

Análisis de tiramina en algunos alimentos de la dieta costarricense: informe preliminar.

Rebeca Masís*
Jessie Orlich**

RESUMEN

La tiramina es una amina biológicamente activa con un efecto presor bien conocido. Si su metabolismo se altera, por ejemplo, al administrar drogas inhibitoras de la monoamino oxidasa (IMAO), se pueden desencadenar crisis hipertensivas clínicamente importantes.

El presente es un informe preliminar sobre la determinación del contenido de tiramina en algunos alimentos de consumo popular en Costa Rica, para establecer su potencial como alimentos perjudiciales en pacientes tratados con antidepresivos IMAO. Se encontró que, de acuerdo a la dosis mínima de 6 mg de tiramina oral que puede producir sintomatologías tóxicas, el queso cheddar, el plátano verde, el chorizo y el café son potencialmente dañinos y, si se consume en cantidades importantes, la cerveza. Debe cuidarse de combinar los alimentos de modo que resulte una dieta balanceada en tiramina.

INTRODUCCION

Las aminas biológicamente activas son constituyentes normales de muchos alimentos, y se forman como consecuencia metabólica a partir de los amino ácidos correspondientes (26). Su efecto es generalmente vaso-activo o psico-activo (21,26).

La tiramina es la más efectiva de las aminas presoras (21). Su acción simpaticomimética consiste en liberar noradrenalina de las neuronas adrenérgicas (6, 26), sin produ-

cir signos clínicos anormales. Se forma durante la maduración de frutas y verduras, y durante los procesamientos y añejamientos de muchos alimentos, por la descarboxilación bacteriana de la tirosina (14, 23).

La tiramina incluida en la dieta no produce, corrientemente, efecto hipertensivo alguno, ya que, a nivel de pared intestinal e hígado se encuentra la enzima monoamino oxidasa, que oxida la tiramina a su derivado inofensivo, ácido fenólico, antes que pase a la circulación (23). Sin embargo, en deficiencias de la enzima genéticamente determinadas o si se inhibe con medicamentos de uso psiquiátrico, conocidos como inhibidores de la monoamino oxidasa o IMAO, la tiramina pasa libremente al torrente sanguíneo y causa efectos indeseables, que pueden ser ligeros, moderados o severos, e incluso fatales (1, 21). Los síntomas principales son cefalea occipital severa con hipertensión arterial. La asociación con fotofobia, náuseas y vómitos puede indicar hemorragia intracranéana. El cuadro puede incluir sudoración y palpitaciones, con pulso aumentado o disminuido, y dolor torácico. (1).

Un estudio británico de 21,582 pacientes con IMAO, reveló una frecuencia de 2 por ciento de cefalea, menos del 0.5 por ciento de crisis hipertensivas y 0.001 por ciento de muertes (1). Sin embargo, probablemente una de cada veinte personas puede ser afectada si se presentan las combinaciones propi-

* Centro de Investigación en Tecnología de Alimentos (CITA), Universidad de Costa Rica.

** Laboratorio Clínico, Hospital Nacional Psiquiátrico, San José, Costa Rica.

cias de factores ambientales, dietéticos y susceptibilidad individual (6).

Estos efectos se reconocieron desde 1955 (3) y algunos lo llaman el "síndrome de queso", por ser éste el alimento precipitante con más frecuencia de los mismos. En una serie de 22 casos, el 80 por ciento de los ataques se relacionan con la ingesta de queso (6).

El desarrollo de las crisis hipertensivas depende del contenido de tiramina en los alimentos ingeridos por los pacientes susceptibles (14). Es bien conocido que el queso (sobre todo maduro), el vino tinto, las habas, el extracto de levadura, embutidos, el chocolate, y otros alimentos contienen cantidades tales de tiramina que solos o en combinación, producen hipertensión en estas personas (5,7,8,11,12,14,15,16,17,18,20,26,28,29,30). La concentración varía de muestra a muestra, e incluso en diferentes porciones de una misma ración (14,23).

Las listas de alimentos que producen hipertensión en pacientes con terapéutica de IMAO son semejantes a aquellas que presentan pacientes con jaqueca o migraña dietética y puede existir alguna asociación (10,13).

Un estudio controlado de administración de tiramina oral en estas personas produjo algunas migrañas (1).

La tiramina en alimentos puede ser medida por varios métodos, de los cuales los fluorométricos y los cromatográficos son los de elección. La fluorometría es rápida y muy sensible, pero algunas otras aminas interfieren. La cromatografía en papel es más específica, pero también más laboriosa y, a niveles bajos, es poco precisa. La cromatografía de gases parece ser el método óptimo por su exactitud y sensibilidad (23).

