

LES AMINES BIÒGENES EN ELS ALIMENTS:
HISTÒRIA I RECERCA EN EL MARC
DE LES CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

LES AMINES BIÒGENES EN ELS ALIMENTS:
HISTÒRIA I RECERCA EN EL MARC
DE LES CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

Discurs de recepció
d'ABEL MARINÉ I FONT
com a membre numerari de la
Secció de Ciències Biològiques,
llegit el dia 2 de maig de 2005

BARCELONA
2005

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Mariné Font, Abel

Les Amines biògenes en els aliments : història i recerca en el marc
de les ciències de l'alimentació

Bibliografia

ISBN 84-7283-788-2

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques II. Títol

1. Aliments — Contingut en amines 2. Amines biògenes

547.233:613.2

Il·lustració de la coberta: bol i ampolla de vidre del segle I trobats a la ciutat romana de Baetulo (Badalona). Museu de Badalona. Fotògraf: Albert Cartagena.

Disseny de la coberta: Mercè Rovira

© Abel Mariné i Font

© 2005, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: maig de 2005

Tiratge: 600 exemplars

Text revisat lingüísticament per l'Oficina de Correcció i Assessorament Lingüístics de l'IEC

Compost per Anglofort, SA

Carrer de Rosselló, 33. 08029 Barcelona

Impress a ALTÉS arts gràfiques, SL

Carrer de Cobalt, 160. 08907 L'Hospitalet de Llobregat

ISBN: 84-7283-788-2

Dipòsit Legal: B. 22362-2005

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o d'Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

*No hi ha ciència aplicada,
sinó només aplicacions de la ciència*

Louis PASTEUR

Agraïments inicials

Vull agrair a l'Institut d'Estudis Catalans, i especialment a la Secció de Ciències Biològiques i al seu president, professor Màrius Foz, l'honor que m'han dispensat en considerar-me digne de ser-ne membre. Per als que dediquem la nostra tasca professional al món acadèmic i de la recerca, entrar a l'IEC és una fita que dóna sentit a molts esforços i il·lusions.

Les raons d'una elecció i una primera reflexió

El treball dels que ens dediquem al món de l'alimentació se situa entre dos grans àmbits que estudien la bromatologia (o ciència dels aliments) i la nutrició. La primera, una ciència fonamentalment experimental, s'ocupa dels aliments des del camp, la granja o les aigües on pesquem fins a la boca (característiques, composició, qualitat, seguretat, elaboració, transformació, estabilització i control i anàlisi), i la segona, una ciència fonamentalment sanitària, estudia els efectes dels aliments, i per tant de tots els seus components, sobre l'organisme humà a partir del moment en què són ingerits (relacions entre alimentació i salut). És evident que tota activitat científica requereix abordar uns temes determinats i, per tant, una certa especialització, però aquests dos àmbits sempre s'han de relacionar i no es poden ignorar, si no es vol córrer el risc d'enfocaments parcials i resultats no prou vàlids i útils. Aquestes consideracions van determinar l'elecció, com a tema principal de les tasques de recerca en què he participat, de les amines biògenes, unes substàncies que es troben en els aliments, segons el seu origen, la qualitat i l'estat de conservació, i que tenen efectes sobre l'organisme humà.

1. Introducció i una mica d'història dels aliments i de l'alimentació

Els aliments naturals són mesclades molt complexes de substàncies químiques, moltes de les quals no porten a terme un paper conegut en la nutrició humana.

La majoria de les substàncies sense funció nutritiva coneguda que existeixen en els aliments habitualment emprats per l'home no sembla que tinguin efectes nocius, o existeixen en quantitats tan petites que no representen cap perill per a la salut. Però en algunes circumstàncies poden exercir efectes perjudicials que cal tenir en compte.

Algunes substàncies contingudes en aliments fermentats (el formatge, per exemple) no són tòxiques en subjectes normals, però poden ser-ho quan la persona que els consumeix està sotmesa a tractament amb certs medicaments capaços de modificar el seu metabolisme a l'organisme.

Francisco GRANDE COVIÁN, 1981

En els *Tractats mèdics* d'Hipòcrates es dona una gran importància al règim alimentari com a causa de malalties i a la dieta com a element rellevant en el tractament i la prevenció d'aquestes malalties. Concretament, s'hi recomana que el metge s'ha d'esforçar «al màxim per tal de saber, per poc que vulgui complir el seu deure, què és l'home en relació amb el que menja i beu i amb la resta del seu gènere de vida, i quines conseqüències té cadascuna d'aquestes coses en cada persona». També es fa esment que «el formatge és un aliment nociu, puix que provoca dolors a qui n'ha menjat fins a associar-se'n» i que «hi ha molts aliments i begudes nocius que no afecten l'home de la mateixa manera». Continua el tractat hipocràtic afirmant que «el formatge no danya tots els homes en la mateixa mesura, sinó que n'hi ha que, mal-

grat associar-se'n, no tenen per això cap mena de trastorn, ans el contrari, a aquells a qui prova, els forneix força i vigor admirables. En canvi, n'hi ha a qui prova molt poc. Les constitucions, doncs, es diferencien molt les unes de les altres, i la diferència radica, precisament, en el que hi ha d'incompatible entre el formatge i l'organisme humà que sota la seva acció és desvetllat i excitat. Per això, a aquells en qui aquest humor predomina i exerceix una major influència en llur organisme, és lògic que els sobrevinguin afeccions més greus. I si, de fet, el formatge fos perjudicial per naturalesa a l'home, els perjudicaria tots per igual. I qui sabés bé tot això, no patiria».

Les observacions hipocràtiques són ben pertinents i actuals. El formatge, com la majoria dels aliments, té una composició molt complexa, i no podem entendre els seus efectes beneficiosos i, a vegades i segons les circumstàncies, els perjudicials sense tenir en compte aquesta complexitat, que va molt més enllà dels components dels aliments més coneguts i divulgats pel seu valor nutritiu. No tot s'acaba amb hidrats de carboni, lípids, proteïnes, vitamines i minerals.

La comprensió dels efectes beneficiosos o perjudicials dels aliments, no només dels formatges, segons el que avui entenem per *bases científiques*, només és possible si coneixem els components que expliquin aquests efectes, la qual cosa, òbviament, no era possible en temps d'Hipòcrates. A un d'aquests components, la tiramina, es refereix el professor Grande Covián. La tiramina és una amina biògena (és a dir, produïda per éssers vius i amb activitat biològica) que va ser aïllada i caracteritzada al segle XIX (1846) per Justus von Liebig (1803-1873). Els coneixements químics de l'època ja ho permetien. Etimològicament, *tiramina* significa 'amina del formatge', ja que Liebig la va aïllar d'aquest aliment. Aquesta és una de les moltes aportacions importants d'aquest notable científic alemany, autor d'obres tan cabdals com *La química orgànica i la seva aplicació a l'agricultura i la fisiologia* i *La química orgànica i la seva aplicació a la fisiologia i la patologia*, que sintetitzen les seves aportacions, amb encerts i errors però amb un balanç molt positiu, d'aplicació de les ciències experimentals, sobretot la química, a l'obtenció i el coneixement de productes agrícoles i d'aliments i a l'estudi dels efectes dels components dels aliments sobre l'organisme.

L'any 1910 Akerman descobreix la histamina, una altra amina biògena, en aliments en putrefacció, però el seu paper en intoxicacions alimentàries no es posa en evidència fins al 1946, en què els metges francesos Legroux i Bouet la identifiquen com la causa dels trastorns de dos pacients que havien consumit tonyina transportada en males condicions. De fet, durant molt temps la intoxicació per histamina es va associar gairebé exclusivament amb el consum de peix en mal estat, especialment peixos de la família dels escòmbrids (verat, tonyina, bonítol). La histamina també es va anomenar *escombrotòxina* i *saurina*, ja que inicialment la seva identificació no era fàcil.

El 1962 Mason publica una reacció fatal en associar tranilcipromina (que és un inhibidor de la monoaminoxidasa —IMAO— emprat com a antidepressiu) i metilamfetamina. Es tractava d'una interacció entre fàrmacs, fenomen, de fet, possible ja que els medicaments són substàncies amb activitats més o menys intenses i es poden donar sinergies o antagonismes entre els seus efectes.

L'any 1963, Blackwell i Asatoor i col·laboradors, i també altres autors, descriuen, en la revista *Lancet*, uns efectes tòxics intensos idèntics en forma de crisis hipertensives (fins i tot mortals en alguns casos per hemorràgies intracranials), però en els quals només hi havia un fàrmac implicat, la tranilcipromina. L'altra substància activa era la tiramina (relativament similar en estructura a les amfetamines), component d'alguns formatges (en bon estat). Es tractava d'una interacció entre un aliment i un fàrmac antidepressiu el mecanisme d'acció del qual bàsicament consisteix a inhibir l'enzim monoaminoxidasa (MAO), que metabolitza la tiramina i altres amines biògenes. Un dels factors desencadenants d'aquest efecte tan intens era el formatge, per això es va evocar l'antiga advertència d'Hipòcrates i, inicialment, aquesta patologia hipertensiva es va anomenar *síndrome del formatge*. Aviat es va demostrar que aquesta interacció es dona entre medicaments IMAO i certs aliments (que contenen tiramina i altres amines biògenes) i no només el formatge. Aquesta síndrome és una interacció entre aliments i medicaments, i va determinar que farmacòlegs i nutredòlegs s'adonessin de la importància d'aquests tipus d'interaccions, no tan previsibles com les que es poden donar entre fàrmacs o medicaments, ja que no se sol pensar, d'entrada, que els aliments també poden contenir substàncies amb efectes sobre l'organisme que vagin més enllà dels nutritius.

Les amines biògenes són, doncs, components dels aliments relacionats històricament amb la toxicologia alimentària i en formes singulars d'aquesta toxicologia, com les interaccions entre aliments i medicaments. Avui sabem, com veurem més endavant, que tenen també tant interès o més com a indicadors de la qualitat, la frescor o l'estat de conservació dels aliments.

2. Aspectes químics i microbiològics de la bromatologia: naturalesa i formació de les amines biògenes

2.1. Introducció

La bromatologia és una ciència multidisciplinar que estudia, entre altres, fonamentalment, aspectes químics i microbiològics dels aliments. Les amines biògenes tenen relacions amb aquestes dues vessants i constitueixen, com altres substàncies, una mostra i un model de les diverses orientacions que cal donar a l'estudi dels aliments.

2.2. *Característiques i efectes biològics de les amines biògenes*

Les amines biògenes són compostos orgànics nitrogenats bàsics, de baix pes molecular, que tenen en comú la presència de, com a mínim, un grup amino i un origen biològic. Segons la seva estructura química es pot establir una classificació en tres grans grups:

a) amines aromàtiques: histamina, tiramina, β -feniletilamina, triptamina i serotonina (o 5-hidroxitriptamina). La histamina, la triptamina i la serotonina són heterocícliques,

b) diamines alifàtiques: putrescina i cadaverina,

c) poliamines alifàtiques: agmatina, espermidina i espermina.

En la figura 1 trobem les fórmules corresponents.

En general les amines biògenes exerceixen importants funcions fisiològiques cel·lulars i estan implicades en nombrosos processos metabòlics de plantes, animals i microorganismes. Així doncs, no és estrany que es trobin en quantitats més o menys importants en una gran varietat d'aliments, tant d'origen animal com vegetal.

La localització de la *histamina* en l'organisme humà no és específica. Es troba en la pell, els pulmons, la mucosa intestinal, el teixit hepàtic i les neurones histaminèrgiques (és un neurotransmissor). El seu contingut habitual en la sang és de 50-70 micrograms/litre. La histamina té moltes funcions fisiològiques i fisiopatològiques: participa en la regulació de la circulació local, en la secreció de l'àcid clorhídric a l'estómac, en els processos al·lèrgics, en els inflamatoris i en la cicatrització dels teixits. La *tiramina* es troba en l'organisme en concentracions molt més petites que la histamina i té un efecte pressor simpaticomimètic. La *serotonina* influeix en el volum i la freqüència respiratoris, i en els aparells cardiovascular i excretor, estimula la musculatura llisa (estómac i intestí), intervé en el metabolisme d'hidrats de carboni i, a més, és un neurotransmissor.

2.3. *Origen i formació de les amines biògenes en els aliments*

Si bé inicialment es considerava que totes les amines biògenes eren components naturals dels aliments, la majoria dels autors coincideixen ara a dir que cal distingir dos grups *d'aminas biògenes en els aliments segons el seu origen*:

a) Les *aminas biògenes* pròpiament dites, que es formen per l'acció dels enzims descarboxilasa dels microorganismes a partir dels aminoàcids precursors. En aquest grup s'inclouen la tiramina, la histamina, la triptamina i la β -feniletilamina, així com les diamines putrescina i cadaverina i també la poliamina agmatina.

