

**"*Trogia venenata* y Síndrome de Muerte Súbita de Yunnan"
(China)**



Fotos de *Trogia venenata* (STONE, R. 2010, SHI, G.Q. et al. 2012, ZHOU, Z.Y. et al. 2012).

Introducción:

Desde finales de los años 70, en la provincia de Yunnan, en el suroeste de China, se han producido alrededor de 400 muertes súbitas (MS). La gran mayoría de estas muertes ocurrieron en aldeas remotas, abarcando una veintena de condados de la provincia. Las aldeas donde se producían la MS se encontraban en el centro y en el noroeste de la provincia, en un rango de altitud entre 1800 y 2400 metros. Afectaba a personas aparentemente sanas y más del 90% de las mismas, se produjeron durante la temporada de lluvias, entre junio y septiembre, generando una gran preocupación entre las autoridades sanitarias y el público en general.



Figura 1: Mapa de china

La superficie de Yunnan es de 394.000 kilómetros cuadrados, lo que representa el 4,1% de la China. Esta provincia es la octava provincia más grandes de China en términos de área. En comparación, esta zona es un poco más pequeña que la de España (505.600

kilómetros cuadrados). En 2011, Yunnan tenía una población de más de 46 millones de personas. Yunnan es la provincia de China que tiene el mayor número de grupos étnicos. Hay 25 minorías étnicas. La mayoría de estos grupos étnicos hablan su propio idioma y tienen su propia religión. Algunos viven en comunidades aisladas o con otros grupos étnicos. La población se agrupa en ciudades, pueblos o en lugares alejados, en las montañas.



Figura 2: Mapa de la provincia de Yunnan (MANENTI, 2013).

El relieve de esta región es muy singular. El norte es montañoso, con una altitud media de 2000 a 4000 m. En el sur, hay numerosas mesetas cuya altitud se encuentra entre 500 y 1000 m. Yunnan se conoce por tener una gran diversidad micológica. Gracias a su clima y geología, durante la temporada de lluvias, de junio a septiembre, crecen un gran número de hongos silvestres. (MANENTI, 2013).

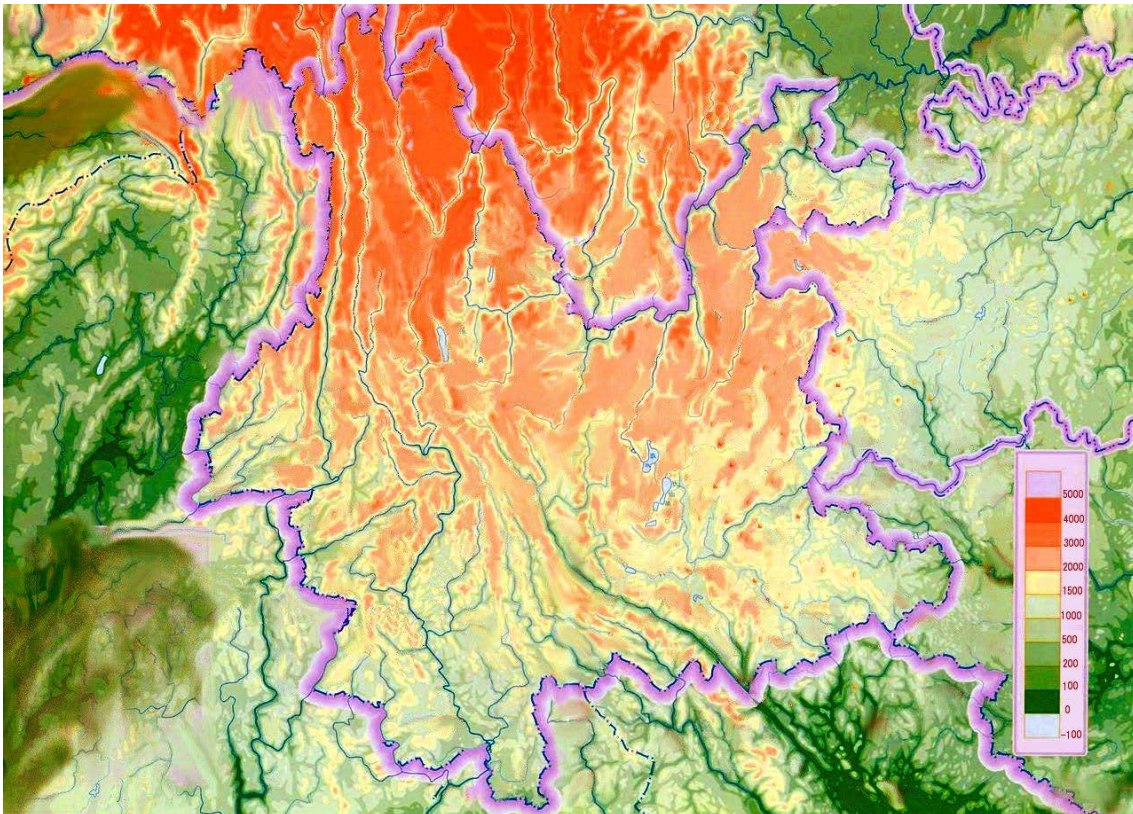


Figura 3: Relieve geográfico de la provincia de Yunnan. Escala en metros.
(MANENTI, 2013).

