

## **Aminas Biógenas como biomarcador diagnóstico en enfermedades inflamatorias intestinales**

Juan A. López-Ayala, M<sup>a</sup> Virtudes López-Ayala y Pablo Navarro-Hernández  
y Manuel Sánchez-Fernández  
Universidad de Oviedo (España)

Estudios previos han demostrado que las poliaminas obtenidas principalmente de la dieta y de fuente bacteriana del tracto digestivo, intervienen en el desarrollo y maduración del trofismo del epitelio intestinal, tanto en animales como en neonatos. Dichas poliaminas podrían ejercer un papel importante en la fisiología de las enfermedades inflamatorias intestinales, además de ser útiles como posibles marcados diagnósticos. Nuestros objetivos fueron, determinar los valores de aminas biógenas tanto en sangre como en cultivos de bacterias entéricas de pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales y estudiar el efecto de éstas sobre la motilidad intestinal. Para ello, obtuvimos muestras tanto de sangre como de heces de 20 pacientes y de 31 casos control para procesar y medir las aminas biógenas en el HPLC. Además realizamos 12 preparaciones de órganos aislados de íleon y colon de ratón para poder estudiar la motilidad intestinal. Los resultados muestran diferencias tanto cualitativas como cuantitativas de las aminas biógenas de células sanguíneas, heces y/o fuente de bacterias entéricas entre el grupo control y las patologías intestinales, con diferentes correlaciones para la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y entre marcadores diagnósticos. Cuyas conclusiones nos sugieren que la microbiota intestinal en estas enfermedades parece ser dispar. Además las aminas biógenas podrían modular la motilidad intestinal, tanto en íleon como en colon.

**Palabras clave:** Aminas biógenas, enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, biomarcador.

*Biogenic amines as a diagnostic biomarker in inflammatory bowel diseases.* Research has shown that polyamines obtained mainly from the diet and digestive tract bacterial source, involved in the development and maturation of intestinal epithelial tropism, both in animals and in infants. Such polyamines may play an important role in the physiology of inflammatory bowel diseases, besides being useful as potential diagnostic markers. Our objectives were to determine the values of biogenic amines in blood and in cultures of enteric bacteria in patients with inflammatory bowel diseases and study their effect on intestinal motility. To do this, we obtained samples of both blood and feces of 20 patients and 31 control cases to process and measure biogenic amines in the HPLC (High Performance Liquid Chromatography). We also did 12 preparations of isolated organs ileum and colon of mice to study intestinal motility. The results show both qualitative and quantitative differences of biogenic amines of blood cells, feces and / or source of enteric bacteria between the control group and intestinal diseases, with different correlations for Crohn's disease and ulcerative colitis, and between diagnostic markers. The conclusions suggest that the intestinal microbiota in these diseases seems to be different. Furthermore biogenic amines could modulate intestinal motility in both the ileum and colon.

**Keywords:** Biogenic amines, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, biomarker.

La enfermedad inflamatoria intestinal es una patología inflamatoria sistémica recidivante que afecta principalmente al tracto digestivo, constituida por 3 entidades independientes: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis indeterminada (Baumgart y Sabdborn, 2012).

Estas entidades patológicas presentan una etiopatogenia desconocida, aunque parece ser debido a la interacción de 3 factores: susceptibilidad genética, pérdida de tolerancia o desregulación de la respuesta inmune frente a la microbiota bacteriana y a factores ambientales como el tabaco, dieta excesiva en azúcares, abuso de antibióticos, etc. (Beaven y Abreu, 2004; Jones et al., 2008; Hou et al., 2011).

El diagnóstico de estas enfermedades se lleva a cabo mediante la combinación de valoraciones diagnósticas, tanto el análisis endoscópico, biopsias, la radiología, marcadores serológicos y fecales. Si bien ninguna presenta una alta sensibilidad de manera individual para detectar o predecir la enfermedad y su evolución (Yantiss y Odze, 2006). Entre los marcadores más utilizados se encuentra la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y *antiSaccharomyces cerevisiae* (ASCA), la calprotectina fecal y lactoferrina (Gisbert et al., 2003; Jorquera, 2007). No obstante, no se dispone de marcadores plenamente selectivos ni están claras sus cifras de corte.

Estudios previos han demostrado que las poliaminas parecen importantes en el desarrollo y maduración del epitelio intestinal durante las primeras semanas de vida, tanto en ratas como en lechones lactantes (Larqué et al., 2007).

Las aminas biógenas son compuestos alifáticos de bajo peso molecular, que se encuentran protonadas a pH fisiológico, lo cual, les permite interactuar electrostáticamente con macromoléculas polianiónicas como ADN, ARN, proteínas y fosfolípidos de membrana alterando su estructura y función (Wallace et al., 2003) (Fig.1).

Ensayos realizados en neonatos han demostrado que la leche materna contiene poliaminas además de nutrientes, hormonas, inmunoglobulinas, enzimas y citocinas que contribuyen al desarrollo del sistema inmunitario del recién nacido, a la disminución de determinadas enfermedades como enterocolitis necrotizante o diarrea, y ayuda al desarrollo y maduración del epitelio intestinal (Le Huërou- Luron et al., 2010). Las poliaminas aportadas principalmente por síntesis bacteriana intestinal y por medio de la dieta, son especialmente importantes dado a su importante implicación en procesos de proliferación y diferenciación celular (Wallace et al., 2003).