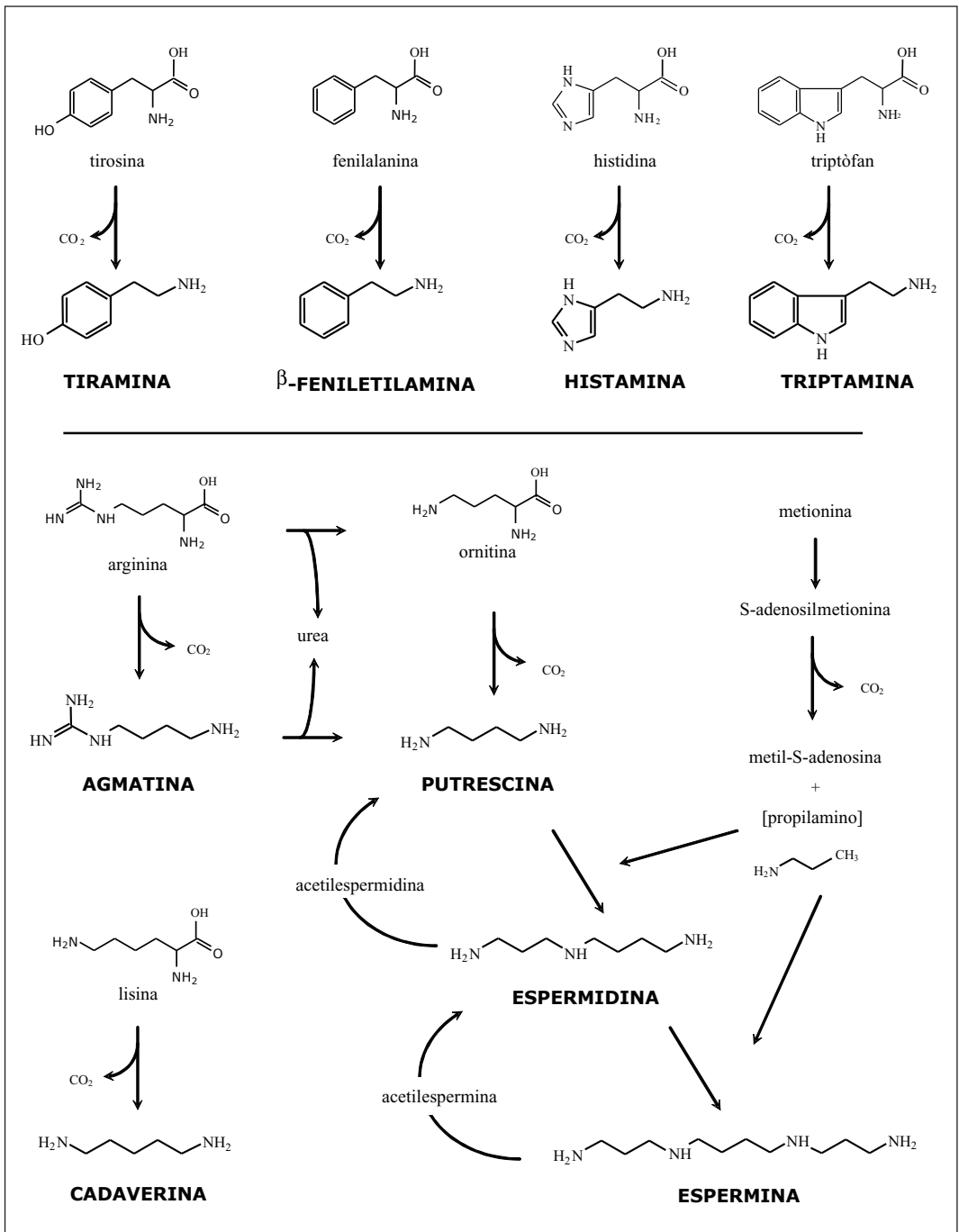


FIGURA 1. Fórmules i precursors de les amines biògenes.

b) Les *amines naturals* o *fisiològiques*, que es formen durant els processos metabòlics de plantes i animals. La presència d'aquestes en aliments seria, per tant, majoritàriament d'origen endogen i no associada amb l'activitat microbiana. Fonamentalment, es tracta de les poliamines espermina i espermidina i de la diamina alifàtica putrescina (precursora de les poliamines). La biogènesi de les poliamines respon a mecanismes força més complexos que la simple descarboxilació d'aminoàcids, encara que aquesta també es dona en les primeres etapes de les seves rutes biosintètiques. El possible paper de l'agmatina i la cadaverina en el metabolisme cel·lular no està prou ben establert i existeixen, en conseqüència, discrepàncies a l'hora de considerar-les amines naturals. En qualsevol cas, com la putrescina, també es poden formar en els aliments per activitat microbiana, fins al punt que la quantitat formada per aquesta via és més elevada que la d'origen endogen.

En la figura 1 trobem els precursors de les amines biògenes.

La capacitat aminoacidodescarboxilàsica s'ha descrit en nombrosos grups microbians relacionats amb els aliments: bacteris lactis (*Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Carnobacterium*), enterobacteris (*Morganella*, *Hafnia*, *Klebsiella*, *Escherichia*, *Edwardsiella*, *Salmonella*, *Enterobacter*), *Pseudomonas* i *Micrococcaceae* (*Staphylococcus*). De manera molt simplificada, la producció d'una o una altra amina sol relacionar-se amb determinades famílies o gèneres bacterians (les diamines amb els enterobacteris i la tiramina amb els làctics). De tota manera, la capacitat i la intensitat de formació d'una o més d'una amina biògena varia segons la soca considerada i, a més, es veu afectada per les condicions en què aquesta es desenvolupa. La possibilitat de rutes biosintètiques alternatives i la participació combinada de diferents tipus de microorganismes i les seves possibles interaccions complica encara més l'establiment precís de la responsabilitat de la biogènesi d'aquestes amines en els aliments.

L'expressió i l'activitat dels enzims descarboxilàsics no depèn només del potencial genètic, sinó també de les condicions en què creix el microorganisme. El pH és un dels factors més influents, ja que l'aminogènesi s'afavoreix en condicions lleugerament àcides. De fet, les descarboxilases es consideren sistemes primaris d'emergència per al manteniment del pH i la producció d'amines és un mecanisme de defensa enfront de les condicions àcides del medi. També s'ha indicat, igualment, la possibilitat que la descarboxilació d'aminoàcids sigui un mecanisme de generació d'energia. A més dels enzims, es requereix també la presència de fosfat de piridoxal (forma coenzimàtica activa de la vitamina B₆), que és el cofactor de la reacció de descarboxilació.

En una primera aproximació es considera que la presència d'histamina, putrescina i cadaverina es deu a contaminació microbiana, mentre que sobretot la tiramina està més relacionada amb els bacteris responsables de l'elaboració de determinats productes fermentats. Com veurem més endavant,

les coses són més complexes. No totes les amines evolucionen en el decurs dels processos que afecten els aliments. Així, per exemple, el contingut de putrescina augmenta amb l'activitat bacteriana si el producte es deteriora, mentre que l'espermina i l'espermidina procedeixen, fonamentalment, de les matèries primeres i no evolucionen.

Les *carns i els peixos* són substrats en els quals fàcilment es desenvolupen una gran varietat de microorganismes susceptibles de produir amines biògenes. En principi, aquests aliments només haurien de contenir les poliamines naturals, procedents del metabolisme cel·lular, la formació de les quals no es vincula només a descarboxilacions microbianes. La formació d'altres amines està relacionada amb el deteriorament d'origen microbià i, per tant, serviran d'indicadors de la frescor del producte. Els embotits cuits i les conserves de peix, que se sotmeten a tractaments tèrmics, si s'obtenen a partir de matèries primeres en bon estat, haurien de tenir un perfil d'amines biògenes equiparable als productes frescos, ja que no es poden formar per descarboxilació tèrmica. Per tant, les amines biògenes en aquests tipus d'aliments poden indicar una activitat microbiana indesitjable, encara que els microorganismes ja hagin desaparegut en virtut del tractament tèrmic aplicat. Això fa que aquestes substàncies tinguin interès com a indicadores de la qualitat higiènica i de la frescor dels productes.

En *aliments madurats o fermentats* (embotits crus fermentats —com la llonganissa o el fuet—, formatges i begudes alcohòliques fermentades, com vi i cervesa), l'origen de les amines biògenes pot ser doble, ja que es poden deure a un mal estat higiènic de les matèries primeres, però també a l'activitat de microorganismes implicats en els processos de maduració o fermentació. Per aquesta segona raó, durant molt temps es va pensar que les amines biògenes eren microcomponents inherents i inevitables en els productes fermentats. Segons el tipus de producte pot tenir més pes un origen o un altre, però en tots els casos es pot demostrar que la frescor de les matèries primeres i la correcció higiènica del processament són factors crítics per controlar i reduir l'acumulació d'amines biògenes. En consonància amb la tendència actual a minimitzar el màxim possible els riscos d'efectes adversos dels aliments, existeixen ja recomanacions específiques d'utilitzar cultius iniciadors (estàrters) aminoacidodescarboxilasa negatius i de crear unes condicions que en facilitin la competitivitat. Malgrat tot, continuen havent-hi variacions significatives, fins i tot en un mateix producte i una mateixa marca, ja que els factors que modulen la formació d'amines biògenes en els embotits fermentats són diversos i, a més de les condicions higièniques i de l'addició o no de microorganismes com a cultius iniciadors, influeixen els paràmetres tecnològics (formulació, temperatura, humitat relativa, temps) i les condicions de postproducció (envasament, transport i emmagatzematge). En definitiva, es tracta de garantir unes bones pràctiques

des de la producció fins al consum dels aliments, i les amines biògenes ens permeten seguir aquest camí i controlar-lo.

Les *amines biògenes dels productes vegetals* han estat menys estudiades. La tiramina s'ha trobat en la polpa de plàtan (7 ppm) i, en quantitats inferiors, en taronges, pomes, pinyes americanes, patates, tomàquets i espinacs. La histamina es troba en tomàquets i espinacs, i la serotonina, en nous, plàtans i tomàquets. Les faves (especialment les beines) contenen dopa (3,4-dihidroxifenilalanina), que a l'organisme es transforma en dopamina. És interessant destacar que en els productes vegetals hi ha més espermidina que espermina, i que en els productes animals es dona la relació contrària.

En la formació de les amines biògenes en els aliments influeixen diversos factors, com la temperatura, el pH, el contingut de clorur sòdic, l'oxigen, la presència d'aminoàcids lliures, els glúcids fermentables, l'acumulació prèvia d'amines biògenes, l'activitat i el nombre de bacteris i la utilització de ferments o estàrters.

3. Tecnologia, estabilitat i anàlisi d'aliments: presència de les amines biògenes

3.1. Introducció

La formació d'amines biògenes en aliments està relacionada amb els processos tecnològics d'obtenció i de transformació dels aliments que les contenen o les poden contenir, segons les condicions de les matèries primeres i dels tractaments aplicats, i també amb l'estat de conservació dels productes obtinguts. És a dir, en tota la seqüència que comprèn la producció, l'emmagatzematge i la conservació dels aliments. Tot plegat ens indica que és important analitzar la seqüència per controlar la presència d'aquestes substàncies.

3.2. Continguts d'amines biògenes en els aliments

En general, pot esperar-se la presència d'amines biògenes en tots els aliments amb un contingut proteic elevat o moderat i, per tant, molt probablement amb un cert contingut d'aminoàcids lliures, sotmesos a condicions (d'elaboració o emmagatzematge) que permetin el desenvolupament i l'activitat microbiana. La fracció d'aminoàcids lliures en aliments frescos és quantitativament poc important, però els processos de fermentació o maduració (en aliments adobats o assaonats) o bé el deteriorament comporten una proteòlisi que incrementa la disponibilitat dels precursors de les amines.

FIGURA 2. Continguts d'amines biògenes en aliments (mg/kg o ppm).

