración intestinal	(Buts et al., 1995) <sup>13</sup>
AE	Mucosa intestinal	Recién nacidos	Estimulador de la maduración del sistema inmunitario	(Ter Steege, Buurman, Forget, 1997) <sup>45</sup>
SH	----	Niños lactantes	Favorecedor de la maduración intestinal y protector de las alergias alimentarias	(Duchen, Thorell, 1999) <sup>46</sup>
AE	TG	Desarrollo postnatal	Estimulador de la fucosilación de glucoproteínas intestinales	(Biol-N'garagba et al., 2002) <sup>47</sup>
AE	TG	Lactantes	Estimulador de las actividades enzimáticas	(Peulen, Deloyer, Dandrifosse, 2004) <sup>48</sup>
AE	TG	Lactantes	Estimulador de la maduración intestinal	(Deloyer, Peulen, Dandrifosse, 2005) <sup>49</sup>
AE	TG	Neonatos	Favorecedor del crecimiento y maduración	(Sabater-Molina et al., 2009) <sup>33</sup>
IV	Embarazo	Diabetes mellitus	Protector del embrión	(Chirino-Galindo et al., 2009) <sup>50</sup>

TG: Tracto gastrointestinal.

a las fórmulas infantiles, merece un estudio más riguroso y minucioso, pero como la mayor parte de las investigaciones se han realizado en roedores, se tendrá que recurrir a modelos animales que presenten una mayor similitud morfológica y fisiológica con la especie humana. ■