*Figura 1.* Clasificación de las aminas biógenas representativas de cada grupo según su estructura química

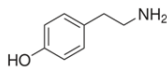
## Aminas Biógenas

### Alifáticas



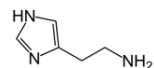
Cadaverina

### Aromáticas



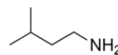
Tiramina

### Heterocíclicas



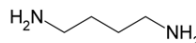
Histamina

### Monoaminas



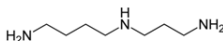
Isoamilamina

### Diaminas



Putrescina

### Poliaminas



Espermidina

La relación de las poliaminas con el trofismo intestinal, cuya formación en parte puede estar relacionada con la microbiota intestinal, nos ha llevado a plantearnos la hipótesis de que puedan ejercer algún papel en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias intestinales, o al menos puedan asociarse con las mismas y ser biomarcadores complementarios de los existentes en la mejor clasificación del diagnóstico y posible valor pronóstico en la evolución de estas enfermedades.

### Objetivos

- Determinar los valores y correlación de monoaminas (isoamilamina), diaminas (putrescina, cadaverina) y poliaminas (espermidina, espermina) en células mononucleares de sangre periférica, en plasma y en heces de pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- Estudiar la correlación entre los parámetros biológicos de enfermedades inflamatorias intestinales y las aminas biógenas analizadas en estos pacientes.
- Determinar el posible efecto de poliaminas sobre la motilidad intestinal, usando como modelo preparaciones in vitro de fleon y colon de ratón.

## METODOLOGÍA

### *Población a estudio*

Se extrajeron muestras tanto de sangre venosa periférica como de heces de 20 pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (11 con enfermedad de Crohn y 9 con colitis ulcerosa), aportadas por el Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Con respecto al grupo control, 31 voluntarios sanos

aportaron muestras de sangre periférica, el cual, sólo 14 de ellos nos ofrecieron tanto muestras de sangre como de heces.

#### *Procesamiento de las muestras de sangre periférica.*

La muestra sanguínea obtenida de cada paciente es homogenizada y centrifugada en una solución de Ficoll durante 35 minutos a temperatura ambiente. Esto permite separar los elementos formes sanguíneos en tres capas: plasma, capa leucoplaquetaria y hematíes. Se decantaron los estratos sanguíneos, obteniéndose alícuotas de plasma, que se congelaron en nitrógeno líquido a -80 °C. El material leucoplaquetario y los hematíes obtenidos fueron sometidos a varias centrifugaciones posteriores en solución salina de *buffer* fosfato. De esta forma obtenemos una muestra de células mononucleares en forma de *pellet* en un falcon y alícuotas de hematíes, que es nuevamente cuantificada por cámara de *Neubauer*. El material obtenido es congelado a -80 °C. El objeto de este proceso es obtener una cifra de células mononucleares y hematíes que nos permita relativizar la cantidad de poliaminas por número de células, así como en el plasma sanguíneo.

#### *Procesamiento de las muestras de heces y cultivo de bacterias intestinales.*

Recogemos entre 60- 100 mg de heces del centro de cada muestra en un *ependorf* diluido en glicerol al 10 % y lo preservamos a -20 °C hasta su posterior descongelación para medir los niveles de poliaminas en el HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Usando la misma muestra de heces, contaminamos en una placa con caldo anaerobio, y lo dejamos incubar en una cámara de anaerobiosis junto a una tira reactiva durante 24 h. Transcurrido las 24 h del cultivo, extraemos medio para la posterior siembra de colonias en agar anaerobio.

#### *Determinación de Aminas Biógenas en el HPLC*

Las aminas biógenas putrescina, espermidina, espermina, isoamilamina, cadaverina, tiramina e histamina fueron determinadas mediante el método de derivación precolumna, en función de los picos emitidos por el cromatógrafo en voltios y en el tiempo de retención, marcando dichas aminas con cloruro de dansilo, tanto en células mononucleares de sangre periférica, plasma, heces y cultivos de bacterias intestinales mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC).

#### *Preparaciones de órgano aislado*

Para las preparaciones de órgano aislado, tanto de íleon como de colon, se extrajeron de ratones *Swiss* machos de 5- 6 semanas de vida, aportados por el equipo de Dres. Ana Bahamonde y Luis Antolín del Departamento de Farmacología de la Universidad de Oviedo. En total se realizaron 12 preparaciones de íleon y colon de 3 ratones, sumergidos individualmente en copas dentro de una solución nutritiva, Krebs. Las preparaciones fueron sometidas a una tensión basal de 1 g y se estabilizaron en estas condiciones durante 45 minutos, cambiando la solución nutritiva cada 15 minutos.

Transcurrido este tiempo para valorar motilidad espontánea, se iban añadiendo los fármacos, tanto isoamilamina, espermina, putrescina y cadaverina a concentraciones entre 0.1-3 mM independientemente en cada copa y transcurriendo un tiempo de estabilización para ver modificaciones tanto en la motilidad como en el tono muscular del tejido. Dicha actividad era registrada en un polígrafo a 0.5 mm/segundo.