Aliments	β -fenilètil-									
	<i>histamina</i>	<i>tiramina</i>	<i>amina</i>	<i>triptamina</i>	<i>serotonina</i>	<i>cadaverina</i>	<i>putrescina</i>	<i>agmatina</i>	<i>espermina</i>	<i>espermidina</i>
Formatges	nd-5,630	nd-4.200	nd-435	nd-1.110	—	nd-405	nd-634	—	—	—
Iogurt	nd-13	nd-8,5	nd	—	—	nd	nd	—	—	—
Embotits crus fermentats	tr.-357	nd-1.500	nd-697	nd-87,8	nd-38,7	nd-409	nd-395	nd-252	0,9-87,2	tr.-32,1
Embotits cuits	nd-4,8	nd-78	nd-1,1	nd-5,1	nd-3,0	nd-40	nd-5,7	nd-7,9	7,8-32,3	1,0-30,0
Peix fresc	nd-19,75	nd-2,25	nd-0,7	nd-5,8	nd-3,6	nd-12,6	nd-4,9	nd-13,6	1,2-31,4	1,8-12,1
Peix congelat	nd-894	nd	nd	nd	nd	15-146	nd-5,0	nd-1,6	3,0-12,6	nd-8,2
Conserves de peix	nd-2.400	nd-600	nd-7,3	nd-12,9	nd-8,4	nd-270	nd-115	nd-10,4	nd-35,2	nd-19,5
Semiconserves de peix	nd-1.440	nd-88,5	nd-9,2	nd-16,3	nd-10,5	nd-55,8	nd-21,1	nd-52,8	nd-9,2	1,4-11,8
Vi blanc	nd-13,0	nd-7,5	nd-1,7	nd	—	0,3-108	0,7-21,4	—	—	—
Vi negre	nd-21,1	nd-15,9	nd-5,2	nd	—	nd-47,0	0,6-11,1	—	—	—
Cava	nd-6,3	nd-2,7	—	—	—	9-13,6	2,0-3,0	—	—	—
Sidra	nd-1,4	nd-2,9	—	—	—	nd	0,2-0,5	—	—	—
Cervesa	nd-25,0	nd-52,6	nd-0,8	nd-7,5	nd	nd-37,5	nd-8,0	tr-105	nd-1,3	nd-4,4

nd: no detectada

tr.: traces

Tanmateix, el tipus i el contingut de les diferents amines biògenes dependrà de la naturalesa del producte, de les condicions a les quals s'ha sotmès i, sobretot, dels microorganismes que s'hi desenvolupin. Això fa que hi hagi una gran variabilitat de continguts i que es faci difícil atribuir quantitats determinades en els diferents aliments. Indiquem, per exemple, que els nivells de tiramina citats en el formatge van des de no detectats fins a 4.200 parts per milió (mg/kg).

En la figura 2 s'indiquen els continguts d'amines biògenes en diversos aliments.

Segons *l'origen principal de les amines biògenes dels aliments*, aquests es poden classificar en tres grups:

a) Aliments en què es poden trobar amines biògenes preformades: els que contenen sang o vísceres i alguns productes vegetals (plàtans, alvocats, tomàquets o espinacs, fruita seca). La presència d'aquestes amines no s'ha relacionat ni amb processos de fermentació ni de deteriorament.

b) Aliments que poden deteriorar-se fàcilment o en els quals els microorganismes responsables de la seva degradació es desenvolupen ràpidament: carns i, sobretot, peixos.

c) Aliments amb processos d'obtenció que requereixen la presència de microorganismes relacionats amb la fermentació: begudes alcohòliques no destil·lades (vi, cervesa), derivats carnis (embotits), formatges i productes vegetals (xucrut —col fermentada o àcida—, salsa de soja).

En aquest darrer cas la influència del procés de fermentació és evident a l'hora d'explicar la variabilitat de continguts: la xucrut, a més de les amines endògenes naturals, pot tenir des de traces fins a 200 ppm d'histamina i quasi 100 ppm de tiramina; en la salsa de soja s'han trobat nivells de tiramina que van des de 1,5 ppm fins a 882 ppm.

En qualsevol cas no és fàcil establir una correlació directa entre el contingut d'amines biògenes i els recomptes microbians, segurament perquè la capacitat aminodescarboxilàsica és diferent segons les espècies bacterianes i les condicions en què es desenvolupen. Així sabem que, per exemple, en cerveses la putrescina procedeix de les matèries primeres (malt, cereals), mentre que sobretot la tiramina es deu a problemes de contaminació amb bacteris làctics durant l'elaboració. El mateix passa amb els vins, en els quals algunes amines procedeixen de les matèries primeres, mentre que d'altres estan relacionades amb una activitat bacteriana que té lloc durant la fermentació alcohòlica o després (fermentació malolàctica). Això concorda amb el fet, generalment admès, que els vins negres tenen més concentració d'amines que els blancs, ja que en els primers es dona, d'una manera més o menys generalitzada, una segona fermentació amb bacteris, la denominada *fermentació malolàctica*. No obstant això, no és evident que els bacteris responsables d'aquesta segona fermentació formin necessàriament amines. De fet, molts

bacteris de la fermentació malolàctica són formadors d'amines, però ja existeixen estàrters per a aquesta segona fermentació no formadors d'amines.

Cal destacar que el vi chianti, encara avui molt citat com a exemple de vi especialment ric en amines biògenes, té en realitat un contingut relativament baix, aproximadament com molts altres vins. És interessant ressaltar aquest fet, que es deu a una primera citació d'un article publicat en una prestigiosa revista mèdica internacional, en què s'analitzaven pocs vins i es destacava el chianti. Múltiples resultats publicats fonamentalment en revistes de ciència i tecnologia d'aliments han demostrat que aquest vi és com molts altres, però una bona part de la literatura mèdica i farmacològica no ho ha recollit. També en les ciències dels aliments i l'alimentació es dona un cert tipus de separació entre *dues cultures*, la nutricional o més mèdica i la bromatològica o més de ciències experimentals, que no s'arriben a intercomunicar prou.

Tot i que de manera simplificada i general podem dir que, en els formatges, els embotits, les begudes alcohòliques i alguns productes vegetals, la formació d'amines biògenes es pot deure, almenys en part, a processos microbiològics desitjats o desitjables, la higiene en els processos d'obtenció també és important. Així, en els embotits fermentats (fuet, per exemple), la presència d'amines biògenes es pot atribuir, en part, a la flora làctica fermentativa, però la contribució de la flora contaminant és molt important. Efectivament, s'ha comprovat, per exemple, que la congelació de les matèries primeres càrnies abans de l'elaboració redueix el creixement dels enterobacteris contaminants i la consegüent formació d'amines, especialment la cadaverina. En els productes carnis la tiramina és la primera amina que apareix i que assoleix nivells més alts, seguida en temps i quantitat de les diamines putrescina i/o cadaverina. Els continguts d'histamina i les altres amines aromàtiques solen ser força més baixos, tot i que, aïlladament, alguns productes poden presentar continguts d'aquestes amines fins i tot més elevats que els de tiramina. Indiquem que la presència d'histamina, en general, sempre és indesitjable.

Per altra banda, en els peixos la presència d'amines biògenes és sempre, o gairebé sempre, la conseqüència d'un deteriorament o de certes formes de manipulació. És molt il·lustratiu el cas del seitó, que segons com es prepari (o adobi) s'anomena també *anxova*. En el seitó amb vinagre el contingut d'amines biògenes és baix, en les anxoves amb sal és més alt i en les anxoves envasades amb oli, encara més. En aquestes darreres la manipulació és més llarga i complexa, ja que cal tallar-les en filets (la qual cosa no cal en les envasades amb sal), i aquesta manipulació pot explicar que hi hagi més contaminació bacteriana i més presència d'amines.

3.3. Anàlisi d'amines biògenes en aliments

Una qüestió clau és poder determinar en qualsevol producte els nivells de qualsevol substància tòxica o d'interès higienicosanitari. En aquest cas es tracta de substàncies de naturalesa i d'estructures químiques força similars i calen tècniques fines de separació.

Quan s'inicià l'interès per aquestes amines, sobretot per la histamina, en aliments, els mètodes de què es disposava eren sobretot biològics, la qual cosa donava problemes i posava en dubte la fiabilitat dels resultats, especialment quan s'aplicaven a mostres com els aliments sòlids.

Es tracta de determinar microcomponents de matrius força complexes. En conseqüència, les fases prèvies de preparació i d'extracció de la mostra són importants.

Els primers mètodes fisicoquímics o instrumentals destinats a la determinació d'amines biògenes en aliments eren espectrofotomètrics i després espectrofluorimètrics, i s'empraven productes de derivatització com l'OPT (orto-ftalaldehid), el clorur de dansil, la ninhidrina i la fluoescamina, entre d'altres. Un mètode oficial de l'AOAC (Association of Official Analytical Chemists) dels Estats Units, avui ja clàssic, per a la determinació d'histamina en peixos és una tècnica espectrofluorimètrica amb una purificació prèvia de la histamina continguda en un extracte àcid de la mostra per bescanvi iònic.

També es poden emprar mètodes enzimàtics que per la seva especificitat permeten, en principi, evitar les etapes prèvies a la determinació final per espectrofotometria o espectrofluorimetria. Un altre desenvolupament analític aplica les metodologies analítiques de base immunològica ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*).

Actualment, per a l'anàlisi de les diverses amines biògenes s'utilitza sobretot la cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC). La normativa de la UE (Unió Europea) que defineix els límits d'histamina en peixos indica que el mètode analític ha d'estar basat en tècniques per HPLC, de les quals n'hi ha diverses.

En el nostre laboratori hem dissenyat mètodes per HPLC, amb derivatització postcolumna i detecció espectrofluorimètrica, que permeten analitzar fins a dotze amines biògenes i poliamines de manera simultània en diversos aliments sòlids i líquids.

També hi ha tècniques similars per determinar amines biògenes en fluids biològics i en l'organisme humà. Fins i tot, com que el grau d'exposició més o menys crònic de l'organisme a diverses substàncies es pot detectar d'acord amb el contingut d'aquestes en els cabells, també es disposa de tècniques que permeten determinar-hi el contingut d'histamina, encara que en aquest cas la seva presència en els cabells no es deuria necessàriament només a l'exposició exògena a la histamina.

4. Toxicologia d'aliments: efectes nocius de les amines biògenes

La ingestió moderada d'amines biògenes amb els aliments no té efectes negatius i fins i tot pot contribuir al bon funcionament de l'organisme, com veurem més endavant, per la seva funció antioxidant. Per altra banda, el consum d'aliments que contenen nivells relativament elevats d'amines biògenes pot provocar efectes tòxics que en certes condicions són importants. Els símptomes de la intoxicació, que persisteixen algunes hores, inclouen cremor a la gola, sufocació, mal de cap, nàusees, hipertensió, enrampament i coïssor als llavis, pols ràpid i vòmits.

Els *efectes tòxics de les amines biògenes* es deuen a dos tipus d'activitats:

- 1) psicoactives: actuen sobre el sistema nerviós central,
- 2) vasoactives (vasodilatació i vasoconstricció): actuen sobre el sistema vascular amb efectes sobre la pressió arterial (hipertensius i hipotensius).

S'ha indicat que un nivell de 1.000 ppm d'amines biògenes en aliments és capaç de desencadenar manifestacions tòxiques. Actualment, alguns criteris de bones pràctiques de fabricació indiquen que són tolerables nivells de 50-100 ppm d'histamina, 100-200 ppm de tiramina (alguns autors arriben fins a 800 ppm) i 30 ppm de feniletilamina, o un total d'amines biògenes de 100-200 ppm. No obstant això, cal tenir en compte que no hi ha dades prou precises per acceptar aquests criteris en tots els casos. Per exemple, a causa de la presència d'etanol en el vi, els nivells d'histamina tolerables són molt més baixos. La toxicitat de les diverses amines biògenes s'incrementa amb la presència de les altres, ja que poden inhibir competitivament els corresponents enzims metabolitzadors de l'intestí prim i el fetge.

De fet, les possibles implicacions toxicològiques d'algunes de les amines biògenes (sobretot les aromàtiques histamina i tiramina) han estat, històricament, el motiu d'interès principal de l'estudi d'aquestes substàncies en els aliments. Actualment, després de les toxiinfeccions i intoxicacions d'origen microbià, les intoxicacions per amines biògenes, especialment degudes a histamina en peix i derivats, constitueixen la segona causa registrada d'intoxicacions d'origen alimentari. Segurament les dades sobre els efectes tòxics de les amines biògenes es queden curtes, perquè és difícil conèixer la freqüència real d'aquestes intoxicacions, ja que no sempre hi ha una regulació específica del nivell d'histamina i d'altres amines en els aliments i tampoc no hi ha obligació de comunicar aquest tipus d'intoxicació, que no sempre es diagnostica correctament i es confon amb una al·lèrgia.

Les amines susceptibles d'ocasionar efectes tòxics importants són la tiramina, la histamina i la putrescina. Aquests efectes varien segons el tipus d'amines i de les dosis absorbides.

En la figura 3 es resumeixen els efectes tòxics de les amines biògenes.

L'organisme humà té sistemes enzimàtics intestinals i hepàtics que, en cir-

FIGURA 3. Resum dels problemes toxicològics associats amb el consum d'aliments que contenen amines biògenes.

	INTOXICACIÓ HISTAMÍNICA	MIGRANYA	INTERACCIÓ AMB IMAO	FORMACIÓ DE NITROSAMINES	ALTRES EFECTES
HISTAMINA	+++	++	+++	+	toxicitat hepàtica
TIRAMINA	+	+++	+++	+	neurològics
β-FENILETIL- AMINA	+	++	+++	+	neurològics
SEROTONINA	-	-	+++	+	gàstrics i cardíacs
TRIPTAMINA	+	-	+	+	
PUTRESCINA	+	-	-	+	
CADAVERINA	+	-	-	+	

cumstàncies normals, degraden les amines biògenes ingerides amb els aliments. Els sistemes enzimàtics aminoxidàsics més coneguts són la monoaminoxidasa (MAO), la diaminoxidasa (DAO) i la poliaminoxidasa (PAO), que transformen les amines en aldehids. Un altre enzim que intervé específicament és la histamina-N-metiltransferasa (HMT) que converteix la histamina en N-metilhistamina.