La muerte sorprendió a estas personas en su vida cotidiana, produciéndose en cualquier momento del día. A pesar de disfrutar de buen estado de salud, fallecieron súbitamente. Numerosos casos de MS se produjeron en el mismo lugar geográfico y en un intervalo de tiempo más bien corto (horas o días). Cuando se inició la investigación, los equipos médicos encontraron numerosos obstáculos. Muchos aldeanos no hablaban chino oficial (mandarín) y sólo eran capaces de comunicarse en su propio dialecto. Las aldeas estaban repartidas en zonas remotas. Los entierros rápidos hicieron difícil la realización de autopsias. Las lluvias torrenciales y los deslizamientos de tierra obstaculizaron los viajes.

Investigaciones iniciales de las autoridades locales:

Algún tiempo después de la aparición de las muertes súbitas, las autoridades locales de la provincia de Yunnan, empezaron a tomar conciencia del problema. A partir de 1975, fecha en la que se reportaron los primeros casos, el número de muertes sólo hizo que aumentar. Se reclutaron expertos en diversos campos para formar equipos de investigación. En 2002, un equipo dirigido por Huang Wen-li, subdirector del "Yunnan

Institute of Endemic Diseases Control and Prevention" de Dalí, decidió hacer una lista con todos los factores potenciales de riesgo en la región, que pudieran estar relacionados con el "Síndrome de Muerte Súbita de Yunnan". (STONE, 2012).

También se revisaron de forma retrospectiva todos los casos de MS desde 1975 a 2004. El objetivo de este estudio fue analizar y recoger la máxima información posible sobre los fallecimientos e intentar definir las características de este síndrome (YANG et al., 2008). Esta encuesta a gran escala se llevó a cabo en 23 condados donde se analizaron todas las MS. Otros diez condados de la provincia, no afectados por este síndrome, también participaron en este análisis para formar un grupo control. En un período de 30 años se registraron 356 casos. Una vez analizados, 299 de estos casos fueron definidos como pertenecientes al "Síndrome de Muerte Súbita de Yunnan". A partir de los resultados de la encuesta, se pudo definir ciertas características sobre los fallecimientos.

- El impacto de las muertes parecía estar influido por un factor estacional.
- Los casos de MS parecían depender de la altitud. En este estudio, se identificaron en su mayoría en pueblos con una altitud entre 2.100 y 2.300 metros.
- Se observó que los fallecimientos se producían en grupos o clústers (clúster es una agrupación de casos en un área dada, en un período determinado). De hecho, algunos territorios parecían más afectados por este síndrome, porque en un tiempo muy corto, se identificaron un gran número de muertes en comparación con otros lugares vecinos.
- El fenómeno del agrupamiento de las muertes se producía dentro de la misma localidad e incluso dentro de la misma familia.
- Los casos de "MS de Yunan" se producían con mayor frecuencia en personas jóvenes y en aparente buen estado de salud.

Investigación nacional

A pesar de estos resultados, a finales de 2004, las conclusiones del estudio eran bastante decepcionantes. Después de años de investigación, las suposiciones hechas por los investigadores nunca pudieron ser confirmadas. Las personas que trabajaban en este síndrome parecían estar completamente desbordadas. Lo más grave de todo, era que la lista de muertes no cesaba de aumentar. En ese momento, las autoridades de la provincia de Yunnan decidieron pedir ayuda a Pekín. (MANENTI, 2013). Este asunto

inicialmente regional se convirtió rápidamente en un asunto nacional. Para el gobierno, se convirtió en una cuestión política muy importante.

En la primavera de 2005, el gobierno chino decidió confiar este problema a los expertos del "China Field Epidemiology Training Program" (CFETP), una unidad de élite de investigadores médicos del "Chinese Centers for Disease Control and Prevention" (Centro de control y prevención de enfermedades). Esta unidad fue creada en 2001 y tiene su sede en Pekín. Su objetivo principal es la vigilancia de las enfermedades en China, los estudios epidemiológicos de campo y la capacidad de respuesta para atender a una amplia gama de problemas de salud pública.