Tras el registro de las contracciones, se cambiaba el medio retirando el fármaco mediante el lavado de las preparaciones con solución nutritiva libre de fármaco y se dejaba estabilizar durante 30 minutos realizando un cambio parcial de la solución a los 15 minutos.

#### *Análisis de los datos*

Los resultados obtenidos se expresan como el valor de la media  $\pm$  el error estándar de la media (EEM). La significación estadística se ha realizado mediante el Test de la *t* de Student para datos independientes, considerándose significativos los valores de  $p \leq 0.05$ .

El análisis de correlación entre variables cuantitativas se realizará calculando el coeficiente de correlación lineal de *Pearson (R)*, considerándolo significativo si la  $p \leq 0.05$ . Todos los cálculos se han realizado con los programas informáticos *Excel (Microsoft)*, *Igor Pro Versión 6.1.0.9 (Waves Metrics Inc., Oregon, EEUU)* y *SPSS Statistics 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU)*.

## RESULTADOS

#### *Características de la muestra: sujetos control y patológicos*

La media de edad del grupo control fue de  $42.52 \pm 2.18$  años ( $n=31$ ), Siendo la del grupo experimental 3 años menor para los pacientes con enfermedad de Crohn ( $n=11$ ) y 9 años mayor para la colitis ulcerosa ( $n=9$ ). La edad media de la muestra tanto en sujetos control y con patología, es homogénea situándose en la década de los 40 y una media de 8 años de evolución de la enfermedad (Tabla 1).

*Tabla 1.* Grupos de sujetos a estudio y evolución de la enfermedad, con respecto a la media, el error estándar de la media (EEM) y el número (*n*) de individuos expuestos

Grupo	Edad (años)			Evolución Enfermedad (años)			
	Todos	Hombres	Mujeres				
Control	Media	42.52	43.24	41.64			
	EEM	2.18	3.25	2.91			
	<i>n</i>	31	17	14	Todos	Hombres	Mujeres
Enfermedad de Crohn	Media	39.27	36.80	41.33	8.81	4.18	12.67
	EEM	4.33	4.79	7.19	3.76	2.23	6.49
	<i>n</i>	11	5	6	11	5	6
Colitis Ulcerosa	Media	51.67	57.75	46.80	8.54	8.25	8.77
	EEM	4.34	7.26	4.77	2.24	1.18	4.15
	<i>n</i>	9	4	5	9	4	5

### *Marcadores biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal*

Los marcadores diagnósticos de las enfermedades inflamatorias intestinales muestran unos valores de proteína C reactiva (PCR) similares en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. No existen diferencias significativas entre los valores de velocidad de sedimentación globular (VSG) entre ambas patologías. Los valores medios de calprotectina fecal son significativamente superiores en los pacientes con colitis ulcerosa (Tabla 2), sin que se hayan apreciado diferencias significativas al considerar el sexo de los sujetos.

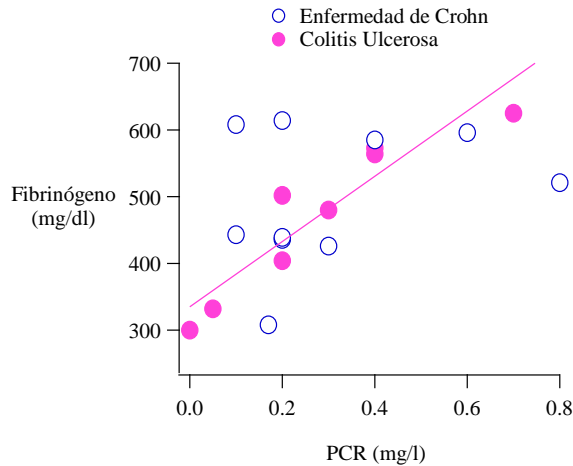
Tabla 2. Valores de los principales marcadores diagnósticos séricos y fecales, utilizados en enfermedad de Crohn y en colitis ulcerosa en función de la media de estos parámetros, el error estándar de la media (EEM) y el número de sujetos (n) patológicos. PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

\*\*\* $p \leq 0.001$

Grupo		PCR (mg/dl)	VSG (mm/h)	Calprotectina Fecal (mg/Kg heces)
Enfermedad de Crohn	Media	0.29	8.18	178
	EEM	0.07	1.57	41.25
	<i>n</i>	11	11	10
Colitis Ulcerosa	Media	0.26	14.67	271.33***
	EEM	0.07	5.13	79.2
	<i>n</i>	9	9	9

En pacientes con colitis ulcerosa existe una correlación positiva y significativa entre los valores de proteína C reactiva y fibrinógeno ( $R: 0.929, p=0.001, n=8$ ), no así en los pacientes con enfermedad de Crohn (Figura 2).