Els efectes tòxics poden aparèixer en situacions en les quals aquests sistemes es troben saturats o afectats per malalties gastrointestinals (malaltia de Crohn, úlceres), defectes genètics o per la presència de factors potenciadors, com l'alcohol etílic, certs fàrmacs (IMAO o inhibidors de la MAO) o altres amines biògenes (diamines i poliamines). També s'ha esmentat el dèficit de vitamina B₁₂ com a factor que augmenta la intensitat dels efectes. Els símptomes d'aquestes crisis poden augmentar si la flora intestinal està alterada per ús d'antiinflamatoris, laxants irritants o antibiòtics. En aquestes situacions els efectes vasoactius i psicoactius de les amines aromàtiques poden provocar trastorns com falses al·lèrgies (intoxicacions histamíniques), migrañes d'origen alimentari o crisis hipertensives per la interacció entre fàrmacs IMAO i tiramina i altres amines aromàtiques. Per altra banda, a partir de les amines biògenes es poden formar substàncies tòxiques, com nitrosamines.

Cal indicar que, segons alguns autors, aproximadament un 5 % del contingut de tiramina del formatge s'absorbeix directament a la cavitat bucal, amb la qual cosa evita l'acció de les MAO intestinals i hepàtiques.

Resulta difícil avaluar la toxicitat real de les amines biògenes, ja que les seves accions, especialment pel que fa referència a la intensitat dels efectes, com ja hem indicat, varien si es troben aïllades o n'hi ha més d'una. En aquest sentit s'ha observat que una dosi d'una determinada amina biògena que, administrada sola, no té efectes tòxics pot esdevenir tòxica quan es tro-

ba en un aliment acompanyada d'altres. Els aliments pràcticament sempre contenen diverses amines biògenes, encara que n'hi pugui haver de dominants. Sembla haver-hi un cert efecte sinèrgic, segurament per una saturació dels mecanismes de destoxificació com a resultat de la concurrència de substàncies que usen les mateixes vies d'absorció i de metabolització.

Com en molts altres efectes tòxics, hi ha problemes de sensibilitat individual.

4.1. *Falses al·lèrgies: intoxicacions histamíniques*

La intoxicació per histamina, inicialment designada *enverinament per escòmbrids*, perquè s'associa amb el consum de peixos d'aquesta família (tonyina, arengada, verat), és probablement el problema sanitari més conegut relacionat amb la presència d'aminas biògenes en aliments.

Les quantitats relativament elevades d'aminas biògenes, especialment histamina, que poden trobar-se en peixos escòmbrids i d'altres, poden provocar intoxicacions aparentment de tipus al·lèrgic. Els nivells d'histamina considerats tòxics són variables: des de 50 ppm (mg/kg), en individus especialment sensibles o tractats amb medicaments IMAO, fins a 500 ppm. Òbviament, dependrà de la quantitat del producte ingerit i de la susceptibilitat individual.

Els símptomes són cutanis, gastrointestinals, circulatoris i neurològics, i es tracten amb antihistamínics. Per la similitud de símptomes i pel tractament farmacològic que s'aplica, aquesta intoxicació s'inclou en el calaix de sastre de les *falses al·lèrgies alimentàries*.

A diferència de les veritables al·lèrgies, aquí la histamina s'ingereix preformada, el trastorn pot aparèixer de manera més o menys epidèmica i, finalment, els individus afectats poden continuar consumint els aliments implicats amb la condició que presentin nivells baixos d'aquesta amina. Pot haver-hi nivells d'histamina en el plasma elevats després de la ingestió del peix contaminat, però per a la veritable confirmació de l'origen de la intoxicació cal verificar-ne la presència en els aliments responsables. També es dona un increment d'excreció d'histamina urinària en els afectats. Cal tenir sempre present la variabilitat del contingut d'aminas, fins i tot en un mateix tipus d'aliment.

Encara que els efectes d'aquestes intoxicacions solen ser moderats, com ja hem indicat, són la segona causa d'intoxicacions alimentàries després de les d'origen microbiològic, i per tant es donen amb certa freqüència, encara que no sempre es diagnostiquen correctament ni es declaren. Citem, per exemple, els casos descrits a Austràlia deguts a l'anomenat *salmó de l'oest d'Austràlia* (*Arripis truttaceus*). Més a la vora, podem destacar un cas que es va donar a Múrcia l'any 1997, per ingestió de tonyina, descrit per Sánchez Guerrero i col·laboradors.

4.2. *Migranyes d'origen alimentari*

Les migranyes d'origen alimentari poden afectar del 10 % al 15 % de la població. Els aliments més relacionats amb aquestes migranyes són els derivats del cacau (xocolata), productes lactis (formatges), fruites cítriques i begudes alcohòliques, tots els quals tenen continguts diversos d'amines biògenes. També s'han considerat els embotits inductors de migranya. Els components responsables de les migranyes poden ser diversos, però s'ha indicat que un 30 % de les migranyes d'origen alimentari són atribuïbles a la tiramina i també a d'altres amines, com la histamina (hi ha la migranya histamínica de Horton), la β -feniletilamina i la serotonina. Alguns resultats indiquen que la ingesta de quantitats de 100-125 mil·ligrams de tiramina per via oral poden desencadenar aquestes migranyes en subjectes susceptibles, però no en subjectes sense historial migranyós. Pot ser que no només actuï la tiramina exògena dels aliments sinó també aquella que s'allibera endògenament per estímuls produïts per altres components dels aliments o altres processos metabòlics. En el cas de la histamina les dades són contradictòries, ja que alguns fàrmacs antihistamínics s'han associat amb el mal de cap. També s'han registrat mals de cap, mareigs i malestar en alguns voluntaris sans, en els quals l'activitat d'una de les formes de la MAO (la de tipus B) es troba reduïda, després d'ingerir 5 mg de β -feniletilamina. Aquesta quantitat de β -feniletilamina és força possible en embotits.

Dades recents consideren el possible paper d'algunes amines, com la tiramina, en les migranyes d'origen alimentari, però continua sense demostrar-se de manera fefaent el paper de les amines biògenes exògenes. Una revisió recent de les reaccions d'intolerància eventualment degudes a les amines biògenes dels aliments, incloses les migranyes, indica que no hi ha evidències consistents d'aquesta relació, malgrat que hi ha nivells més baixos de diaminoxidasa en pacients amb urticària crònica i de monoaminoxidasa B en les plaquetes dels pacients amb migranya. No obstant això, uns altres treballs recents encara consideren, a més de diverses substàncies (nitrits, sulfits, glutamat monosòdic), la tiramina, la feniletilamina i la histamina substàncies implicades en els mecanismes del mal de cap degut a intolerància als aliments.

4.3. *Crisis hipertensives per la interacció entre fàrmacs IMAO i tiramina i altres amines aromàtiques*

Com ja hem indicat, les amines biògenes tenen efectes vasoactius sobre la pressió arterial. La histamina, al contrari que la tiramina i altres amines biògenes, és hipotensora, però per altra banda també s'ha indicat que pot ser

capaç de provocar l'alliberament de catecolamines, que potencien l'acció de la tiramina. Per això els efectes sobre la pressió arterial dels aliments que contenen amines biògenes és variable. La histamina causa edema, hipotensió i palpitations cardíques. La tiramina, la β -feniletilamina i la triptamina augmenten la pressió sanguínia, encara que no s'han descrit crisis hipertensives degudes a aquesta darrera. La putrescina i la cadaverina són hipotensores i alenteixen els batecs del cor. Hi ha poca informació sobre els efectes cardiovasculars de l'espermina i l'espermidina.

Els medicaments IMAO (inhibidors de la monoaminoxidasa) bloquegen la desaminació oxidativa de les amines biògenes endògenes i de les exògenes que poden contenir els aliments. Aquest bloqueig enzimàtic origina una acumulació d'amines que causa, com ja hem esmentat, greus crisis hipertensives (fins i tot mortals) per la ingestió conjunta de formatge (i altres aliments) i fàrmacs d'aquest tipus. Els símptomes es manifesten inicialment amb mal de cap (a vegades intens, a la zona occipital, amb irradiació frontal), palpitations (amb bradicàrdia o taucicàrdia), nàusees, vòmits, febre, sudació, dolor al pit, pupil·les dilatades, fotofòbia i, en els casos fatals, coma i hemorràgia subaracnoïdal. La majoria dels atacs es donen entre mitja hora i dues hores després que el pacient hagi ingerit el formatge, per exemple, en quantitats que poden no excedir els 50 grams. En els pacients que prenen IMAO, dosis de 6 mg de tiramina per via oral ja poden causar augments de la tensió arterial i 25 mg poden determinar crisis hipertensives greus.

Alguns dels IMAO que s'utilitzaven als anys seixanta tenien acció antihipertensiva, la qual cosa no explicaria que la interacció es manifestés en forma de crisis hipertensives. En aquest cas l'acció tòxica no sembla deure's, principalment, a la inhibició de la MAO, sinó a un fenomen independent de bloqueig ganglionar. Per altra banda, les diamines com la cadaverina i la putrescina tenen un efecte més aviat depressor de la tensió sanguínia i no són substrats de la MAO. No obstant això, com ja s'ha esmentat abans, la seva presència afavoreix l'absorció intestinal d'altres amines biògenes, perquè s'estableix una competència pels centres intestinals que poden actuar com a agents neutralitzants primaris de les amines.

En definitiva, els IMAO més efectius com a inhibidors de la MAO (tant la intestinal com l'hepàtica) són la tranilcipromina i la fenelzina, responsables de pràcticament el 90 % de les crisis hipertensives d'aquest tipus en les persones. La tranilcipromina és d'efectes més ràpids però menys prolongats que d'altres IMAO.

El complex enzimàtic monoaminoxidasa (MAO) té dues formes isoenzimàtiques que tenen diferents especificitats de substrat. Els substrats preferencials de l'isoenzim MAO-A són la serotonina, l'adrenalina i la noradrenalina, i el de la MAO-B és la β -feniletilamina. Els dos isoenzims poden metabolitzar la tiramina, la dopamina i la triptamina.

Els IMAO clàssics s'han utilitzat, i s'utilitzen encara, sobretot com a antidepressius (tranilcipromina). El seu mecanisme és una inhibició no selectiva de la MAO, és a dir, s'inhibeix tant l'isoenzim A com el B. Actualment, es disposa d'IMAO d'acció més selectiva que disminueixen el risc d'aquesta interacció, ja que només inhibeixen un dels dos isoenzims (A o B). La clorgilina inhibeix la forma A i la selegina (deprenil), la forma B. La tercera generació d'IMAO, com la moclobemida o la befloxatona, són d'acció específica (sobre la forma A) però reversible. Amb aquests IMAO més evolucionats el risc de la interacció amb la tiramina i altres amines biògenes és menor: s'ha indicat que es poden tolerar nivells de tiramina en aliments de prop de 40-150 mg/kg. No obstant això, s'ha observat que la brofaromina (inhibidor reversible i selectiu de la MAO-A, el desenvolupament clínic del qual ha tingut problemes) augmenta fins a deu vegades la sensibilitat enfront de l'administració de tiramina per via oral.

Segueix essent important, doncs, conèixer els nivells d'amines biògenes en les dietes de pacients tractats amb aquests medicaments, la qual cosa no és fàcil, a causa de la gran variabilitat existent. Són, doncs, d'utilitat dubtosa les taules força simplificades de continguts d'aquestes amines per a ús hospitalari en les dietes dels pacients esmentats.

Cal recordar que la inhibició enzimàtica subsisteix després de deixar el tractament farmacològic. Per tant, després d'un tractament d'aquest tipus amb IMAO d'efecte no reversible, ha de transcórrer un termini de temps prudential (de quatre a sis setmanes) abans de retornar a una alimentació «normal» sense restriccions d'aliments en els quals hi pugui haver amines biògenes. No tenir això en compte pot comportar conseqüències fins i tot fatals, com recordava el professor Grande Covián, que havia tingut coneixement directe d'una mort deguda a uns quants trossos de formatge d'una persona que celebrava haver superat una crisi depressiva tractada amb fàrmacs d'aquest tipus.

Hem vist, per altra banda, que les condicions en què es manifesta aquesta toxicitat són diverses, ja que hi ha bastants factors que poden modular l'absorció i activitat d'aquests microcomponents, des de la pròpia matriu (l'aliment) fins a la sensibilitat de l'individu afectat. En aquest sentit és important destacar el paper potenciador de la toxicitat de les amines biògenes, en concret de la histamina, de l'alcohol etílic. Per això en el vi resulten significatives, des del punt de vista toxicològic, concentracions molt més baixes de les que es consideren tòxiques en els productes del peix, per exemple.