Hay numerosos trabajos elaborados por equipos científicos europeos, norteamericanos y otros, que determinan el contenido de tiramina en alimentos de uso común, con el fin de que aquellos pacientes susceptibles los eviten (2,4,5,7,8,9,11,12,14,16,17,18,20,22,26,28,29,30). No existe ningún artículo semejante a nivel latinoamericano, y mucho menos centroamericano. Esto nos ha motivado a realizar una investigación preliminar en alimentos costarricenses, ya que el desconocimiento del contenido de tiramina en éstos ha sido uno de los factores limi-

tantes en el empleo clínico de los anti-depresivos IMAO en nuestro medio. Pretendemos presentar una lista inicial de alimentos que pueden resultar perjudiciales para estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

Los alimentos analizados fueron escogidos de la Encuesta Nacional Nutricional de 1978 (24), algunos considerados como básicos y populares en la dieta costarricense, o porque su procesamiento hace sospechar que puedan contener abundante tiramina. Estos alimentos fueron: plátano verde, plátano maduro, banano, frijoles negros, natilla, leche agria, chorizo, café, pan, tortillas, queso cheddar de dos diferentes fabricantes, dos tipos de cerveza y vino tinto de mora. Los quesos, cerveza y vino sirvieron además para confirmar la efectividad de los métodos escogidos, ya que probablemente contendrían suficientes cantidades de tiramina, de acuerdo con la literatura (4,6,8,14,17,18,30).

Todos los alimentos fueron comprados sin escogencia alguna en los mercados locales. Las comidas sólidas se dividieron en cuatro partes y de cada cuarto se tomó un trozo al azar, se homogenizaron en una licuadora, de esa mezcla se pesó la cantidad deseada. Los semisólidos y líquidos se homogenizaron por agitación, luego se pesó o midió la alicuota necesaria.

De acuerdo a los recursos disponibles al inicio de este estudio, se escogió una combinación de técnicas para la extracción, identificación y cuantificación de la tiramina. Para la extracción de la tiramina, se emplearon dos técnicas: el método de Lovengburg y Engelman (25) para alimentos sólidos y semisólidos y el de Rivas *et al* (22) para alimentos líquidos. Se probaron también los métodos de Sen (23) y el de Oates modificado (25), que, por diversas razones, no fueron considerados como los más convenientes (19).

Con el fin de aumentar la sensibilidad del método de Rivas y después de probar las diferentes variables, se le hicieron las siguientes modificaciones: Se utilizó 20 ml de muestra, una proporción de arena: sulfato de sodio anhidro de 40:20 y 120 ml de acetato de etilo. Se trabajó a un pH de 10.5 y la temperatura y presión del evaporador rotatorio fueron de 45°C y 25 mm Hg con

bomba de agua. Alicuotas de 5 ml fueron evaporadas y luego extraídas con HCl 0.2N. El extracto ácido así preparado se cuantificó fluorométricamente de acuerdo a Rivas (22).

La tiramina en los extractos se identificó mediante cromatografía en capa fina unidimensional y de dos corridas, en cinco diferentes solventes. Se utilizó gel de sílica HF 254, en proporción gel de sílica: agua de 1:2, con un espesor de 0.5 mm sobre láminas de vidrio 20 x 20 cm y secados a 90-110°C por dos horas. Se aplicó 5-50 µl de muestras y patrón de tiramina al 0.1 por ciento (Sigma Co.) a 2 cm del borde inferior.

Después de determinar los Rf y las características de separación de la tiramina, se seleccionó el sistema de solventes cloroformo:metanol:amoníaco (12:7:1) que fue el que mejor separó la tiramina de otras sustancias que también se extraen por estos métodos como la triptamina y la histamina (22,30). Como revelador se usó el α nitroso-β-naftol 0.1 por ciento en etanol y seguidamente con una solución de HNO₃ 3N con 0.05 por ciento de NaNO₂ y se colocó a 100°C por 15 minutos para su revelado final. El α nitroso-β-naftol mostró ser más sensible que la ninhidrina como revelador, ya que no detecta otras aminas interferentes como la histamina y la triptamina (19).

Para definir el umbral mínimo de detección se prepararon soluciones de tiramina al 0.1; 0.01; 0.001; 0.0001 por ciento y se corrieron exactamente igual a lo descrito en el párrafo anterior.

Aquellos extractos positivos por tiramina se cuantificaron por fluorometría, en un fluorómetro marca Turner modelo III, mediante el método Rivas *et al* (22).