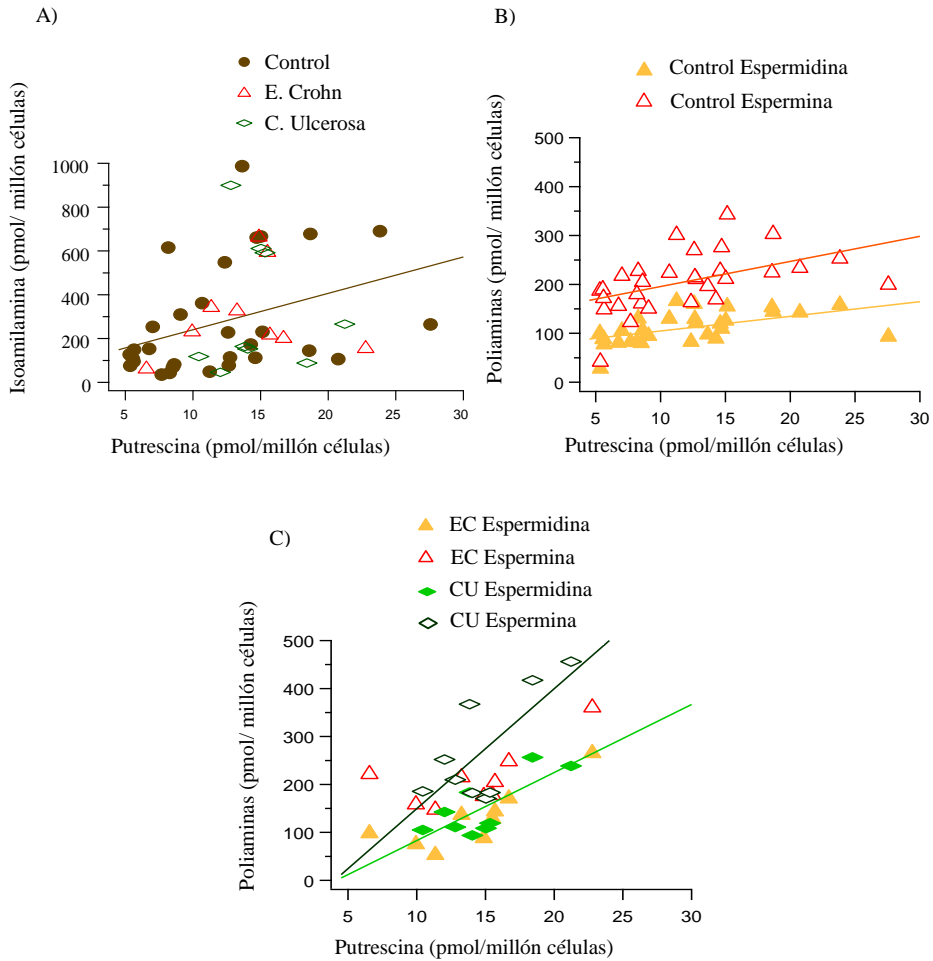
Figura 2. Correlaciones lineales entre la determinación de proteína C reactiva (PCR) frente a fibrinógeno, expresados en mg/dl, en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa



*Relación entre aminoácidos biogénicos en células mononucleares de sangre periférica y plasma en sujetos control y con enfermedad inflamatoria intestinal*

El análisis de correlación lineal entre las diferentes aminoácidos determinados en células mononucleares de sangre periférica muestra que en los controles los valores de putrescina son significativos en relación a los obtenidos para espermidina ( $R: 0.532$ ,  $p=0.002$ ,  $n=30$ ) o espermina ( $R: 0.493$ ,  $p=0.06$ ,  $n=30$ ), e igualmente la relación entre espermidina y espermina ( $R: 0.885$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=30$ ) (Figura 3.A). Esta correlación no se pone de manifiesto en pacientes con enfermedad de Crohn, sí la relación espermidina con espermina ( $R: 0.927$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=11$ ) (Figura 3.B). En pacientes con colitis ulcerosa existe correlación lineal entre putrescina y espermina ( $R: 0.768$ ,  $p=0.016$ ,  $n=9$ ) o espermidina, con pendientes más pronunciadas, y también entre espermidina y espermina ( $R: 0.970$ ,  $p<0.0001$ ,  $n=9$ ) (Figura 3.C).

*Figura 3. Correlaciones lineales entre diferentes poliaminas (aminoácidos biogénicos) determinadas en células mononucleares de sangre periférica (pmol/1 millón de células), en sujetos control, enfermedad de Crohn (E. Crohn) y colitis ulcerosa (C. Ulcerosa)*



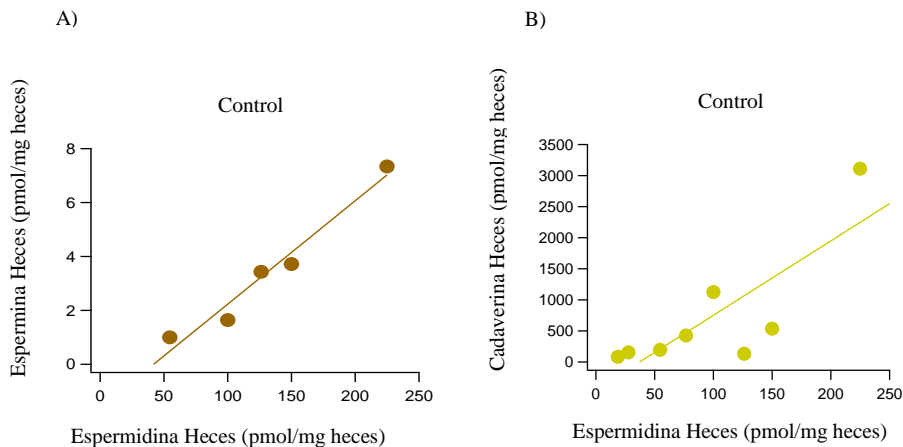
Las determinaciones de aminas biógenas en plasma tanto en sujetos del grupo control como los patológicos no muestran correlaciones entre sí.