En definitiva, els pacients tractats amb IMAO han de seguir una dieta restrictiva en amines biògenes. En el cas de la tiramina s'ha proposat un màxim d'uns 200-300 mg/dia, que segurament ja és massa, si tenim en compte que dosis de 6 mg ja afecten la tensió arterial. En qualsevol cas, en la pràctica pot representar consumir només productes frescos, congelats o conser-

vats en fresc. Pel que fa a la histamina, alguns autors proposen eliminar els aliments amb concentracions superiors a 20 mg/kg, i altres més exigents consideren concentracions elevades d'histamina les superiors a 1 mg/kg, la qual cosa vol dir també evitar tots els aliments fermentats o madurats (o assonats), com embotits crus adobats, formatges madurats, semiconserves de peix (anxoves), xucrut, derivats fermentats de la soja i begudes alcohòliques fermentades. També cal vigilar les conserves de peix (especialment de tonyina), peix blau fresc i derivats carnis cuits, perquè poden tenir continguts relativament elevats si hi ha hagut una manca d'higiene.

Malgrat que aquesta és una interacció entre aliments i medicaments prou coneguda, encara no està prou divulgada. L'any 1998, per exemple, es va descriure un cas evident d'una pacient tractada amb isoniazida com a quimioprofilaxi enfront d'una infecció tuberculosa, que va manifestar símptomes de pruija generalitzada i eritema que no remetien del tot amb antihistamínics i que després de fer les proves corresponents es va veure que no eren per cap causa al·lèrgica o d'hipersensibilitat a aliments. Això va portar a pensar que la causa fos la isoniazida, per la seva analogia estructural amb un IMAO —la iproniazida (derivat isopropílic de la isoniazida)— i que es tractés de la interacció d'IMAO i aliments amb amines biògenes. Efectivament, la pacient menjava gairebé diàriament i en certa quantitat formatges (roquefort, manxec i emmental). L'exclusió del formatge i altres aliments rics en aquestes amines biògenes va fer desaparèixer la simptomatologia i la necessitat de medicació antihistamínica. Otero i col·laboradors, autors de la comunicació, indiquen que en les directrius del tractament de la tuberculosi caldria tenir en compte la possibilitat d'aquesta interacció. En rigor la isoniazida és un feble inhibidor de la MAO. En canvi, inhibeix la DAO (diaminoxidasa), que, juntament amb la poliaminoxidasa, també intervé en la desaminació oxidativa de les amines biògenes. Cal indicar que hi ha a la vora d'un centenar de fàrmacs que inhibeixen la DAO (àcid clavulànic, verapamil, metoclopramida i d'altres).

Aquesta interacció ha estat prou estudiada, ja que es disposa de força informació, però encara avui ens trobem amb prospectes d'especialitats farmacèutiques amb informació incorrecta. Així, en un d'una tranilcipromina actualment al mercat s'indica que els pacients que en prenguin s'han d'abstenir d'ingerir alcohol o aliments rics en «triptamina» (que sembla evident que confonen amb la tiramina, que és l'amina biògena més implicada en aquestes interaccions). La relació d'aliments que se suposen rics en amines biògenes, que també dona el prospecte esmentat, és heterogènia i inclou des de formatges molt adobats, realment rics en tiramina, fins a fruita seca o mongetes, que en tenen molt poca, i acaba en un etcètera gens aclaridor.

4.4. *Altres efectes tòxics*

4.4.1. Toxicitat hepàtica

Marquardt i Werringer, l'any 1965, varen demostrar que la histamina en solució alcohòlica té un efecte més intens que en solució aquosa i, com ja sabem, la histamina es troba, o es pot trobar, en el vi. Com que la histamina és tòxica per al fetge, s'ha arribat a plantejar una possible relació entre la incidència de cirrosi hepàtica i el contingut d'histamina en els vins. Si fos així, les begudes destil·lades d'alta graduació, que no contenen amines biògenes, ja que aquestes no són volàtils, tindrien un efecte hepatotòxic relativament menor, ja que el seu consum no aporta histamina.

4.4.2. Possible relació amb la síndrome dels restaurants xinesos

L'anomenada *síndrome dels restaurants xinesos* o *de Kwok*, descrita l'any 1968, s'ha atribuït a l'elevada quantitat de glutamat monosòdic de diversos productes de la cuina xinesa (sopes i salses, fonamentalment), afegit com a reforçament de sabors o format com a conseqüència del procés fermentatiu d'obtenció de salses i altres derivats de la soja. El glutamat monosòdic és un potenciador del sabor (especialment de l'anomenat *cinquè gust* o *umami*, propi de productes proteics com caldos o brous, carns i derivats de la soja), que reforça el gust propi de l'aliment. La simptomatologia d'aquesta síndrome (mal de cap, pressió facial, sensació d'ardor a les extremitats, dolor al pit i rigidesa a la nuca) és força coincident amb els efectes tòxics aguts derivats de la ingestió d'aliments amb quantitats significatives d'amines biògenes. Aquests símptomes apareixen entre quinze i vint-i-cinc minuts després de l'àpat, es mantenen unes hores i després remeten espontàniament. Només es produeix en persones sensibles i s'atribueix a diverses causes. L'esmentada coincidència i el probable contingut en aquests productes de força amines biògenes ha fet que una de les interpretacions possibles es relacioni amb les substàncies que ens ocupen.

4.4.3. Amines biògenes i comportament

S'han descrit trastorns de la conducta deguts a l'absorció d'amines biògenes en el tracte intestinal, associant variacions en les concentracions intestinals de tiramina, putrescina i cadaverina amb el desencadenament de crisis d'hiperagressivitat en individus amb patologies del comportament. També s'ha descrit un augment de l'excreció urinària de β -feniletilamina en persones sot-

meses a un gran estrès i s'han trobat elevades concentracions d'aquesta amina en l'orina de pacients esquizofrènics paranoides crònics. Cal investigar més sobre aquestes relacions abans de treure conclusions prematures.

4.5. *Formació de nitrosamines*

Un risc toxicològic addicional, tant de les amines biògenes com de les poliamines, especialment de les que són amines secundàries, és la formació, a partir d'aquestes substàncies, de nitrosamines cancerígenes en presència de nitrats i nitrits, la qual cosa es dona en l'elaboració d'alguns productes carnis, com embotits crus o adobats (fermentats).

Les nitrosamines són compostos estables que es formen sota certes condicions per la interacció de nitrits i amines secundàries, principalment. La N-nitrosodimetilamina, la N-nitrosopirrolidina i la N-nitrosopiperidina es troben amb una certa freqüència en aliments com productes carnis adobats i assecats amb sal nitrada o assaonats (xoriço, fuet, llonganissa, sobrassada), conserves en salaó, productes fumats, alguns formatges. Són cancerígenes en animals de laboratori, però no es coneix amb seguretat la dosi de nitrosamines cancerígena per a éssers humans.

Les amines biògenes dels aliments s'han descrit com a potencials precursoras de nitrosamines, especialment les poliamines i les diamines. Les amines aromàtiques també poden arribar a formar nitrosamines per processos més complexos. S'ha descrit la tiramina com a precursora de la diazotiramina, mutagen principal de la salsa de soja.

La formació de nitrosamines en aliments a partir d'aminas biògenes requereix la coincidència de certes condicions: presència d'agents nitrosants (nitrits, nitrats), pH relativament àcid i, a vegades, temperatures elevades. També hi ha la possibilitat de síntesi endògena en el propi organisme a partir de precursors. El processament d'alguns productes carnis pot oferir condicions adients per a la formació de nitrosamines (utilització de sals nitrades, fumatge, tractaments tèrmics). S'han trobat correlacions entre la quantitat de N-nitrosopirrolidina i el contingut d'aminas biògenes, especialment putrescina, en diverses mostres de productes carnis fermentats.

La presència de nitrosamines en aliments no és negligible, però sí molt variable, si bé també cal recordar que l'efecte real de risc carcinogen de les nitrosamines dels aliments és incert, ja que la presència de proteïnes i aminoàcids pot tenir un efecte protector que fa difícil la formació de nitrosamines en el tracte digestiu a partir d'aminas secundàries. Per altra banda, no podem oblidar els mecanismes de l'organisme humà per destoxificar els xenobiòtics i, de fet, només quan aquests mecanismes no actuen hi ha un perill autèntic. El tema, per tant, resta obert.

5. La seguretat dels aliments, una preocupació actual: paper de les amines biògenes

5.1. *Introducció. Problemes i criteris actuals*

La seguretat dels aliments és un motiu de preocupació actual i creixent de consumidors i d'autoritats sanitàries. També aquí les amines biògenes tenen un paper no només per la seva eventual toxicitat.

Efectivament, a part de les implicacions toxicològiques de les amines biògenes, la seva presència, des d'un punt de vista higiènicosanitari i tecnològic, pren cada vegada més importància. Un aspecte essencial és aclarir si la presència d'amines biògenes en cada tipus d'aliment es pot considerar normal, tolerable i, fins a cert punt, inevitable, o si és conseqüència d'una contaminació microbiana, d'una elaboració defectuosa o d'una alteració de l'aliment.

Actualment, la qualitat dels aliments, en tots els seus aspectes, no es controla, es gestiona. Això significa que no ens podem limitar a analitzar i controlar productes acabats sinó que el veritable control comença en les primeres etapes de la producció d'aliments i cal mantenir-lo fins al consum final.

5.2. *Control de matèries primeres i de processos*

L'estudi de les amines biògenes, tant en les matèries primeres com en els productes intermedis de la cadena de processament i en els productes acabats, proporciona una informació addicional interessant que ens ajuda a valorar millor l'estat microbiològic i sanitari dels aliments. Això justifica l'estudi de les amines biògenes com a *índexs* o *indicadors químics* objectius per a l'avaluació de la frescor o el grau de deteriorament dels aliments, especialment de la carn i el peix.

Per a poder establir paràmetres objectius que permetin avaluar la significació de la presència d'amines biògenes en els aliments cal conèixer l'origen d'aquesta presència. En molts casos es tracta d'un problema quantitatiu, és a dir, que determinats continguts, més o menys baixos, siguin normals i que un augment d'aquests indiqui que les matèries primeres no estaven en bones condicions o que la tecnologia aplicada o l'acondicionament posterior no han estat correctes.

Les amines biògenes són termoestables i per això determinades quantitats d'aquestes en productes tractats tèrmicament pot informar sobre si hi ha hagut contaminació microbiana en algun moment de la producció, encara que el tractament posterior hagi eliminat l'activitat microbiana.

En el vi, segons els bacteris que hagin intervingut en la fermentació malolàctica, pot ser inevitable la formació d'amines biògenes. En la cervesa, quan-

titats significatives d'amines biògenes són sempre atribuïbles a problemes higiènics per contaminants. Per això evitar o minimitzar la seva presència és una qüestió de seguretat i qualitat del producte. També és possible eliminar la histamina del vi mitjançant un tractament amb bentonita, però la qualitat final es pot veure afectada. És millor recórrer a bacteris de la fermentació malolàctica que no tinguin activitat aminoacidodescarboxilasa.

En el deteriorament del peix hi ha una formació important d'histamina, tiramina, cadaverina i putrescina, i quan aquest ja és molt manifest també augmenten la β -feniletilamina i la triptamina. Contràriament, les amines considerades fisiològiques, com l'espermina i l'espermidina, no varien durant el deteriorament. En conserves de peix, especialment de tonyina, els nivells significatius, que no cal que siguin especialment elevats, d'amines biògenes són deguts a matèries primeres defectuoses o a processos inadequats.

També s'han observat relacions del mateix tipus entre amines biògenes i deteriorament de la carn i dels embotits de porc. En aquest cas una elevada acumulació de cadaverina està associada amb la presència indesitjable d'un elevat nombre d'*Enterobacteriaceae*. En canvi, la producció de tiramina no és totalment atribuïble a bacteris lactis contaminants, ja que la microflora fermentativa espontània també està implicada en aquesta producció. La influència de la fermentació és evident en els derivats carnis. Així, en els productes cuits no fermentats els continguts d'amines normalment són molt baixos. Cal dir, però, que en alguns casos s'han trobat en aquests productes nivells significatius de tiramina i d'altres amines biògenes (histamina, cadaverina i/o putrescina), la qual cosa segurament indica que la matèria primera no estava en les condicions correctes.

En productes com les semiconserves d'anxoves es poden trobar nivells alts d'amines, que no necessàriament són atribuïbles al procés de maduració normal. Així s'ha trobat que la formació d'amines associades amb el deteriorament del peix (histamina, tiramina, cadaverina, putrescina i agmatina) és superior en anxoves si no s'han eliminat les vísceres (intestins) a l'inici del procés de maduració i fermentació. En els peixos s'han proposat, fins i tot, diversos índexs de frescor segons els continguts i les proporcions d'amines biògenes.