Para observar el funcionamiento de los métodos de extracción, se agregaron cantidades conocidas de tiramina a porciones de las muestras iniciales, calculándose el porcentaje de recuperación mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ recuperación} = \frac{a - b}{c} \times 100$$

en donde

a = determinación de la tiramina presente en el alimento, más la tiramina agregada (µg/g alimento).

b = determinación de la tiramina presente

en el alimento sin tiramina agregada (µg/g alimento).

c = tiramina agregada (µg/g alimento).

RESULTADOS

El método de Rivas probó ser satisfactorio para las muestras líquidas. Los resultados se consignan en el cuadro -I. Para los alimentos sólidos y semisólidos, no se obtuvieron porcentajes de recuperación óptimos, pero por lo consistente y reproducible de los resultados, se pudo estimar la cantidad de tiramina presente en 100 g del alimento (cuadro 2). En el caso del queso, se encontraron, tal y como se esperaba, altos contenidos de tiramina, pero nos fue imposible, por los métodos disponibles, estimar exactamente su contenido. Sin embargo, en los cromatogramas se comprobó que la amina presente en grandes cantidades era de tiramina. La presencia de interferentes no identificados y de porcentajes de recuperación inexplicables impidieron poder dar aquí las cantidades exactas o estimadas de tiramina en las muestras de queso analizadas.

DISCUSION

Sólo si las cantidades de tiramina ingerida son exageradas, y se bloquea la enzima MAO, o si los mecanismos catabólicos se alteran (deficiencia enzimática o terapéutica con IMAO), la dieta condicionará las crisis hipertensivas en pacientes susceptibles.

Se ha indicado que, en individuos sanos, 20-80 mg de tiramina inyectada intravenosamente causa una elevación marcada en la presión sanguínea. En pacientes con IMAO, cantidades tan pequeñas como 6 mg oralmente pueden producir el mismo efecto (12,21). Las dosis letal en estas personas susceptibles, es de 25 mg de tiramina por vía oral (23).

En ratas, se ha comprobado que, en ausencia de IMAO es necesario administrar de 4 a 16 veces la cantidad de tiramina para producir la respuesta presiva, lo que supone sea debido a un bloqueo de la enzima por exceso de sustrato (27). Esto puede hacerse extensivo a la ingesta de productos alimenticios con excesiva cantidad de tiramina.

En la literatura hay informes de accidentes serios y fatales causados por la ingesta de

alimentos con alto contenido de tiramina (1,4,6). Para los pacientes susceptibles, es de vital importancia conocer cuáles alimentos son potencialmente peligrosos. La aparición o no de los síntomas y lo diverso de la intensidad de sus manifestaciones pueden deberse a la variabilidad en el contenido de tiramina en las diferentes porciones de los alimentos, y a la susceptibilidad individual. Si suficiente tiramina llega al intestino, se absorberá si ha transcurrido suficiente tiempo para que el IMAO destruya la monoamino oxidasa, pero no más de 18 horas, tiempo en el que se habrá sintetizado nueva enzima (6).

Las diferencias que se encuentran entre los alimentos costarricenses y aquellos originados en otros países, probablemente se debe a los mayores tiempos de maduración, fermentación y añejamiento que sufren los mismos, generalmente para realzar su calidad y sabor. A esto se deben los valores mucho más elevados en el contenido de algunos quesos y vinos europeos (4,8,12,14,17, 18,30).

Los factores que gobiernan la formación de amina incluyen la disponibilidad de amino ácidos libres, la presencia de microorganismos descarboxilantes y las condiciones ambientales favorables (temperatura, pH, tiempo). Algunos de los géneros de bacterias productoras de la enzima tirosina-descarboxilasa son *Clostridium*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus*, *Micrococcus* y sobre todo el *Streptococcus faecalis*. El *S. faecalis* es frecuentemente utilizado como inóculo inicial en la fabricación de quesos (21).

Es evidente que en alimentos con alto contenido proteico y manejo poco higiénico se darán las condiciones favorables para la producción de cantidades importantes de tiramina en embutidos, bebidas fermentadas y otros. Se ha señalado que la cuantificación de tiramina puede utilizarse como índice en el control de calidad e higiene en el manejo de alimentos (2).

Este trabajo preliminar muestra que, sólo o en combinación, el queso, el plátano verde, el chorizo y el café son potencialmente dañinos en porciones normales. La cerveza presentó cantidades mayores de tiramina que las indicadas (23), y podrá causar síntomas tras la ingesta de aproximadamente 8 botellas. El vino de mora contiene poca tiramina, lo que difiere de otros trabajos

semejantes (18). Esto se explica perfectamente por cuanto en Costa Rica los vinos no se añejan lo suficiente para mejorar su sabor o calidad, y no se forman, por lo tanto, cantidades importantes de tiramina.