*Relación entre aminas biógenas determinadas en heces en sujetos control y con enfermedad inflamatoria intestinal*

En los sujetos del grupo control existe correlación entre los valores obtenidos de espermina con los de espermidina ( $R: 0.981, p=0.003, n=5$ ) (Figura 4.A) y espermidina con cadaverina ( $R: 0.762, p=0.028, n=8$ ) (Figura 4.B), sin que se aprecie en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.



Figura 4. Correlaciones lineales entre la determinación de espermina frente a espermidina (A) y cadaverina frente a espermidina (B), expresado en pmol/mg de heces, en heces del grupo control



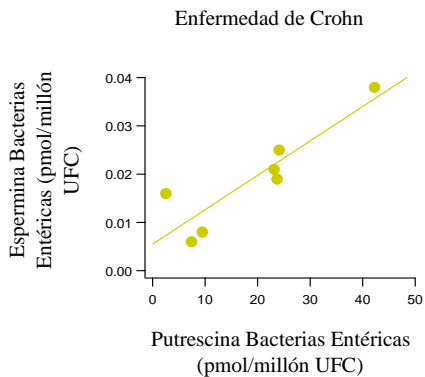
*Relación entre aminas biógenas determinadas en caldo de anaerobios entéricos en sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal*

En pacientes con enfermedad de Crohn existe correlación entre los valores de putrescina y espermina ( $R: 0.893, p=0.007, n=7$ ) (Fig. 5.A), cadaverina ( $R: 0.955, p<0.0001, n=11$ ) (Fig. 5.B) y tiramina ( $R: 0.759, p=0.029, n=8$ ) (Fig. 5.C). En los pacientes con colitis ulcerosa la correlación se pone de manifiesto entre la putrescina y cadaverina ( $R: 1, p<0.0001, n=7$ ) (Fig. 5.D) y tiramina ( $R: 0.997, p<0.0001, n=5$ ) (Fig. 5.E).

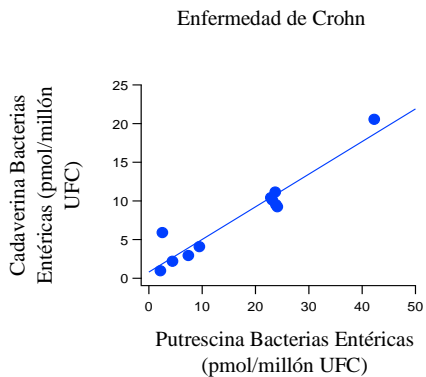
Figura 5. Correlaciones lineales entre la determinación de putrescina frente a espermina (A), cadaverina (B; D) o tiramina (C; E), expresadas en pmol/millón de unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias entéricas, en caldos de anaerobios entéricos en sujetos con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa

A)

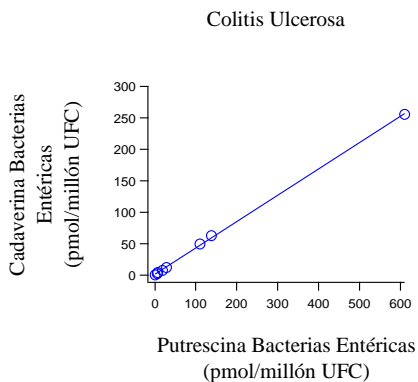
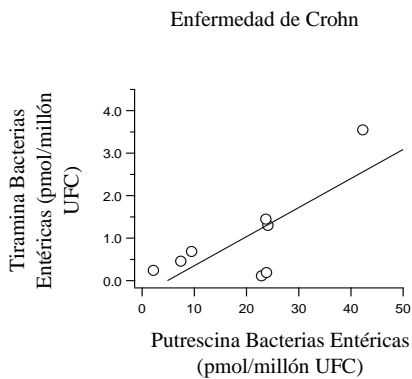
B)



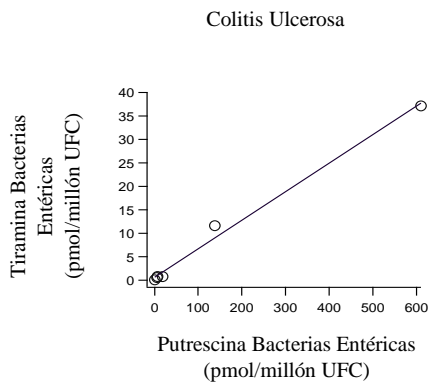
C)



D)