En el formatge de cabra s'ha estudiat la influència en les càrregues microbianes i el contingut d'amines segons si es parteix de llet sense pasteuritzar, emmagatzemada en refrigeració durant quaranta-vuit hores, o pasteuritzada. Els recomptes microbianes i els continguts d'amines, especialment tiramina, que com sabem és l'amina del formatge, són més elevats en els productes que parteixen de matèria primera sense pasteuritzar o el tractament de la qual s'ha ajornat. També augmenten la cadaverina i, en proporció menor, però de manera indicativa, la putrescina, la histamina i la β -feniletilamina. Aquestes dades ens donen recursos per poder obtenir informació de la qualitat de les matèries primeres a partir de l'anàlisi de les amines biògenes.

En aliments fermentats i/o madurats (o adobats), com els embotits, els formatges i les anxoves, no estabilitzats per tractaments tèrmics, es poden produir amines durant l'emmagatzematge. Hem de destacar que això s'esdevé en les semiconserves d'anxova, en les quals es formen histamina i tiramina, sobretot si no es mantenen en refrigeració, la qual cosa pot passar perquè se sol desconèixer que les anxoves, malgrat ser un producte enllaunat o en envasos hermètics de vidre, no són veritables conserves estables i, per tant, de llarga vida comercial, sinó que són semiconserves que cal mantenir sempre en refrigeració. Aquest procés no sembla deure's només a una activitat microbiana, sinó a una activitat descarboxilàsica residual, malgrat la inactivació dels bacteris per l'elevada concentració de sal.

5.3. *Legislació alimentària*

El fet que les amines biògenes puguin tenir efectes tòxics, junt amb el seu paper com a indicadores de l'estat higienicosanitari d'un aliment, ha motivat que alguns estats i organismes internacionals (com la Unió Europea) hagin fixat nivells màxims tolerables en alguns aliments, com peixos i derivats. No ha estat així, encara, en el cas d'altres productes, però és interessant assenyalar que el contingut de determinades amines biògenes, per la seva implicació sanitària, ha estat utilitzat entre estats de la Unió Europea com a mesura d'efecte equivalent a la restricció de la lliure competència. És a dir, ja que no es poden posar restriccions a la circulació d'un producte alimentós dins la UE si s'ajusta a la seva legislació, llevat que es pugui demostrar que es pot donar un perill per a la salut del consumidor, a vegades alguns països han al·legat que el contingut d'amines biògenes d'un producte el converteix en perillós i es pretenia, en conseqüència, refusar-lo, sense que en rigor les quantitats d'amines ho justifiquessin. Això ha passat amb conserves de peix i amb vins.

La Directiva 91.493/CEE indica que un lot de peixos és acceptable quan anàlisis de nou mostres representatives donen els resultats d'histamina següents:

- 1) contingut mitjà no superior a 100 micrograms/gram (o ppm),
- 2) no més de dues mostres amb un nivell comprès entre 100 i 200 micrograms/gram,
- 3) cap mostra amb un contingut superior a 200 micrograms/gram.

Per als peixos de les famílies *Scombridae* (tonyina, verat, bonítol) i *Clupeidae* (sardina) sotmesos a tractaments de maduració o salaó, en la Directiva esmentada s'indica un màxim, que és el doble del màxim indicat per al peix fresc.

La FDA (Food and Drug Administration) dels Estats Units havia fixat com a límit màxim d'histamina en conserves de tonyina i similars 50 mg/100

grams (500 ppm), però l'ha reduït a 50 ppm, i ha recomanat que per estimar el deteriorament del peix cal determinar altres amines. La UE també manifesta la mateixa tendència.

Pel que fa referència als vins, el criteri més general és que es pot arribar a tolerar concentracions de 10 ppm, però hi ha unes altres opinions que oscil·len entre 5 i 50 ppm. No existeix una normativa amb caràcter internacional i només alguns països han establert nivells màxims: Alemanya, 2 mg/l (de fet, 2 ppm); Bèlgica, 6 mg/l; França, 8 mg/l, i Suïssa, 10 mg/l. Aquest criteri més estricte en un producte de consum, òbviament no tan «bàsic» com el peix, es deu, com ja hem assenyalat, al fet que l'alcohol etílic potencia els efectes tòxics de les amines biògenes.

Com a prova de l'interès vigent del control de les amines biògenes tenim que la recomanació de la Comissió (de la Unió Europea) de 10 de gener de 2003 relativa a un programa coordinat de control oficial de productes alimentosos per a l'any 2003 inclou «avaluar el nivell d'histamina en espècies de les famílies *Scombridae* (bonítol, verat, tonyina), *Clupeidae* (sardina), *Engraulidae* (seitó) i *Coriifenidae* (llampuga)».

És, per tant, important disposar de mètodes d'anàlisi fiables i d'informació pròpia sobre el nivell d'aminas biògenes en els aliments.

6. La qualitat dels aliments: les amines biògenes com a indicadors

Per a evitar o reduir al màxim la presència d'aminas biògenes en els aliments, perquè no sobrepassin els màxims legals i per a obtenir productes de més qualitat, s'estudien millores no només en les característiques de les matèries primeres o en l'estabilització dels productes sinó també en els processos d'elaboració. En aquest sentit, en productes carnis, s'han seleccionat soques dels microorganismes fermentadors dels embotits crus adobats (llonganissa, fuet i similars) que, tot mantenint les característiques sensorials, permeten obtenir productes amb un contingut molt baix d'aminas biògenes.

En les conserves de peix sabem que els nivells elevats d'aminas biògenes estan relacionats amb la mala qualitat de les matèries primeres o amb tecnologies defectuoses. Hi ha, per tant, una relació entre la frescor d'un peix i el seu nivell d'aminas biògenes. S'han establert índexs per quantificar l'estat higiènic del peix, entre els quals el més conegut és el QI (*quality index*) de Mietz, que depèn de cinc aminas:

$$QI = \frac{\text{histamina} + \text{putrescina} + \text{cadaverina}}{1 + \text{espermidina} + \text{espermina}}$$

El fonament d'aquest índex es basa en el fet que, en la descomposició del peix, els nivells d'histamina, putrescina i cadaverina augmenten, mentre que els d'espermidina i espermina pràcticament no s'alteren, o disminueixen lleugerament. Valors entre 0-1 indiquen bona qualitat; entre 1-10, qualitat dubtosa, i per sobre de 10, mala qualitat.

Tant per a peix com per a derivats carnis, el nostre grup ha proposat un altre índex que consisteix en la suma de les amines, incloent-hi la tiramina i, en canvi, no l'espermina i l'espermidina (perquè no es modifiquen en l'emmagatzematge):

$$QI = \text{histamina} + \text{putrescina} + \text{cadaverina} + \text{tiramina}$$

Valors inferiors a 5 mg/kg corresponen a un producte fresc; entre 5-20 mg/kg, acceptable; entre 20-50, de baixa qualitat, i si conté més de 50 mg/kg es considera que el producte està descompost.

En els vins la presència de quantitats significatives d'amines biògenes s'atribueix a problemes higiènics. El control de la presència d'histamina en vins s'ha emprat com a indicatiu de qualitat. Recordem que s'ha promocionat un fino de Jerez que no causa ressaca o mal de cap, perquè se n'ha controlat el contingut d'histamina.

7. Criteris nutricionals: alimentació mediterrània, poliamines i altres amines biògenes i càncer

L'atenció vers les amines biògenes en els aliments s'ha orientat, fins fa relativament poc, cap als seus efectes tòxics, primer, i cap a la qualitat i l'estat dels productes que els contenen, després. Però, com passa amb molts altres components dels productes alimentosos, el seu paper és polivalent, i també tenen efectes positius.

Aquest interès, més nutricional que tecnològic o toxicològic, per les amines biògenes és més recent. S'acompleix en aquestes substàncies l'evolució general de la ciència dels aliments, que, sense oblidar les qüestions de seguretat, avui està molt orientada cap als efectes saludables o funcionals dels aliments. És a dir, ja no només ens interessa el valor nutritiu dels aliments pel que fa a la seva capacitat per aportar nutrients i satisfer les necessitats de l'organisme per evitar trastorns carencials (nutrició adient), sinó també pel que fa referència a la seva capacitat d'aportar substàncies que ajuden a disminuir riscos de malalties cròniques, com càncers i trastorns cardiovasculars (nutrició òptima).

Des d'aquest punt de vista cal considerar, en principi, les diamines i les poliamines. Tots els aliments en poden contenir de manera «natural», ja que

es formen com a conseqüència dels processos metabòlics de pràcticament tots els éssers vius. A més, el precursor d'aquestes poliamines, la diamina putrescina, es pot formar per una activitat bacteriana aminoacidodescarboxilàsica. Els continguts en els aliments són molt variables. Hem de recordar que els productes d'origen animal tenen com a poliamina majoritària l'espermina, mentre que en els d'origen vegetal predominen l'espermidina i la putrescina. Els productes fermentats o madurats (formatges, derivats carnis, semiconserves de peix) poden arribar a tenir continguts molt més elevats de putrescina i d'espermidina.

Les poliamines són estables. Només l'espermidina sembla una mica inestable. Poden resistir l'escalfor i no es destrueixen en el decurs de les etapes de transformació dels aliments. Fins i tot en pot augmentar la concentració, com hem observat en els espàrrecs. La forma de cuinat pot influir: les poliamines dels espinacs passen a l'aigua de cocció i es poden perdre, en canvi en llegums —pèsols, cigrons— aquesta transferència és menor, segurament per l'efecte de retenció del midó.

La putrescina, l'espermina i l'espermidina intervenen en el metabolisme, el creixement i la diferenciació cel·lular. Estimulen la biosíntesi de proteïnes, ja que estan implicades en la transcripció del DNA i el RNA, i regulen l'estabilitat de les membranes cel·lulars. Determinats òrgans necessiten molt les poliamines, especialment l'intestí, que té una ràpida renovació cel·lular. Són especialment rellevants les necessitats dels infants lactants en període de creixença. Per altra banda, les poliamines (espermina, espermidina), les diamines (putrescina i cadaverina) i les amines aromàtiques (tiramina, serotonina i β -feniletilamina), pel seu caràcter policatiònic o fenòlic, segons els casos, tenen una activitat neutralitzadora dels radicals lliures (amb activitat cancerígena per la seva capacitat d'unir-se al DNA) o antioxidant. Aquesta activitat i l'efecte estabilitzador de les molècules de DNA de les poliamines tenen efectes beneficiosos sobre l'organisme. Es tracta, òbviament, d'efectes suaus, a mitjà o llarg termini. Per tant, pel seu caràcter antioxidant, les dietes riques en poliamines poden exercir un cert paper protector enfront de malalties l'etiologia de les quals està relacionada amb l'estrès oxidatiu cel·lular (trastorns cardiovasculars i càncer), la qual cosa permet afirmar que les poliamines i altres amines biògenes, en quantitats moderades, donen als productes alimentosos que les contenen valor funcional, és a dir, efectes beneficiosos més enllà del seu estricte valor nutritiu.

Estudiant els continguts d'aquestes poliamines en els aliments s'ha vist que les diverses formes d'alimentació que s'engloben en el que s'anomena *dieta*, o millor *alimentació mediterrània* aporten més quantitats de poliamines que uns altres tipus d'alimentacions menys riques en vegetals, que en són una font important. Efectivament, com ha estudiat Bardócz, la dieta del Regne Unit aporta menys poliamines que la d'Itàlia. Sembla, doncs, evident

que les poliamines, com d'altres microcomponents dels aliments amb activitat antioxidant, intervenen en els efectes protectors de les dietes variades i riques en vegetals.

Respecte al càncer les accions de les poliamines són complexes. Per una banda, com ja hem indicat, la ingestió continuada pot tenir un cert efecte protector, però, precisament pel seu paper en la proliferació cel·lular, l'aportament de poliamines pot afavorir el creixement de les cèl·lules canceroses. Per això s'han dissenyat dietes amb un baix contingut de poliamines (la qual cosa no és fàcil) i dels seus precursors ornitina i arginina, per a alimentar pacients cancerosos.

Per altra banda, l'esmentada necessitat de poliamines per al desenvolupament i la maduració de l'intestí en els nadons ha fet que es plantegi la conveniència de suplementar les llets adaptades amb poliamines, ja que la llet de vaca en conté menys que la llet materna.