Consideramos que para la cerveza y el vino, la información es confiable, dados los satisfactorios porcentajes de recuperación.

Los métodos empleados para alimentos sólidos y semisólidos no parecen haber extraído adecuadamente la tiramina, de acuerdo a los porcentajes de recuperación obtenidos (cuadro 2). Pensamos que esto pudo deberse a diferencias en los equipos entre lo descrito y lo utilizado, además de instrucciones poco precisas en varios pasos del método (30). Sin embargo, el propósito de este trabajo, no es cuantificar exactamente los contenidos de tiramina sino ubicar los alimentos como posiblemente dañinos o no. Este propósito se cumplió estimando la cantidad de tiramina probable. De acuerdo a esta estimación y al nivel mínimo al que se manifiestan los síntomas, el plátano verde y el chorizo sobrepasan el límite con el que se observa la hipertensión (21). Debe recalcar que esto puede suceder con sólo ingerir 100 g de esos alimentos, lo que representa la cuarta parte de un plátano o un cuarto de libra de chorizo al día. En el caso del café, el nivel de tiramina es menor, pero se encuentra cerca del límite y por esto no debe usarse más de 6 cucharadas grandes en 300 ml de agua para su preparación.

En el cuadro 2 se anotan los valores encontrados en otros alimentos, que no representan ningún peligro, a menos que se ingieran en cantidades exageradas.

En cuanto al queso Cheddar, los resultados no fueron satisfactorios, debido a que se obtuvieron porcentajes de recuperación inexplicables.

Eliminamos la posibilidad de interferencia por parte de otros aminas, como triptamina e histamina, que también se encuentran en este tipo de queso (30), por cuanto no reaccionan con el α -nitroso- β -naftol (25) y, al igual que con el plátano verde, el chorizo, y el café, podemos afirmar que el queso Cheddar es un alimento de alto riesgo para los pacientes en cuestión, ya que es indudable que tiene un alto contenido de tiramina.

Como conclusión, recomendamos eliminar de la dieta de las personas susceptibles el

queso Cheddar, el plátano verde, el chorizo y el café. Los otros alimentos señalados en el cuadro 2, deben ingerirse en cantidades moderadas, procurando siempre que la dieta sea bien balanceada en tiramina.

Es importante conocer también que el etanol potencializa los efectos, ya que también inhibe la monoaminooxidasa (22).

Deben continuarse los estudios del contenido de tiramina en alimentos costarricenses, pero afinando las técnicas y utilizando la

cromatografía de gases para eliminar los resultados aberrantes.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Fernando Carazo Fernández por la idea inicial, su valiosa asesoría en el transcurso del trabajo, y la revisión del manuscrito; y a la compañía Smith, Kline y French de Costa Rica, por la ayuda en la compra de algunos de los materiales empleados.

Cuadro 1
CANTIDAD DE TIRAMINA
EN BEBIDAS ALCOHOLICAS COSTARRICENSES

Alimento*	Contenido promedio natural µg tiramina/ml muestra	% recuperación en muestras con tiramina agregada
Cerveza Imperial	5.90	84.0
Cerveza Tropical	5.15	83.0
Vino de Moras	0.40	73.4

* Se analizaron tres muestras de cada líquido sin tiramina agregada y dos con tiramina agregada.

Cuadro 2
CANTIDAD DE TIRAMINA ESTIMADA
EN DIFERENTES ALIMENTOS
COSTARRICENSES

Alimento	mg Tiramina/ 100 g muestra	
	Obtenida	Estimada*
Plátano verde	2.560	11.33
Chorizo	1.500	6.64
Café	1.090	4.82
Natilla	0.350	1.55
Leche agria	0.200	0.88
Frijoles negros	0.060	0.27
Guineo	0.051	0.23
Tortilla casera	0.034	0.15
Pan Bollito	0.021	0.09
Plátano maduro	0.015	0.07

* Tomando el promedio de los porcentajes de recuperación, que fue de $22.6 \pm 1.9\%$.