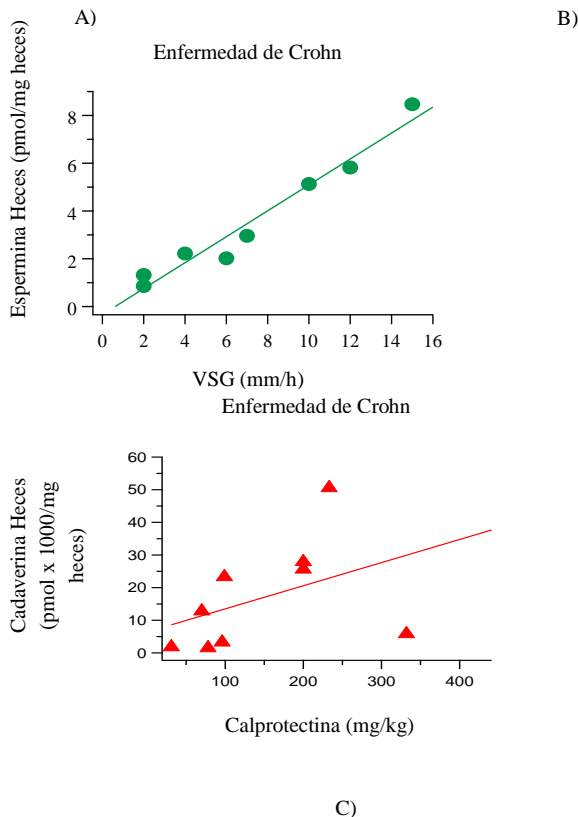


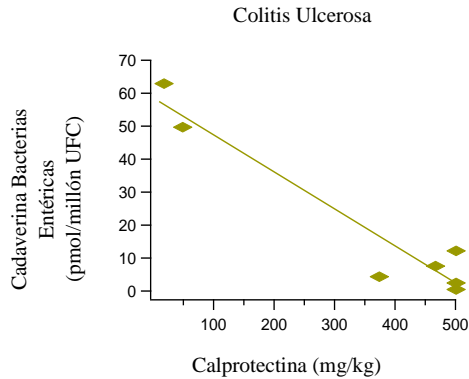
E) *Relación entre marcadores biológicos de enfermedad inflamatoria intestinal y aminoácidos biogénicos*



En la Enfermedad de Crohn, la velocidad de sedimentación globular (VSG) se correlaciona positivamente con la espermina en heces ( $R: 0.978, p < 0.0001, n=8$ ) (Fig. 6.A) y entre la cadaverina en heces y la calprotectina fecal ( $R: 0.709, p=0.022, n=10$ ) (Fig. 6.B). En los pacientes con colitis ulcerosa no existe correlación entre la proteína C reactiva o la VSG con las aminas analizadas. En cambio en la colitis ulcerosa, la calprotectina se relaciona negativamente con la cadaverina en los caldos de cultivo de bacterias intestinales ( $R: -0.960, p=0.001, n=7$ ) (Fig. 6.C).

Figura 6. Correlación lineal entre la determinación de la VSG frente a espermina en heces, expresadas en mm/h en sujetos con enfermedad de Crohn (A). Correlación lineal entre la determinación de calprotectina fecal frente a cadaverina en heces, expresadas en mg/kg en sujetos con enfermedad de Crohn (B) y en sujetos con colitis ulcerosa (C)





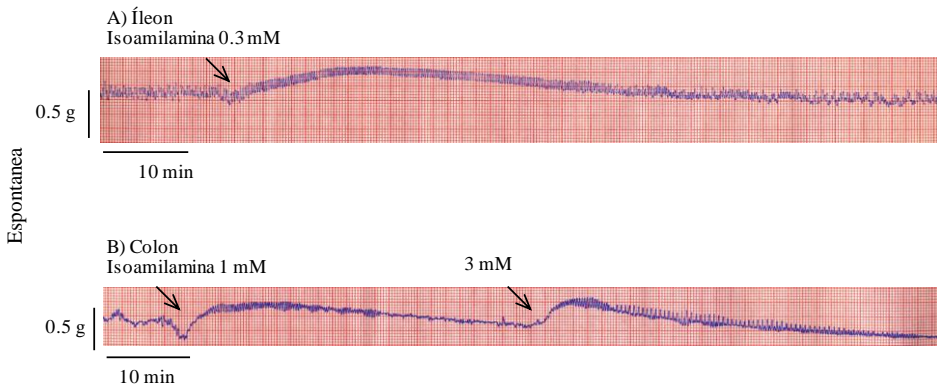
*Efecto de las poliaminas en la motilidad intestinal*

Para ello, estudiamos la influencia de las aminos biogénicas sobre la motilidad espontánea e inducida de íleon y colon de ratón en preparaciones de órganos aislados ( $n=12$ ).

Tanto la putrescina como la espermina, a concentraciones inferiores a 3 mM, no modifica la motilidad espontánea en las preparaciones longitudinales de íleon y colon de ratón *in vitro*. La administración de isoamilamina (0.1 y 0.3 mM) aumenta el tono basal de forma concentración-dependiente, efecto transitorio, asociado a aumento de la frecuencia de las contracciones espontáneas y la amplitud a la concentración 0.1 mM en preparaciones longitudinales de íleon de ratón *in vitro* (Fig.7.A).