En definitiva, la importància de les poliamines procedents de la dieta dependrà de l'estat fisiològic o patològic de la persona. En circumstàncies normals les poliamines endògenes i les exògenes (dieta i flora intestinal) cobreixen els requeriments d'aquestes substàncies. Tanmateix, en períodes de creixement intens, com la lactància i l'adolescència, o en períodes de regeneració tissular (durant un postoperatori o un posttraumatisme) les necessitats són elevades. Encara que aquesta demanda més gran es pot cobrir, parcialment, amb més biosíntesi, és probable que les poliamines exògenes siguin importants per satisfer aquests requeriments més grans. El control d'aquestes poliamines també podria ser necessari en la gent gran, ja que en ells la proliferació cel·lular s'alenteix i també l'activitat biosintètica.

8. Situació present i perspectives

En definitiva, les amines biògenes són microcomponents d'una gran varietat d'aliments i les raons per les quals desperten interès són diverses i han seguit una certa evolució històrica paral·lela a la de molts altres components dels aliments amb efectes diversos (positius i negatius). Inicialment, aquest interès era sobretot toxicològic (síndrome del formatge, intoxicació per escòmbrids), però després ha evolucionat cap a un àmbit més tecnològic, com a indicadores de les característiques higièniques i de qualitat, tant de matèries primeres com de productes acabats o per consumir-los, i finalment tenim en compte que proporcionen efectes biològics positius en el marc d'una nutrició òptima.

Actualment, fins i tot s'està intentant utilitzar-les, com molts altres microcomponents, per a la classificació i caracterització d'aliments. Aquest és el cas dels cafès. Així, per exemple, la tiramina pot ser considerada un marca-

dor químic dels cafès de l'espècia *Coffea robusta* o *café del Congo*. Potser poden ser un ajut per resoldre amb objectivitat els problemes de l'anomenada *traçabilitat* dels productes, cada vegada més exigida pels consumidors.

El paper beneficiós (antioxidant) d'algunes amines biògenes fa que també calgui pensar en possibles recomanacions dietètiques. Per tant, les xifres que ens interessin dels continguts d'amines biògenes en aliments ja no són només els límits màxims tolerables per garantir-ne la seguretat, sinó també les aconsellables per conèixer-ne la qualitat i fins i tot potser aquelles que caldrà recomanar per contribuir a efectes beneficiosos. Tot plegat vol dir que és necessari continuar estudiant-les des de molts punt de vista, com molts altres components dels aliments.

Més estudiades en els productes d'origen animal i en begudes alcohòliques que en productes vegetals, encara hi ha molts aspectes per profunditzar. Estem, per tant, davant d'un dels molts capítols de l'interès constantment renovat per conèixer els components dels aliments i els seus efectes en l'organisme.

9. Agraïments finals

Les amines biògenes han constituït l'àmbit fonamental de recerca de l'autor, en el marc dels grups de què ha format part, a les universitats de Salamanca (1973-1982) i Barcelona (des de 1982 fins avui). És un deure i un plaer fer constar el meu agraïment, per la feina, l'esperit d'equip i, sobretot, per la seva amicitat, als membres de la Unitat de Bromatologia i Toxicologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Salamanca i del grup de recerca «Amines biògenes i poliamines i estabilitat dels aliments» del Departament de Nutrició i Bromatologia de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona. Sense totes aquestes persones les meves tasques de recerca no s'haurien pogut portar a terme. Haig de mencionar, de la Universitat de Salamanca, Conchita García Moreno (professora titular de Nutrició i Bromatologia), Julián Rivas Gonzalo (catedràtic de Nutrició i Bromatologia), M. Jesús Peña Egido (professora titular de Nutrició i Bromatologia), Celestino Santos Buelga (catedràtic de Nutrició i Bromatologia), Carmen Tejedor Gil (professora titular de Microbiologia), Ana Nogales Alarcón i María Auxiliadora Gómez Cerro, i de la Universitat de Barcelona, M. Carmen Vidal Carou (catedràtica de Nutrició i Bromatologia), Teresa Veciana Nogués (professora titular de Nutrició i Bromatologia), María Izquierdo Pulido (professora titular de Nutrició i Bromatologia), Sara Bover Cid (investigadora del Programa Ramón y Cajal), Teresa Hernández Jover, Marisol Albalà Hurtado, Sònia Baixas Nogueras i Sònia Novella Rodríguez i d'altres els noms dels quals la bibliografia d'aquest text deixa constància.

Finalment, *last but not least*, res no hauria estat possible sense els esforços dels meus pares i la companyia i l'estímul de la Núria.

10. Bibliografia

- ASATOOR, A. M.; LEVI, A. J.; MILNE, M. D. (1963). «Tranylciplomine and cheese». *Lancet*, núm. 2 (5 octubre), p. 733-734.
- BAIXAS NOGUERAS, S.; BOVER CID, S.; VECIANA NOGUÉS, M. T.; VIDAL CAROU, M. C. (2003). «Amino acid-decarboxylase activity in bacteria associated with Mediterranean hake spoilage». *Eur. Food Res. Technol.*, núm. 217, p. 164-167.
- BÉDRY, R.; GABINSKI, Cl.; PATY, M. C. (2000). «Diagnosis of Scombroid Poisoning by Measurement of Plasma Histamine». *New Eng. J. Med.*, vol. 342, núm. 7, p. 520-521.
- BLACKWELL, B. (1963). «Tranylciplomine». *Lancet*, núm. 2 (24 agost), p. 414.
- BLACKWELL, B.; MABBITT, L. A. (1965). «Tyramine in cheese related to hypertensive crises after monoamine-oxidase inhibition». *Lancet*, núm. 1 (1 maig), p. 938-940.
- BOURIN, M. [dir.] (1993). *Les I. M. A. O.* París: Ellipses-Edition Marketing.
- BOVER CID, S.; HERNÁNDEZ JOVER, T.; MIGUÉLEZ ARRIZADO, T.; VIDAL CAROU, M. C. (2003). «Contribution of contaminant enterobacteria and lactic acid bacteria to biogenic amine accumulation in spontaneous fermentation of pork sausages». *Eur. Food Res. Technol.*, núm. 216, p. 477-482.
- BOVER CID, S.; HUGAS, M.; IZQUIERDO PULIDO, M.; VIDAL CAROU, M. C. (2000). «Reduction of Biogenic Amine Formation Using a Negative Amino Acid-Decarboxylase Starter Culture for Fermentation of Fuet Sausages». *J. Food Protec.*, vol. 63, núm. 2, p. 237-243.
- BOVER CID, S.; IZQUIERDO PULIDO, M.; VIDAL CAROU, M. C. (1999). «Effect of proteolytic starter cultures of *Staphylococcus* spp. on biogenic amine formation during the ripening of dry fermented sausages». *Int. J. Food Microbiol.*, núm. 46, p. 95-104.
- (2000). «Mixed Starter Cultures to Control Biogenic Amine Production in Dry Fermented Sausages». *J. Food Protec.*, vol. 63, núm. 11, p. 1556-1562.
- (2001). «Effect of the interaction between a low tyramine-producing *Lactobacillus* and proteolytic staphylococci on biogenic amine production during ripening and storage of dry sausages». *Int. J. Food Microbiol.*, núm. 65, p. 113-123.
- CASAL, S.; MENDES, E.; RUI ALVES, M.; ALVES, R. C.; BEATRIZ, M.; OLIVEIRA, P. P.; FERREIRA, M. A. (2004). «Free and Conjugated Biogenic Ami-

- nes in Green and Roasted Coffee Beans». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 52, p. 6188-6192.
- D'ANDREA, G.; PERINI, F.; TERRAZZINO, S.; NORDERA, G. P. (2004). «Contributions of biochemistry to the pathogenesis of primary headaches». *Neurol. Sci.*, núm. 25, p. S89-S92.
- GARCÍA, C.; MARINÉ, A. (1983). «Contenido de serotonina en alimentos frescos y elaborados». *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, núm. 23, p. 60-70.
- GARCÍA MORENO, C.; GÓMEZ CERRO, M. A.; NOGALES ALARCÓN, A.; MARINÉ FONT, A. (1978). «Serotonina en alimentos». *Alimentaria*, núm. 93, p. 21-28.
- GARCÍA MORENO, C.; NOGALES ALARCÓN, A.; GÓMEZ CERRO, M. A.; MARINÉ FONT, A. (1980). «Spectrofluorimetric determination and thin layer chromatographic identification of serotonin in foods». *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, vol. 63, p. 19-21.
- GRANDE COVIÁN, F. (1981). *Alimentación y nutrición*. Barcelona: Salvat.
- HALÁSZ, A.; BARÁTH, Á.; SIMON SARKADI, L.; HOLZAPFEL, W. (1994). «Biogenic amines and their production by microorganisms in food». *Trends in Food Science & Technology* (5 febrer), p. 42-49.
- HERNÁNDEZ JOVER, T.; IZQUIERDO PULIDO, M.; VECIANA NOGUÉS, M. T.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (1997a). «Effect of Starter Cultures on Biogenic Amine Formation during Fermented Sausage Production». *J. Food Protec.*, vol. 60, núm. 7, p. 825-830.
- (1997b). «Biogenic Amine and Polyamine Contents in Meat and Meat Products». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 45, p. 2098-2102.
- HERNÁNDEZ JOVER, T.; IZQUIERDO PULIDO, M.; VECIANA NOGUÉS, M. T.; VIDAL CAROU, M. C. (1996a). «Ion-Pair High-Performance Liquid Chromatographic Determination of Biogenic Amines in Meat and Meat Products». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 44, núm. 9, p. 2710-2715.
- (1996b). «Biogenic Amine Sources in Cooked Cured Shoulder Pork». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 44, núm. 10, p. 3097-3101.
- HIPÒCRATES. *Tractats mèdics*. Vol. I, p. 1-118 (1972) i Vol. II, p. 1-113 (1976). Barcelona: Fundació Bernat Metge. [Trad. catalana de J. Alsina i introducció d'E. Vintró]
- IZQUIERDO PULIDO, M.; ALBALÀ HURTADO, S.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (1996). «Biogenic amines in Spanish beers: differences among breweries». *Zeitschrift für Lebensmittel Untersuchung und Forschung*, núm. 203, p. 507-511.
- IZQUIERDO PULIDO, M.; CARCELLER ROSA, J. M.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (1997). «Tyramine Formation by *Pediococcus* spp. during Beer Fermentation». *J. Food Protec.*, vol. 60, núm. 7, p. 831-836.
- IZQUIERDO PULIDO, M.; VIDAL CAROU, M. C. (2000). «Dieta y poliaminas».

- A: SALAS SALVADÓ, J.; BONADA, A.; TRALLERO, R.; SALÓ, M. E. [ed.]. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Masson, p. 409-412.
- IZQUIERDO PULIDO, M.; VIDAL CAROU, M. C.; MARINÉ FONT, A. (1989). «Histamine and tyramine in beers: contents and relationships with other analytical data». *Journal Food Composition and Analysis*, núm. 2, p. 219-227.
- (1991). «Histamine and Tyramine in Beers. Changes During Brewing of a Spanish Beer». *Food Chem.*, núm. 42, p. 231-237.
- (1993). «Determination of Biogenic Amines in Beers and their Raw Materials by Ion-Pair Liquid Chromatography with Postcolumn Derivatization». *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.*, vol. 76, p. 1027-1032.
- (1994). «Biogenic Amines Formation during Malting and Brewing». *J. Food Sci.*, núm. 59, p. 1104-1107.
- (1997). «Effect of tyrosine on tyramine formation during beer fermentation». *Food Chem.*, núm. 70, p. 329-332.
- JALÓN, M.; SANTOS BUELGA, C.; RIVAS GONZALO, J. C.; MARINÉ FONT, A. (1983). «Tyramine in cocoa and derivatives». *J. Food Sci.*, núm. 48, p. 545-547.
- JANSEN, S. C.; DUSSELDORP, M. van; BOTTEMA, K. C.; DUBOIS, A. E. J. (2003). «Intolerance to dietary biogenic amines: a review». *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, núm. 91, p. 233-241.
- KALAC, P.; KRAUSOVÁ, P. (2005). «A review of dietary polyamines: Formation, implications for growth and health and occurrence in foods». *Food Chem.*, núm. 90, p. 219-230.
- LATORRE MORATALLA, M. L.; PENA BAIXERAS, A.; BOVER CID, S.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (2004). «La congelación de la carne como alternativa tecnológica para reducir la aminogénesis en embutidos fermentados». *VI Congrés de la Societat Espanyola de Nutrició Comunitària*. Eivissa, 2004. [Pòster P 1206]
- LEJANE, L. (2000). «Update on histamine fish poisoning». *Med. J. Aust.*, núm. 173 (7 agost), p. 149-152.
- LEJANE, L.; OLLEY, J. (2000). «Histamine fish poisoning revisited». *Int. J. Food Microbiol.*, núm. 58, p. 1-37.
- MARINÉ FONT, A. (1978). «Alimentos y medicamentos: Interacciones (3ª parte)». *Circular Farmacéutica*, any XXXVI, núm. 258, p. 43-61.
- MARINÉ, A.; VIDAL, M. C.; IZQUIERDO, M.; VECIANA, T. (1995). «Aminas biógenas en alimentos: unos microcomponentes de interés múltiple». *Revista Española de Nutrición Comunitaria*, vol. 1 núm. 4, p. 138-141.
- MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C.; IZQUIERDO PULIDO, M.; VECIANA NOGUÉS, T.; HERNÁNDEZ JOVER, T. (1995). «Les amines biogènes dans les aliments: leur signification, leur analyse». *Annales des Falsifications et de l'Expertise Chimique*, vol. 88, núm. 931, p. 119-140.