BIBLIOGRAFIA

1. Anon. Hypertensive Reactions to Monoamine Oxidase Inhibitors. *Brit Med J.* 1: 578, 1964.
2. Anon. MAO inhibition and toxicity of certain foods. *Nutrition Reviews* 23 (11): 326, 1965.
3. Blackwell B. Tranylcypromine. *Lancet* 1: 167, 1963.
4. Blackwell B., Mabbitt L.A. Tyramine in cheese related to hypertensive crisis after Monoamine oxidase inhibition. *Lancet* 1: 938, 1965.
5. Blackwell B., Mabbitt L.A., Marley E. Histamine and Tyramine Content of Yeast Products. *J. Food Sci.* 34: 47, 1960.
6. Blackwell B., Marley E. Monoamine Oxidase Inhibition and Intolerance to Foodstuffs. *Bibl "Nutritio et Dieta"* 11: 96, 1969.
7. Coffin D.E. Tyramine Content of Raspberries and Other Fruit. *J. of AOAC* 53 (5): 1071, 1970.
8. Colonna P., Adda J. Dosage de la tyramine, histamine et tryptamine dans quelques fromages francais. *Le Lait* 553: 143, 1976.

9. Eitenmiller R.R., Kochler P.E., Reagan J.O. Tyramine in Fermented Sausages: Factors Affecting Formation of Tyramine and Tyrosine Decarboxylase. *J. Food Sci* 43: 689, 1978.
10. Hanington E. Preliminary report on tyramine headache. *Br. Med. J.* 2: 550, 1967.
11. Hodge J. V., Nye E.R., Emerson G.W. Monoamine Oxidase Inhibitors, Broad Beans and Hypertension. *Lancet* 1: 1108, 1964.
12. Horwitz D., Lovenberg W., Engelman K., Sjoerdsma A. Monoamine Oxidase Inhibitors, Tyramine and cheese. *JAMA* 188 (13): 1108, 1964.
13. Ingles D.L., Tindale C.R., Gallimore D. Recovery of biogenic amines in chocolate. *Chem and Industry* 17 June: 432, 1978.
14. Kaplan E.R., Sapeika N. Moodie IM. Determination of the Tyramine content of South African cheeses by Gas-Liquid Chromatography. *Analyst* 99: 565, 1974.
15. Karger B. Histoire avec la Tyramine Nutritio et Dieta. 11: 96, 1969.
16. Kenyhercz T.M., Kissinger P.T. Tyramine from *Theobroma cacao*. *Phytochemistry* 16: 1602, 1977.
17. Koehler P.E., Eitenmiller R.R. High Pressure Liquid Chromatographic Analysis of Tyramine, in sausage, cheese and chocolate *J. Food Sci* 43: 1245, 1978.
18. Langwinski R. Complicaciones durante el tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa, como resultado del contenido dietético (polaco). *Psychiatria polska* 1 (3): 337, 1967.
19. Masís R. Análisis de tiramina en la dieta popular costarricense. Tesis para optar al título de Licenciatura en Tecnología de Alimentos, Universidad de Costa Rica, noviembre de 1980.
20. Rice S., Eitenmiller R.R., Kochler P.E. Histamine and Tyramine content of meat Products. *J. Milk Food Technol* 38 (4): 256, 1975.
21. Rice S.L., Eitenmiller R.R., Kochler R.E. Biologically Active Amines in Foods, A Review *J. Milk Food Technol* 39 (5): 353, 1976.
22. Rivas G., García Moreno C., Gómez Lerro A., Maríné Font A. Spectrophotometric identification and thin layer chromatography identification of tyramine *J. Assoc Off. Anal Chem.* 62 (20): 272, 1979.
23. Sen N.P. Analysis and Significance of Tyramine in Foods. *J. Food Sci.* 34, 1969.
24. Sistema de Información en Nutrición (SIN). Encuesta Nacional de Nutrición de 1978; aspectos socio-económicos de la nutrición. SIN, San José, 1980.
25. Spector S., Melmon K., Lovenberg W., Sjoerdsma A. The Presence and Distribution of Tyramine in Mammalian Tissues *J. Pharmacol Exp. Ther* 140: 229, 1963.
26. Tarján V., Janossy G. The role of Biogenic Amines in Foods. *Die Nahrung* 22 (3): 285, 1978.
27. Tedeschi D.H., Fellows E.J. Monoamine Oxidase Inhibitors. Augmentation of Pressor Effects of Peroral Tyramine. *Science* 144: 1225, 1964.
28. Udenfriend S., Lovenberg W., Sjoerdsma A. Physiologically Active Amines in Common Fruits and Vegetables. *Arch Biochem Biophys* 85: 487, 1959.
29. Vandekerckhove P. Amines in Dry Fermented Sausage *J. Food Sci* 42: 283, 1977.
30. Voigt M.N., Eitenmiller R.R., Koehler P.E., Handy M.K. Tyramine, Histamine and Tryptamine content of cheese *J. Milk Food Technol* 37 (7): 377, 1974.