## BIBLIOGRAFÍA

- Rivero-Urgell M, Santamaría-Orleans A, Rodríguez-Palmero Seuma M. La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles. *Nutr Hosp* 2005; 20(2):135-46.
- Maldonado J, Gil M, Lara V. Nutrición del lactante. En: Gil A, ed. Tratado de Nutrición. Nutrición Humana en el Estado de Salud. Tomo II. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2010:207-26.
- Chirido FG, Menéndez AM, Pita Martín de Portela ML, Sosa P, et al. Prebióticos en salud infantil. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(1):49-55.
- Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr* 2005; 24(2):184-97.
- Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition* 2007; 23(1):87-95.
- Kalac P. Recent advances in the research on biological roles of dietary polyamines in man. *J Appl Biomed* 2009; 7:65-74.
- Thomas T, Thomas TJ. Polyamines in cell growth and cell death: molecular mechanisms and therapeutic applications. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(2):244-58.
- Smith TA. Plant amines. En: Encyclopedia of plant physiology. Bell EA, Charlwood BV eds. Berlín: Springer-Verlag; 1980:433-60.
- Bardóc S. Polyamines in food and their consequences for food quality and human health. *Trends Food Sci Tech* 1995; 6(10):341-6.
- Kusano T, Berberich T, Tateda C, Takahashi Y. Polyamines: essential factors for growth and survival. *Planta* 2008; 228(3):367-81.
- Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, et al. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science* 1994; 263(5149):966-9.
- Zhu MY, Iyo A, Piletz JE, Regunathan S. Expression of human arginine decarboxylase, the biosynthetic enzyme for agmatine. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1670(2):156-64.
- Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L, Collette E, Sokal EM. Polyamine profiles in human milk, infant artificial formulas, and semi-elemental diets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21(1):44-9.
- Löser C. Polyamines in human and animal milk. *Br J Nutr* 2000; 84(Suppl 1):S55-8.
- Ralph A, Englyst K, Bardóc S. Polyamine content of the human diet. En: Bardóc S, White A, eds. Polyamines in Health and Nutrition, Londres: Kluwer Acad Publ, 1999:123-37.
- Zoumas-Morse C, Rock CL, Quintana EL, Neuhaus ML, et al. Development of a polyamine database for assessing dietary intake. *J Am Diet Assoc* 2007; 107(6):1024-7.
- Nishibori N, Fujihara S, Akatuki T. Amounts of polyamines in foods in Japan and intake by Japanese. *Food Chem* 2007; 100(2):491-7.
- Teixeira D, Santaolalia ML, Meneu V, Alonso E. Dietary arginine slightly and variably affects tissue polyamine levels in male swiss albino mice. *J Nutr* 2002; 132(12):3715-20.
- Wallace HM. Polyamines in human health. *Proc Nutr Soc* 1996; 55(1B):419-31.
- Wright RK, Buehler BA, Schott SN, Rennert OM. Spermine and spermidine, modulators of the cell surface enzyme adenylate cyclase. *Pediatr Res* 1978; 12(8):830-3.
- Dufour C, Dandrifosse G, Forget P, Vermesse F, et al. Spermine and spermidine induce intestinal maturation in the rat. *Gastroenterology* 1988; 95(1):112-6.
- De la Peña HC, Sosa-Melagarejo JA, Ramos RR, Méndez JD. Inhibition of platelet aggregation by putrescine, spermidine and spermine in hypercholesterolemic rabbits. *Arch Med Res* 2000; 31(6):546-50.
- Hughes A, Smith NI, Wallace HM. Polyamines reverse non-steroidal anti-inflammatory drug-induced toxicity in human colorectal cancer cells. *Biochem J* 2003; 374(Pt 2):481-8.
- Gaboriau F, Vaultier M, Moulinoux JP, Delcros JG. Antioxidative properties of natural polyamines and dimethylsilane analogues. *Redox Rep* 2005; 10(1):9-18.
- Fleiderovich IA, Libman L, Katz E, Gutnick MJ. Endogenous polyamines regulate cortical neuronal excitability by clocking voltage-gated Na<sup>+</sup> channels. *Psoc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (48):18994-9.
- Reynoso-Orozco R, Santerre A, Delgado-Saucedo JI, Casas-Solis J, et al. Polyamines as biomarkers of the antitumoral activity of *Bursera fagaroides*. *Interciencia* 2008; 33(5):384-8.
- Alm K, Oredsson S. Cells and polyamines do it cyclically. *Essays Biochem* 2009; 46:63-76.
- Imai M, Chikatsu D, Inomata E, Oshima T, Kawai G. Docking simulation of polyamines on a kissing-loop RNA dimer. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2009; 53:273-4.
- Kuo WL, Das D, Ziyad S, Bhattacharya S, et al. A systems analysis of the chemosensitivity of breast cancer cells to the polyamine analogue PG-11407. *BMC Med* 2009; 7:77.
- Kumar N, Basundra R, Maiti S. Elevated polyamines induce c-MYC overexpression by perturbing quadruplex-WC duplex equilibrium. *Nucleic Acids Res* 2009; 37(10):3321-31.
- Liao CP, Phanstiel O IV, Lasbury ME, Zhang C, et al. Polyamine transport as a target for treatment of *Pneumocystis pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12):5259-64.
- Othani M, Mizuno I, Kojima Y, Ishikawa Y, et al. Spermidine regulates insulin synthesis and cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> in mouse beta-TC6 insulinoma cells. *Cell Struct Funct* 2009; 34(2):105-13.
- Sabater-Molina M, Larqué E, Torrella F, Plaza J, et al. Effects of dietary polyamines at physiologic doses in early-weaned piglets. *Nutrition* 2009; 25(9):940-6.
- Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp Gerontol* 2009; 44(11):727-32.
- Yudovin-Farber I, Gurt I, Hope R, Domb AJ, Katz E. Inhibition of herpes simplex virus by polyamines. *Antivir Chem Chemother* 2009; 20(2):87-98.
- Bjelakovic G, Stojanovic I, Jevtic Stojanovic T, Pavlovic D, et al. Metabolic correlations of glucocorticoids and polyamines in inflammation and apoptosis. *Amino Acids* 2010; 39(1):29-43.
- Gillespie MN, Olson JW. Polyamine regulatory pathways as pharmacologic targets in pulmonary arterial hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2010; 661:375-89.
- Hong SK, Chaturvedi R, Piazuolo MB, Coburn LA, et al. Increased expression and cellular localization of spermine oxidase in ulcerative colitis and relationship to disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9):1557-66.
- Marveti G, Ligabue A, Guerrieri D, Paglietti G, et al. Spermidine/spermine N1-acetyltransferase modulation by novel folate cycle inhibitors in cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cancer cell lines. *Gynecol Oncol* 2010; 117(2):202-10.