En 2006, estos expertos de la CFETP intensificaron el sistema de monitorización existente, para identificar las nuevas víctimas de MS. Este refuerzo se implantó en 22 comarcas que habían sufrido casos de MS con anterioridad. (SHI et al., 2012). Para la realización del informe y recogida de datos de cada caso, se entrenó a personal de cada condado. A su vez, estos entrenaron al personal de los hospitales comarcales y a los médicos de las aldeas. En cada caso de MS se realizaron entrevistas a los testigos presenciales del fallecimiento, a los miembros de la familia y a los médicos locales. Se recogió información sobre actividades diarias, exposición a setas y a otras sustancias potencialmente tóxicas, como pesticidas, raticidas, productos químicos, drogas, plantas silvestres, harina de maíz fermentado, grano mohoso o en mal estado o práctica de medicina tradicional. También se registraron los síntomas y signos de la enfermedad. Ya en el primer año, fue posible reducir la lista de posibilidades: la mayoría de las víctimas bebían agua corriente, tenían estrés emocional y comían setas. No se encontraron otros posibles tóxicos. Los investigadores se centraron en las setas, ya que las muertes estaban estrechamente relacionadas con la temporada de su recolección. Más del 90 por ciento de las muertes ocurrieron en julio o agosto, la época de las lluvias y de la recolección de setas.

A partir de estas primeras conclusiones, al inicio de 2006, los investigadores visitaron todos los pueblos con casos previos de MS, con la advertencia de que no consumieran setas desconocidas. La provincia de Yunnan es famosa por su gran variedad de setas silvestres, muchas de las cuales se exportan a precios elevados. Familias enteras salen a recolectarlas durante los meses de verano.

Primeros descubrimientos

En julio de 2006, cuando se habían registrado los primeros casos de MS, los expertos de la CFETP encontraron que dos personas que habían fallecido, habían comido la misma seta. Un hongo llamado por la población local "pequeño hongo blanco". En un caso, la seta había sido encontrada en la casa donde se había producido una MS. En el segundo caso, los miembros de la familia del fallecido admitieron que habían comido esta seta. Ambos eventos tuvieron lugar en diferentes pueblos y apartados uno del otro. (SHI et al., 2012). En 2007, hubo dos nuevos casos de MS. Los investigadores mostraron imágenes del "pequeño hongo blanco" a los familiares y vecinos de los fallecidos y pudieron confirmar que estos habían comido esta seta.

Entre 2006 y 2009, en los meses de junio a septiembre, el sistema de vigilancia identificó 33 casos de MS. Se presentaron agrupados en 7 clústers. La edad media de los casos fue de 39 años (rango: 8-56). De los 7 clústeres se encontró que las víctimas habían estado expuestas al "pequeño hongo blanco" en 6. En 5 hubo testigos (incluidos los miembros de la familia) que informaron que las víctimas habían comido esta seta. En el sexto grupo se encontró en la cocina, una cantidad sustancial de la misma. En el séptimo grupo que apareció en un pueblo donde no se encontró la seta referida, la autopsia de las víctimas, mostró una displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD), (SHI, et al. 2012), una enfermedad cardíaca hereditaria responsable de arritmias cardíacas y de MS.

Esta cifra de fallecimientos representó una disminución del 73% respecto a los casos detectados en la misma área de vigilancia desde 2002 hasta 2005, reducción que se atribuyó a la advertencia de no consumir setas desconocidas. A partir de estos resultados, en mayo de 2008, se amplió la restricción del consumo de setas desconocidas, poniendo un énfasis especial en la descripción del "pequeño hongo blanco". Esta campaña de información pública advirtiendo contra el consumo de los hongos consiguió reducir drásticamente el número de muertes. Sólo algunos casos han sido reportados en los últimos años, y ninguno en el último año.