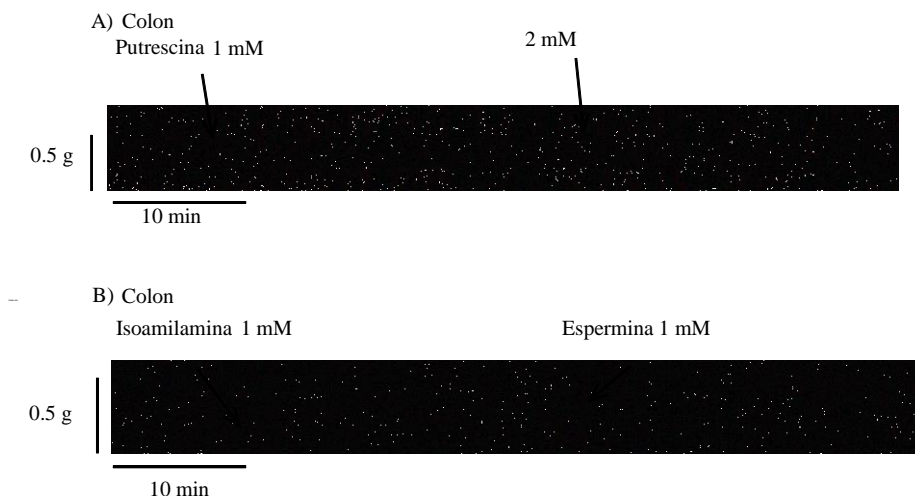
En preparaciones longitudinales de colon descendente la isoamilamina (0.1 a 3 mM) produce igualmente aumento transitorio del tono basal, con aumento de la frecuencia de las contracciones (Fig. 7.B).

Figura 7. Efecto de isoamilamina sobre la motilidad espontánea de íleon (A) y colon descendente (B) de ratón *in vitro*



Al valorar el efecto de la putrescina (0.1 a 2 mM) (Fig. 8.A) y espermina (1 mM) (Fig. 8.B) sobre la motilidad inducida por isoamilamina en preparaciones de colon descendente disminuye el tono, frecuencia y amplitud de las contracciones.

Figura 8. Efecto de la putrescina (0.3 a 2 mM) (A) y espermina (1 mM) (B) sobre el la motilidad inducida por isoamilamina (1 mM) en colon descendente de ratón *in vitro*.



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los resultados del trabajo ponen de manifiesto la asociación entre enfermedades inflamatorias intestinales y cambios en valores de aminas biógenas determinadas en células mononucleares de sangre periférica, plasma, heces y cultivos de bacterias entéricas en condiciones de anaerobiosis en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales.

Todos los pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa están con valores de PCR por debajo de 2 mg/dl, siendo más del 80 % menores de 0.5 mg/dl (Vermiere et al., 2005) y los valores de VSG son menores de 15 mm/h, cifra considerada

normal (Koelewijn et al., 2008). Por el cual, presentan bajo riesgo de recaídas (Consigny et al., 2006; Schoepfer et al., 2010).

La calprotectina fecal sugerido como marcador fiable de inflamación intestinal activa y como valor predictor de recaídas (García Sánchez et al., 2010) se presenta en un 30 % de los pacientes con enfermedad de Crohn, un riesgo de recaída de 5- 6 veces mayor y un 50 % de los pacientes con colitis ulcerosa (con cifras superiores de 100 mg/kg). También hayamos una correlación positiva en la colitis ulcerosa entre fibrinógeno y PCR, no percibida en la enfermedad de Crohn.

El análisis de correlación lineal pone de manifiesto que en células mononucleares de sangre periférica la putrescina se asocia positiva y significativamente con la espermidina y espermina, y estas poliaminas entre sí. Esta relación es esperada por estar en la vía de síntesis de poliaminas iniciada a partir de la ornitina, por acción de la ornitina descarboxilasa (Wallace et al., 2003). Esta relación se pierde en los pacientes con colitis ulcerosa y aumenta la pendiente en los pacientes con enfermedad de Crohn. En ambas patologías se pierde la correlación existente en los sujetos control entre la putrescina y la isoamilamina. Esto apoya la posibilidad de que la homeostasis de poliaminas en las células mononucleares sanguíneas se vea alterada en estas patologías. En cuanto al plasma, no vimos ningún tipo de correlaciones.

En las heces del grupo control la espermidina y espermina se correlacionan positivamente, no así con la putrescina, que sí se correlaciona con la espermina producida por bacterias intestinales, lo que sugiere fuentes distintas o adicionales de putrescina en las heces, por ejemplo alimentaria y bacteriana (Buts, 1998), de modo que de no existir una única fuente de síntesis la correlación se pierde. En las heces estas correlaciones no se observan en los pacientes estudiados.

Los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un perfil de microbiota que establece correlaciones similares como es el caso de la espermina y putrescina en cultivos de bacterias, la cual se pierde en colitis ulcerosa. Siendo similares cualitativamente las correlaciones entre putrescina con cadaverina y tiramina. Sugeriendo que la microbiota o la capacidad de síntesis de las aminas biógenas de estas enfermedades parece ser diferente, tomando como base las aminas biógenas en los caldos de los sujetos control, donde se pierde la asociación entre putrescina con la espermina.