40. Oka T, Ohtani M, Suzuki J. Identification of novel molecules regulating differentiation and hormone secretion and clarification of their functional mechanisms in pancreatic endocrine cells. *Yakugaku Zasshi* 2010; 130(3):377-88.
41. Soda K. Polyamine intake, dietary pattern, and cardiovascular disease. *Med Hypotheses* 2010; 75(3):299-301.
42. Zahedi K, Huttinger F, Morrison R, Murray-Stewart T, et al. Polyamine catabolism is enhanced after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2010; 27(3):515-25.
43. Bell MR, Belarde JA, Johnson HF, Aizenman CD. A neuroprotective role for polyamines in a *Xenopus* tadpole model of epilepsy. *Nat Neurosci* 2011;14(4):505-12.
44. Buts JP, De Keyser N, Kolanowski J, Sokal E, Van Hoof F. Maturation of villus and crypt cell functions in rat small intestine: role of dietary polyamines. *Dig Dis Sci* 1993; 38(6):1091-8.
45. Ter Steege JC, Buurman WA, Forget PP. Spermine induces maturation of the immature intestinal immune system in neonatal mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25(3):332-40.
46. Duchen K, Thorell L. Nucleotide and polyamine levels in colostrum and mature milk in relation to maternal atopy and atopic development in the children. *Acta Paediatr* 1999; 88(12):1338-43.
47. Biol-N´garagba MC, Greco S, George P, Hugueny I, Louisat P. Polyamine participation in the maturation of glycoprotein fucosylation, but not sialylation, in rat small intestine. *Pediatr Res* 2002; 51(5):625-34.
48. Peulen O, Deloyer P, Dandrifosse G. Short-term effects of spermine ingestion on the small intestine: a comparison of suckling and weaned rats. *Reprod Nutr Dev* 2004; 44(4):353-64.
49. Deloyer P, Peulen O, Dandrifosse G. Intestinal effects of long-lasting spermine ingestion by suckling rats. *Exp Physiol* 2005; 90(6):901-8.
50. Chirino-Galindo G, Baiza-Gutman LA, Barrera-Escorcía E, Palomar-Morales M. Polyamines protect rat embryo in vitro from high glucose-induced developmental delay and dysmorphogenesis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2009; 86(1):58-64.
51. Casti A, Bacciottini F, Orlandini G, Reali N, et al. Pattern of human blood spermidine and spermine in prematurity. *Clin Chim Acta* 1985; 147(3):223-32.
52. Russell DH, McVicker TA. Polyamine biogenesis in the rat mammary gland during pregnancy and lactation. *Biochem J* 1972; 130(1):71-6.
53. Pollack PF, Koldovsky O, Nishioka K. Polyamine in human and rat milk and in infant formulas. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(2):371-5.
54. Biol-N´garagba MC, Louisot P. Regulation of the intestinal glycoprotein glycosylation during postnatal development: role of hormonal and nutritional factors. *Biochimie* 2003; 85(3-4):331-52.
55. Dandrifosse G, Peulen O, El Khefif N, Deloyer P, et al. Are milk polyamines preventive agents against food allergy? *Proc Nutr Soc* 2000; 59(1):81-6.
56. Sabater-Molina M, Larqué E, Torrella F, Plaza J, et al. Effects of fructooligosaccharides on cecum polyamine concentration and gut maturation in early-weaned piglets. *J Clin Biochem Nutr* 2011; 48(3):230-6.

*Si buscas la verdad, prepárate para lo inesperado, pues es difícil de encontrar y sorprendente cuando la encuentras.*

Heráclito