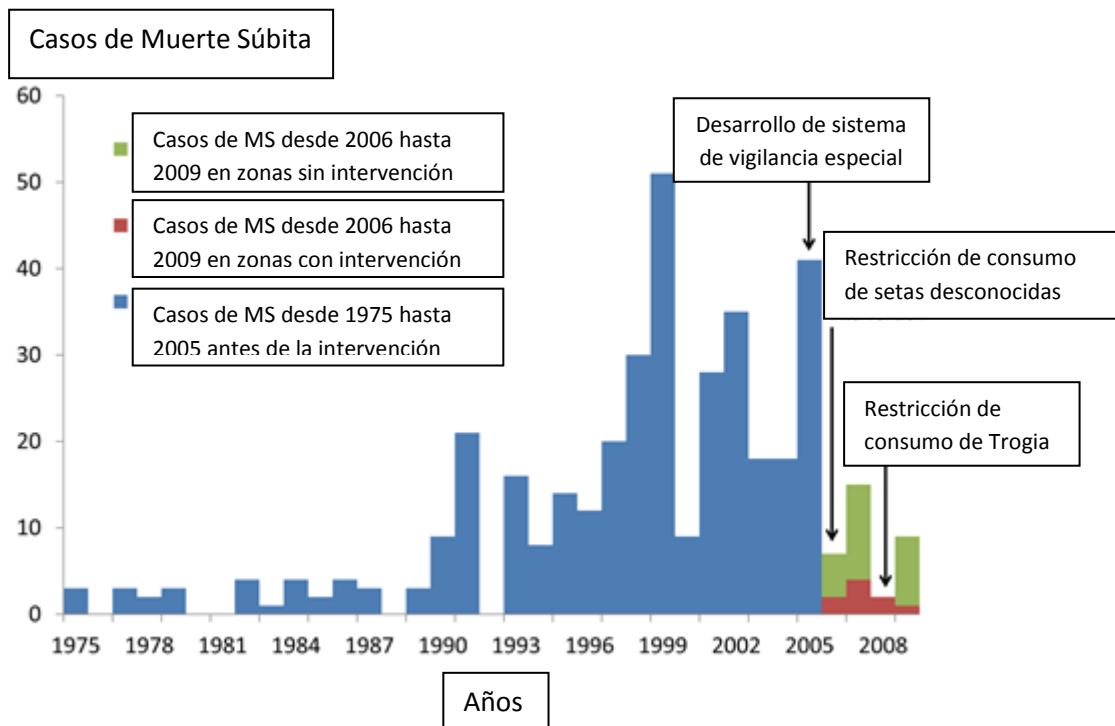


Figura 4: Gráfico del número de muertes súbitas desde 1975 a 2009. Muestra el descenso de fallecimientos después del consejo de evitar el consumo de setas. En 2006 las setas desconocidas y en 2008 la *Trogia* venenata. (SHI et al., 2012).

Identificación del hongo. *Trogia venenata*:

Ante la sospecha de su posible participación en la MS, los expertos decidieron estudiar detenidamente este pequeño hongo blanco. Varios ejemplares fueron recolectados a través de la provincia de Yunnan y remitidos al Instituto de Botánica de Kunming. Esta seta mide de 5-10 cm de ancho y 7 cm de largo. Su color oscila entre rosáceo, a blanco sucio o marrón claro. Es una especie saprofita, que crece en la madera en descomposición, en el suroeste, centro y noroeste de Yunnan, en zonas montañosas subtropicales, entre 1700 y 3000 m de altitud. Se encuentra en bosques mixtos caducifolios. Tiene un aspecto muy frágil y después de ser recogida, rápidamente vira a un color marrón. No se suele vender en los mercados, porque es demasiado pequeña y carece de valor comercial.

Un micólogo experto del Instituto de Botánica de Kunming encontró que no pertenecía a ninguna especie previamente descrita. Análisis filogenéticos, morfológicos y moleculares revelaron que se trataba de una nueva especie del género *Trogia*, estrechamente relacionada con la *Trogia infundibuliformis*. En la actualidad se ha

descrito como *Trogia venenata*. (Número de registro MycoBank MB 561711). (ZHU L.YANG et al., 2012).

Características de la "MS de Yunnan"

Factores espacio-temporales

El estudio realizado entre 2002 y 2004 había mostrado que los casos de "MS de Yunnan" se habían presentado en las zonas montañosas y habían aparecido entre junio y agosto. (HUANG et al., 2007).

La investigación iniciada en 2005 por los expertos de Pekín, en un análisis retrospectivo, que englobaba el período de 1975 a 2008, consiguieron identificar un total de 374 casos de MS. (LU et al., 2010). Se contabilizaron 97 pueblos en los que se había producido al menos un caso de MS. Principalmente, estaban situados en zonas montañosas en la zona central y noroeste de la región, en una superficie aproximada de 60.000 kilómetros cuadrados y en un rango de altitud bastante preciso entre 1800 y 2400 metros . El 97% de las muertes se produjeron de junio a septiembre, período de la temporada de las lluvias.

Agrupación espacio-temporal de las muertes

El estudio realizado en el periodo de 1975-2008 mostró que los fallecimientos se producían en forma de pequeños grupos, en un mismo lugar y en un intervalo de tiempo muy corto (de varias horas a varios días). Estas agrupaciones, de hecho, ya habían sido detectadas por los equipos de investigación locales (LU et al., 2010).

Perfil de las personas afectadas

A lo largo de estos 30 años, gentes de todas las edades fueron víctimas de MS. Este síndrome afectó tanto a niños, como adultos y personas de edad avanzada. (STONE, 2010). Así mismo se presentó en todos los grupos étnicos. (SHI et al., 2012).