En la enfermedad de Crohn existe relación entre aminas en heces y marcadores biológicos de las enfermedades inflamatorias intestinales, como es el caso entre la espermina (heces) y VSG y entre la cadaverina (heces) y la calprotectina. Sin que se vea reflejado en la producción de espermina en el caldo bacteriano. Por tanto cabe pensar que el aumento de estas aminas, o bien se relaciona con otras fuentes, como la alimentaria o es debido a ausencia de metabolización en la luz intestinal, con potenciales efectos fisiológicos.

En cambio en la colitis ulcerosa, la calprotectina se relaciona negativamente con la putrescina y la cadaverina en los caldos de cultivo de bacterias intestinales, este hallazgo da lugar a que la disminución de aminas en heces, puede ocasionar la pérdida de factores tróficos intestinales o la posibilidad que proliferen otras bacterias con capacidad tóxica, pudiendo ser un marcador orientativo de la enfermedad.

Entre los componentes de las enfermedades inflamatorias intestinales esta la alteración en el epitelio y de la motilidad de la musculatura lisa. Por lo que estudiamos de forma preliminar la influencia de las aminas biógenas sobre la motilidad espontánea e inducida de intestino delgado y colon en preparaciones aisladas. La isoamilamina aumenta transitoriamente el tono de la musculatura lisa de íleon y colon, y aumenta la motilidad espontánea de forma dosis-dependiente. Sin que se haya observado efecto directo a concentraciones equimolares de putrescina y espermina. Si bien, éstas suprimen la motilidad inducida por la isoamilamina, sugiriendo que las aminas biógenas pueden modular el automatismo intestinal (Ter Steege et al., 1997). El efecto resultante puede guardar relación, entre otros factores, con las combinaciones de concentraciones de las diferentes aminas en la luz intestinal.

En conclusión, existen diferencias cualitativas y cuantitativas entre aminas biógenas en ambas patologías, con posibles modificaciones en el sistema inmunitario. Se encuentra una disbiosis microbiana entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y controles. Las aminas biógenas parecen relacionarse de forma diferente en ambas patologías y en función de la situación clínica de la enfermedad. Además estas aminas podrían modular la motilidad de la luz intestinal.

#### *Agradecimientos*

Al Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) por disfrutar de una Beca de Colaboración 2012/13 para llevar a cabo este estudio en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina (Universidad de Oviedo). Al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) por las muestras patológicas aportadas. A todos los voluntarios por colaborar con este estudio. A los Dres. Ana Bahamonde y Luis Antolín del Departamento de Farmacología por los ratones aportados.

## REFERENCIAS

- Baumgart, D.C., y Sandborn, W.J. (2012). Crohn's disease. *The Lancet*, 3, 380(9853), 1590-1605.
- Beaven, S.W., y Abreu, M.T. (2004). Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, 20, 318-327.
- Buts, J.P. (1998). Bioactive factors in milk. *Archives de Pédiatrie*, 5, 298-306.
- Consigny, Y., Modigliani, R., Colombel, J.F, Dupas, J.L., Lémann, M., y Mary, J.Y; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. (2006). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(7), 551-557.

- García-Sánchez, V., Iglesias-Flores, E., González, R., et al. (2010). Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(2), 144-152.
- Gisbert, J.P., Gomollón, F., Maté, J., y Pajares, J.M. (2003). Papel de los anticuerpos anti-citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti*Saccaromyces cerevisiae* (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, 26, 312-324.
- Hou, J.K., Abraham, B., y El-Serag, H. (2011). Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *American Journal of Gastroenterology*, 106, 563-573.
- Jones, D.T., Osterman, M.T., Bewtra, M., y Lewis, J.D. (2008). Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 103, 2382-2393.
- Koelewijn, C.L., Schwartz, M.P., Samsom, M., et al. (2008). C-reactive protein levels during a relapse of Crohn's disease are associated with the clinical course of the disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14, 85-89.
- Jorquera, A.E. (2007). Definitions and classification of inflammatory bowel disease. *Gastroenterología Latinoamericana*, 18(2), 208-213.
- Larqué, E., Sabater-Molina, M., y Zamora, S. (2007). Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition*, 23, 87-95.
- Le Huërou-Luron, I., Blat, S., y Boudry, G. (2010). Breast-v. formula feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Research Reviews*, 23(1), 23-26.
- Lewis, J.D. (2011). The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140, 1817-1826, e2.
- Schoepfer, A.M., Beglinger, C., Straumann, A., et al. (2010). Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *American Journal of Gastroenterology*, 105(1), 162-169.
- Ter Steege, J.C., Buurman, W.A., y Forget, P.P. (1997). Spermine induces maturation of the immature intestinal immune system in neonatal mice. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 25(3), 332-340.
- Vermiere, S., Van Assache, G., y Rutgeerts, P. (2005). C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, 2, 580-586.
- Wallace, H.M., Fraser, A.V., y Hughes, A. (2003). A perspective of polyamine metabolism. *Biochemical Journal*, 376(Pt 1), 1-14.
- Yantiss, R.K., y Odze, R.D. (2006). Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*, 48, 116-132.

Recibido: 17 de noviembre de 2015

Recepción Modificaciones: 25 de noviembre de 2015

Aceptado: 27 de noviembre de 2015