- MARQUARDT, P.; WERRINGLER, H. W. J. (1965). «Toxicity of Wine». *Food Cosmet. Toxicol.*, núm. 3, p. 803-810.
- MILLICAP, J. G.; YEE, M. M. (2003). «The Diet Factor in Pediatric and Adolescent Migraine». *Pediatric Neurology*, vol. 28, núm. 1, p. 9-15.
- MUÑOZ ALCÓN, M. H.; RIVAS GONZALO, J. C.; MARINÉ FONT, A. (1981). «Tiramina en quesos españoles». *Anales de Bromatología*, núm. 33, p. 225-232.
- NOVELLA RODRÍGUEZ, S.; VECIANA NOGUÉS, T.; ROIG SAGUÉS, A. X.; TRUJILLO MESA, A. J.; VIDAL CAROU, M. C. (2002). «Influence of Starter and Nonstarter on the Formation of Biogenic Amine in Goat Cheese During Ripening». *J. Dairy Sci.*, núm. 85, p. 2471-2478.
- (2004a). «Evaluation of biogenic amines and microbial counts throughout the ripening of goat cheeses from pasteurized and raw milk». *J. Dairy Res.*, núm. 71, p. 245-252.
- (2004b). «Comparison of Biogenic Amine Profile in Cheeses Manufactured from Fresh and Stored (4 °C, 48 Hours) Raw Goat's Milk». *J. Food Protec.*, vol. 67, p. 110-116.
- NOVELLA RODRÍGUEZ, S.; VECIANA NOGUÉS, T.; SALDO, J.; VIDAL CAROU, M. C. (2002). «Effects of High Hydrostatic Pressure Treatments on Biogenic Amine Contents in Goat Cheeses during Ripening». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, p. 7288-7292.
- NOVELLA RODRÍGUEZ, S.; VECIANA NOGUÉS, T.; VIDAL CAROU, M. C. (2000). «Biogenic Amines and Polyamines in Milks and Cheeses by Ion-Pair High Performance Liquid Chromatography». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 48, p. 5117-5123.
- OTERO, M. J.; DÁVILA, L.; DOMÍNGUEZ GIL, A. (1998). «Interacción de isoniazida con alimentos». *Archivos de Bronconeumología*, vol. 34, núm. 4, p. 224.
- PAN, B. S., JAMES, D. [ed.] (1985). «Histamine in marine products: production by bacteria, measurement and prediction of formation». *FAO Fish. Tech. Pap.*, núm. 252, p. 1-62.
- PONS SÁNCHEZ CASCADO, S.; VECIANA NOGUÉS, M. T.; VIDAL CAROU, M. C. (2003). «Effect of delayed gutting on biogenic amine contents during ripening of European anchovies». *Eur. Food Res. Technol.*, núm. 216, p. 489-493.
- PRAT'ICACQ (2001). «Les amines biogènes». *Les Cahiers de l'ICACQ*. Marsella: Espace Multiservice.
- RIVAS, J. C.; PINDADO, P.; MARINÉ, A. (1982). «Contenido de tiramina en vinos, otras bebidas alcohólicas y vinagres». *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, núm. 22, p. 133-138.
- RIVAS GONZALO, J. C.; GARCÍA MORENO, C.; GÓMEZ CERRO, M. A.; MARINÉ FONT, A. (1978). «Tiramina en alimentos». *Alimentaria*, núm. 91, p. 17-25.

- (1979). «Spectrofluorimetric determination and thin layer chromatographic identification of tyramine in wine». *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, vol. 62, p. 272-275.
- RIVAS GONZALO, J. C.; MARINÉ FONT, A. (1983). «Migraña de origen alimentario; aspectos relacionados con la tiramina». *Circular Farmacéutica*, núm. 278, p. 1-6.
- RIVAS GONZALO, J. C.; SANTOS HERNÁNDEZ, J. F.; MARINÉ FONT, A. (1983). «Study of the evolution of tyramine content during the vinification process». *J. Food Sci.*, núm. 48, p. 417-418.
- SÁNCHEZ GUERRERO, I. M.; VIDAL, J. B.; ESCUDERO, A. I. (1997). «Scombrotoxic fish poisoning: A potentially life-threatening allergic-like reaction». *J. Allergy Clin. Immunol.* (setembre), p. 433-434.
- SANTOS, C.; GARCÍA, C.; MARINÉ, A. (1985). «Contenido de tiramina en alimentos de origen animal. II. Pescados y productos derivados». *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, núm. 25, p. 553-558.
- SANTOS, C.; JALÓN, M.; MARINÉ, A. (1985). «Contenido de tiramina en alimentos de origen animal. I. Carnes, derivados cárnicos y productos relacionados». *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, núm. 25, p. 362-368.
- SANTOS BUELGA, C.; MARINÉ FONT, A.; RIVAS GONZALO, J. C. (1986). «Changes of tyramine contents during storage and spoilage of anchovies». *J. Food Sci.*, núm. 51, p. 512-513, 515.
- SANTOS BUELGA, C.; NOGALES ALARCÓN, A.; MARINÉ FONT, A. (1981). «A method for analysis of tyramine in meat products: its contents in some Spanish samples». *J. Food Sci.*, núm. 46, p. 1794-1795.
- SMITH, T. A. (1980-1981). «Amines in Food». *Food Chem.*, núm. 6, p. 169-200.
- TEJEDOR GIL, C.; MARINÉ FONT, A. (1978). «Histamina en alimentos». *Alimentaria*, núm. 90, p. 45-54.
- TOTH, C. (2003). «Medications and Substances as a Cause of Headache: A Systematic Review of the Literature». *Clin. Neuropharmacol.*, vol. 26, núm. 3, p. 122-136.
- TOYO'OKA, T.; SUZUKI, A.; FUKUSHIMA, T.; KATO, M. (2004). «Hair analysis of histamine after fluorescence labeling by column-switching reversed-phase liquid chromatography with electrospray ionization mass spectrometry and application to human hair». *Anal. Biochem.*, vol. 333, núm. 2, p. 236-245.
- ULLA, C.; VIDAL, M. C.; MARINÉ, A. (1988). «Tiramina y tirosina durante la vinificación». *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, núm. 29, p. 221-229.
- UNZETA, M.; GÓMEZ, N.; BALSAL, D.; HEREDERO, J. L. (1989). «La monoaminoxidasa: un enzima implicado en el metabolismo de las aminas biógenas». *El Farmacéutico*, núm. 62, p. 61-67.

- VECIANA NOGUÉS, M. T.; ALBALÀ HURTADO, S.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (1996). «Changes in Biogenic Amines during the Manufacture and Storage of Semipreserved Anchovies». *J. Food Protec.*, vol. 59, núm. 11, p. 1218-1222.
- VECIANA NOGUÉS, M. T.; HERNÁNDEZ JOVER, T.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (1995). «Liquid Chromatographic Method for Determination of Biogenic Amines in Fish and Fish Products». *J. Assoc. Off. Anal. Chem. Int.*, vol. 78, p. 1045-1050.
- VECIANA NOGUÉS, T.; PONS SÁNCHEZ CASCADO, S.; MARINÉ FONT, A.; VIDAL CAROU, M. C. (2004). «Histamina y otras aminos biógenas en anchoas y boquerones en vinagre». *VI Congrés de la Societat Espanyola de Nutrició Comunitaria*. Eivissa, 2004. [Pòster P 1207]
- VECIANA NOGUÉS, M. T.; VIDAL CAROU, M. C. (2000). «Dieta restrictiva en histamina». A: SALAS SALVADÓ, J.; BONADA, A.; TRALLERO, R.; SALÓ, M. E. [ed.]. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Masson, p. 405-408.
- VECIANA NOGUÉS, M. T.; VIDAL CAROU, M. C.; MARINÉ FONT, A. (1989). «Histamine and tyramine in preserved and semi-preserved fish products». *J. Food Sci.*, núm. 54, p. 1653-1655.
- (1990). «Histamine and Tyramine during Storage and Spoilage of Anchovie *Engraulis encrasicolus*: Relationships with Other Fish Spoilage indicators». *J. Food Sci.*, núm. 55, p. 1192-1193, 1195.
- (1997a). «Changes in Biogenic Amines during the Storage of Mediterranean Anchovies Immersed in Oil». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 45, p. 1385-1389.
- (1997b). «Biogenic Amines as Hygiene Quality Indicators of Tuna. Relationships with Microbial Counts, ATP-Related Compounds, Volatile Amines, and Organoleptic Changes». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 45, p. 2036-2041.
- (1997c). «Biogenic Amines in Fresh and Canned Tuna. Effects of Canning on Biogenic Amine Contents». *J. Agric. Food Chem.*, vol. 45, p. 4324-4328.
- VELASCO FUENTES, N.; CAMPANO BASCUÑAN, M. (2000). «Dieta restrictiva en tiramina». A: SALAS SALVADÓ, J.; BONADA, A.; TRALLERO, R.; SALÓ, M. E. [ed.]. *Nutrición y dietética clínica*. Barcelona: Masson, p. 413-415.
- VIDAL CAROU, M. C.; AMBATLLE ESPUNYES, A.; ULLA ULLA, M. C.; MARINÉ FONT, A. (1990). «Histamine and Tyramine in spanish wines: their formation during the winemaking process». *Amer. J. Enol. Vitic.*, núm. 41-42, p. 160-167.
- VIDAL CAROU, M. C.; CODONY SALCEDO, R.; MARINÉ FONT, A. (1990). «Histamine and Tyramine in Spanish wines: Relationships with total sulfur dioxide level, volatile acidity and malo-lactic fermentation intensity». *Food Chem.*, núm. 35, p. 217-227.

- (1991). «Changes in the Concentration of Histamine and Tyramine During Wine Spoilage at Various Temperatures». *Amer. J. Enol. Vitic.*, núm. 42, p. 145-149.
- VIDAL CAROU, M. C.; ISLA GAVÍN, M. J.; MARINÉ FONT, A.; CODONY SALCEDO, R. (1989). «Histamine and tyramine in natural sparkling wine, vermouth, cider and vinegar». *Journal of Food Composition and Analysis*, núm. 2, p. 210-218.
- VIDAL CAROU, M. C.; IZQUIERDO PULIDO, M.; MARINÉ FONT, A. (1989). «Spectrofluorometric Determination of Histamine in Wines and Other Alcoholic Beverages». *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, vol. 72, núm. 3, p. 412-415.
- VIDAL CAROU, M. C.; IZQUIERDO PULIDO, M.; MARTÍN MORRO, M. C.; MARINÉ FONT, A. (1990). «Histamine and Tyramine in Meat Products: Relationship with Meat Spoilage». *Food Chem.*, núm. 37, p. 239-249.
- VIDAL CAROU, M. C.; LAHOZ PORTOLÉS, F.; BOVER CID, S.; MARINÉ FONT, A. (2003). «Ion-pair high-performance liquid chromatographic determination of biogenic amines and polyamines in wine and other alcoholic beverages». *J. Chromatog. A.*, núm. 998, p. 235-241.
- VIDAL CAROU, M. C.; MARINÉ FONT, A. (1984). «Histamina en pescados y derivados». *Alimentaria*, núm. 151, p. 93-102.
- (1985). «Histamina en vinos». *Revista de Agroquímica y Tecnología de Alimentos*, núm. 25, p. 58-74.
- VIDAL CAROU, M. C.; MARINÉ FONT, A.; HERNÁNDEZ JOVER, T. (1999). «Nutrición y tratamientos farmacológicos. Interacciones entre alimentos y medicamentos». A: HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ, M.; SASTRE GALLEGÓ, A. [dir.]. *Tratado de nutrición*. Madrid: Díaz de Santos, p. 543-556.
- VIDAL CAROU, M. C.; VECIANA NOGUÉS, T.; MARINÉ FONT, A. (1990). «Spectrofluorimetric Determination of Histamine in Fish and Meat Products». *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, vol. 73, p. 565-567.
- WALLACE, H. M.; HUGUES, A. [ed.] (2003). *Health implications of dietary amines*. Cost Action 922. Office for Official Publications of the European Communities. Luxemburg, p. 1-143.
- ZAMORA MARTÍN, F. (2004). «La histamina y otras aminas biógenas en el vino; ¿un problema real o una barrera comercial?». *Investigación y Ciencia*, suplement de la revista *Enólogos*, any VI (setembre-octubre), p. 24-27.