La estimación de la cantidad de *T. venenata*, ingerida por dos víctimas de MS, en varias ocasiones a lo largo de 1 semana, fue en total de 400 g y 1.500 g. Entre todos los casos de MS, el tiempo medio desde el último consumo de *T. venenata* hasta la muerte, fue de 4 días (rango de 16 horas a 15 días). (SHI, et al. 2012)

En un estudio retrospectivo en el que se identificaron 116 casos de MS, la tasa de incidencia anual de muertes osciló de 0,2 hasta 8,9 por cada 1.000 habitantes, con una mediana de 0,8 por 1.000 habitantes. Esta tasa de incidencia fue significativamente mayor en los jóvenes (el grupo de edad de 10 a 39 años, presentó una tasa de incidencia de 1,6 por 1.000 habitantes). Y era más frecuente en mujeres que en hombres. (SHI et al., 2006)

Características médicas de la " MS de Yunnan"

Signos clínicos:

En algunos casos de MS, de unos días a unas pocas horas antes de la muerte, pudo constatar la presencia de diversos síntomas, tales como palpitaciones, mareos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y otros de difícil clasificación, que no interfirieron con sus actividades diarias habituales. (ZHANG et al., 2008). En los casos investigados por Shi (2006), en el 68% no se documentó ningún síntoma en las 3 semanas previas a la manifestación de la enfermedad. En los dos últimos días que precedieron al fallecimiento, el 63% de los individuos presentaron síntomas cardíacos, como mareos, debilidad y palpitaciones. En otros casos, antes de la muerte, no se detectó ningún signo de advertencia.

Ante la inconstancia de los síntomas prodrómicos, fue imposible definir unas características clínicas que permitieran caracterizar este síndrome. La única certeza fue el momento de su aparición: principalmente durante el día, durante las actividades diurnas y raramente durante el sueño. Solo una persona falleció mientras dormía. Por otra parte, no se encontró ningún factor infeccioso o hereditario (SHI et al., 2012)

Estudio electrocardiográfico:

Feng estudió las características electrocardiográficas de los habitantes de tres poblaciones (Dayao, Ningland y Heqing), que vivían en un área con alta incidencia de MS. Se analizaron los electrocardiogramas de 338 individuos, residentes en las tres aldeas y los de una aldea (Dali) sin antecedentes de MS, como grupo control. La incidencia de arritmias cardíacas fue similar en todos los grupos.

Los residentes de las tres zonas con alta incidencia de MS, presentaron un intervalo QTc significativamente más prolongado que el grupo control ($p < 0,05$).

Grupo de estudio:

Ningland 428.92 ± 25.71 msg

Heqing 440.67 ± 28.03 msg

Dayao 417.7 ± 24.00 msg

Grupo control:

Dali 386.8 ± 27.22 msg

La incidencia de onda U fue más elevada, de una forma significativa en Heqing que en el grupo control ($p < 0.05$).

Estos cambios electrocardiográficos en la población de riesgo estudiada, sugieren que estos individuos presentan una repolarización cardíaca alterada. (FENG et al., 2007)

Estudio anatomopatológico:

La autopsia pudo realizarse en 29 casos de MS aparecidos entre 1991 y 2006. (WANG et al., 2007). Había 16 varones y 13 mujeres, con una edad media de 32 años (8-69). Representaron el 10% de todas las MS aparecidas en ese período de tiempo.

En base a los hallazgos patológicos, los resultados se clasificaron en 7 grupos.

Grupo 1: 11 casos (38%). Miocarditis linfocitaria focal.

Grupo 2: 3 casos (10%). Miocarditis focal con neutrófilos.

Grupo 3: 4 casos (14%). Displasia arritmogénica del VD.

Grupo 4: 2 casos (7%). Enfermedad isquémica, con focos de necrosis miocárdica.

Grupo 5: 2 casos (7%). Hipertrofia del ventrículo izquierdo con obstrucción muscular del tracto de salida.

Grupo 6: 2 casos (7%). Bronquitis crónica y enfisema pulmonar.

Grupo 7: 5 casos (17%). Sin hallazgos patológicos significativos.

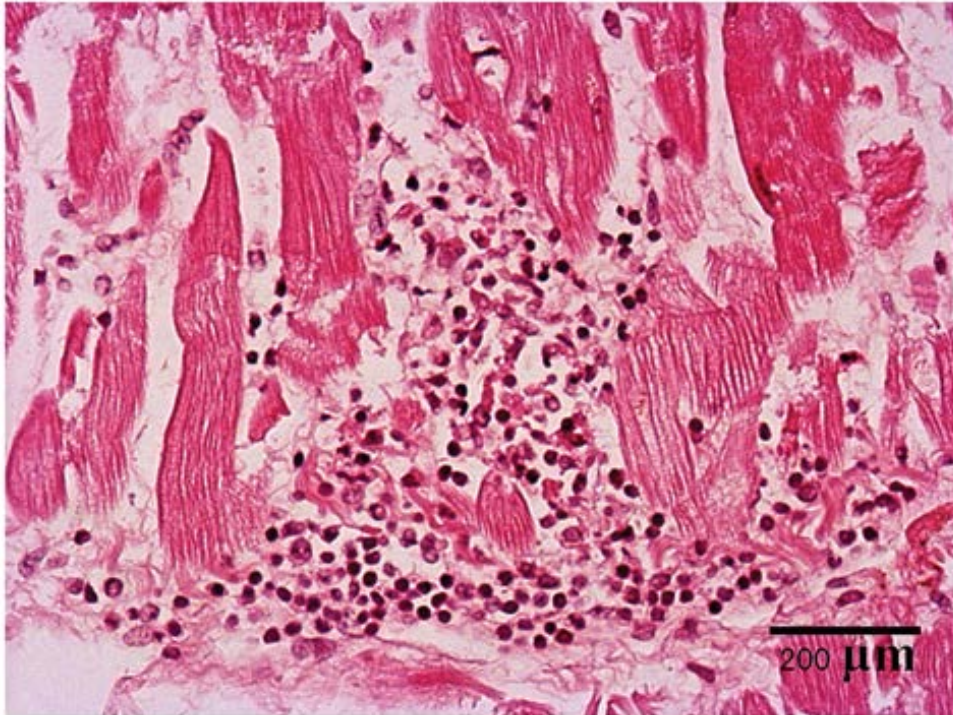


Figura 6: Infiltrados linfocitarios en el músculo cardíaco. (SHI et al., 2012).

No se encontró ningún caso con la enfermedad de Keshan (miocardiopatía dilatada).
(Ver infra, en apartado de hipótesis).

Los autores concluyen que los hallazgos patológicos son diversos y por tanto, podría haber más de un factor etiológico. Los hallazgos del grupo 3 y 5, corresponden a enfermedades cardíacas hereditarias, que pueden ser responsables de MS.

Sustancias tóxicas:

Zhou (2012) aisló tres compuestos tóxicos de los cuerpos fructíferos de la *T. venenata*. Describió dos aminoácidos inusuales y tóxicos, el ácido 2R-amino-4S-hidroxi-5-hexinoico y el ácido 2R-amino-5-hexinoico. Además también describió una toxina conocida como ácido γ -guanidinobutírico. Cuando se administraron los aminoácidos a ratones de laboratorio, se observó que causaron su muerte, con una DL₅₀ de 71 y 84 mg/kg, respectivamente. La toxicidad del ácido γ -guanidinobutírico no fue evaluada en los ratones. El contenido total de los aminoácidos en los cuerpos fructíferos fue de 2000 mg por cada 1000 g de cuerpo fructífero seco. Si se aplicara la DL₅₀ en el ser humano (60 kg), correspondería a la ingestión de aproximadamente 400 g de *T. venenata* seca.

Zhou obtuvo una muestra de sangre post mortem de un hombre de 27 años de edad, en el Condado de Xiangyun, provincia de Yunnan, que había fallecido repentinamente y detectó que contenía ácido 2R-amino-4S-hidroxi-5-hexinoico. Este hallazgo sirvió como evidencia directa de que el hombre había comido el hongo antes de morir.

Experimentación animal:

En 2012, Shi publicó un trabajo experimental realizado con ratones alimentados con *Trogia venenata*. Preparó un extracto de las setas frescas *T. venenata* y *Laccaria vinaceoavellanea* (seta comestible) ambas recogidas en los alrededores de un pueblo en el que se habían producido MS. Repartió aleatoriamente los ratones en distintos grupos de tratamiento y mediante una sonda nasogástrica, administró extractos en dosis que iban de 500 a 3500 mg/kg.

Toxicidad aguda:

En un grupo estudió la toxicidad aguda: Diez ratones alimentados con 3500 mg/kg de *T. venenata*, murieron en un periodo de cinco horas, mientras que todos los ratones control (*L. vinaceoavellanea*) sobrevivieron al periodo de observación de siete días.

Dosis mortal:

En otro grupo determinó la dosis mortal: Todos los ratones expuestos a una dosis única de *T. venenata*, que iba de 1500 hasta 3000 mg/kg, fallecieron, mientras que los cuatro

ratones expuestos a una dosis 500 mg/kg sobrevivieron. El rango de dosis fatal mínima en los ratones es equivalente a un consumo humano de 140-430 g de *T. venenata* fresca. Estos datos son compatibles con la información que disponemos del consumo que habían realizado las víctimas. Se estima que habían consumido un total de 400 g de *T. venenata*, de 5-9 veces, en el plazo de unos días. La toxicidad también se caracterizó por un umbral relativamente estrecho entre la dosis no-tóxica y la dosis fatal.

Determinaciones analíticas:

En el último grupo realizó estudios analíticos en sangre; dos horas después de una exposición de 2000 mg/kg, de *T. venenata*, los ratones desarrollaron una hipoglucemia profunda (mediana = 0,66 mmol/L). Todas las otras determinaciones fueron normales. No se detectó ninguna alteración hepática ni renal. La hipoglucemia en humanos y animales de experimentación da lugar a un coma, si la glucosa en suero es menor de 2.7 mmol/L y produce muerte cerebral si está por debajo de 1,0 mmol/L. En los seres humanos, la muerte súbita por hipoglicemia se atribuye a arritmias cardíacas. No encontraron ninguna otra anomalía bioquímica que pudiera explicar la muerte de los ratones. En cualquier caso, la hipoglucemia profunda (mediana = 0,66 mmol/L) observada tras la exposición a extracto de *T. venenata* parece suficiente motivo para explicar la muerte de los ratones. (SHI et al., 2012)

Hipótesis valoradas:

A lo largo del proceso de investigación, han surgido diferentes hipótesis que intentaban explicar el proceso. Veamos las más importantes.

La enfermedad de Keshan

La enfermedad de Keshan es una forma endémica de miocardiopatía dilatada. Se observó por primera vez en 1935 en la provincia de Heilongjiang en China. El brote se produjo específicamente en la región de Keshan, de donde procede el nombre de esta enfermedad (WEI et al., 2011). Puede presentarse de forma aguda, subaguda, crónica o latente. El estudio histopatológico del tejido cardíaco muestra necrosis multifocal, con diferentes grados de infiltración celular y calcificación, dependiendo de la etapa de la enfermedad. Clínicamente, puede manifestarse en forma de shock cardiogénico, con

arritmias, y/o con insuficiencia cardíaca. En cualquier etapa de la enfermedad, existe el riesgo de MS. Se ha sugerido que su etiología podría deberse a una deficiencia de ciertos nutrientes, como el selenio (GE et al., 1993) y/o una etiología infecciosa por virus Coxsackie del Grupo B. (REN et al., 2004).

Síndrome de muerte súbita inexplicada nocturna

Este síndrome fue descrito en 1970 en el sudeste de Asia y Filipinas. (MUNGER et al., 1998). Afecta principalmente a varones adultos jóvenes, previamente sanos. El estudio necrópsico no muestra ninguna afectación orgánica. La muerte suele producirse de noche durante el sueño; o durante los períodos de descanso, si la muerte se produce durante el día. El electrocardiograma de los supervivientes muestra una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas. (VATTA et al., 2002). Una alteración genética es la causa más probable de este síndrome. (CHENG et al., 2011).

Hipótesis del bario:

Una de las hipótesis fue que la toxicidad de la *T. venenata* sería debida a su alta concentración de bario, un metal pesado presente en el suelo que es absorbido por las setas. En los veranos de 2009 y 2010, Zhang (2012) recolectó los cuerpos fructíferos de *T. venenata* en cinco aldeas que habían reportado casos de MS y en dos comunidades que no tenía casos de MS conocidos. Sus resultados mostraron que las concentraciones de bario en la *T. venenata* eran bajas. Sus valores oscilaban de 0,5 a 22 µg/g de setas secas. Las concentraciones medias de bario en todas las setas recogidas en los diferentes emplazamientos, variaban de 5,4 a 12,2 µg/g. En base a sus propios datos, para alcanzar la dosis letal, por el consumo de *T. venenata* (dosis letal mínima de 11,4 mg/kg de peso corporal), una persona de 60 kg de peso, tendría que consumir al menos 35 kg de setas secas (equivalente a unos 350 kg de seta fresca). Por lo tanto, este es un evento extremadamente improbable. Estos resultados refutan la hipótesis de que la alta concentración de bario en la *T. venenata* sea la causa de la MS en Yunnan. Sin embargo, dado que se han encontrado altas concentraciones de bario en la sangre, en la orina y en muestras de cabello de algunas víctimas (STONE, 2012), no se puede descartar totalmente que este metal haya contribuido al fallecimiento por MS. En la actualidad, la fuente del bario en estas víctimas permanece indeterminada.

Sospecha de rabdomiolisis:

Las observaciones de los casos de MS de Yunnan, sugerían que la toxina responsable podría afectar al músculo cardíaco. En el 2001, en Francia se había publicado un nuevo tipo de intoxicación por hongos, en la que se producía una rabdomiolisis (daño muscular) y era causada por el *Tricholoma equestre* (BEDRY et al., 2001). Casi simultáneamente, en Japón se publicó otra intoxicación en la que también se producía rabdomiolisis, en esta ocasión originada por la *Russula subnigricans* (LEE et al., 2001).

Por este motivo, se determinó en el suero de los ratones, los niveles de creatina quinasa (CK), un marcador de toxicidad muscular cardíaca y del músculo esquelético. (ZHOU et al., 2012). Los ratones que fueron alimentados con los aminoácidos tóxicos mostraron un incremento de 1.1 a 1.6 en los niveles de CK en suero, comparados con los valores obtenidos en los ratones control que habían sido alimentados con agua. La magnitud de este aumento no se corresponde con el incremento necesario para el diagnóstico de rabdomiolisis. Para este diagnóstico se requiere un incremento cinco veces superior al límite de la normalidad. Tampoco se corresponde con los niveles observados en las intoxicaciones descritas en Francia y en Japón, donde los incrementos fueron muy superiores. (ZHOU et al., 2012)

Otras causas:

Existen otras enfermedades cardíacas hereditarias que también causan muerte súbita, como el síndrome de QT largo, el síndrome de QT corto, la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, la miocardiopatía hipertrófica, el síndrome de Brugada y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica. Sin embargo el patrón habitual de MS de Yunnan parece relacionarse con la exposición a un agente ambiental. (WANG et al., 2007).

Por último, en occidente, la cardiopatía isquémica es una causa frecuente de MS arritmogénica.

Discusión:

En un periodo de 30 años, desde finales de los años 70, se han producido más de 400 muertes súbitas en la provincia de Yunan, China. La mayoría de las muertes se

producían en la época de lluvias, entre julio y septiembre, en zonas montañosas de 1800 a 2400 metros. Aparecían en grupos, dentro de una misma familia o una misma localidad. Afectaba a todas las edades y a todos los grupos étnicos y se producía durante las actividades diurnas.

A pesar de los estudios realizados, no ha sido posible definir un patrón clínico definitivo. Aunque en algunos casos el fallecimiento venía precedido en las horas previas de síntomas cardiológicos (palpitaciones, debilidad, mareos), en otras ocasiones, los síntomas eran inespecíficos o no había ningún síntoma. A nivel anatomopatológico tampoco ha podido determinarse ningún patrón característico. En algunos casos, a nivel cardíaco, se han descrito infiltrados inflamatorios locales; en otros, lesiones anatómicas de carácter hereditario y en un 17% de los casos ningún tipo de lesión. El estudio electrocardiográfico de 338 individuos, de tres poblaciones distintas, mostró un intervalo QTc prolongado y una incidencia de onda U, significativamente más frecuente que en el grupo control, lo cual sugiere que podría tratarse de una población con alta prevalencia de alteraciones de la repolarización y por tanto, más susceptible de padecer MS.

La búsqueda de la etiología de este síndrome y de sus mecanismos de actuación ha sido un auténtico reto para los científicos. En un principio se pensó que podía tratarse de la enfermedad de Keshan. Pero esta enfermedad cursa en forma de miocardiopatía dilatada. Y en los pacientes con MS de Yunan, esta alteración anatómica cardíaca no se ha observado en ningún caso.

También se pensó en el síndrome de muerte súbita inexplicada nocturna. Síndrome que había sido descrito en 1970 en el sudeste de Asia. Sin embargo, su forma de presentación, no se corresponde con el caso que nos ocupa. La gran mayoría de MS de Yunan se produce durante las actividades diurnas. En cuanto a las alteraciones electrocardiográficas, tampoco existe ninguna coincidencia. En la muerte súbita nocturna se ha descrito elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas mientras que en los estudios epidemiológicos realizados en la zona de MS de Yunan, tan sólo se ha observado en algunos casos, alargamiento del intervalo QTc y presencia de onda U.

Entre todas las hipótesis iniciales, pronto destacó la posibilidad de que un hongo fuera el responsable, dado que las muertes se producían en la época de su recolección. Esta

sospecha determinó que en los inicios del 2006 se aconsejara a la población de las zonas afectadas con MS, no consumir setas desconocidas. A partir de esta advertencia, en los tres años siguientes, el sistema de vigilancia detectó una disminución del 73% de MS, respecto a los casos detectados en la misma área de vigilancia desde 2002 hasta 2005.

Casi de forma simultánea, en julio de 2006, los sistemas de vigilancia identificaron por primera vez que dos pacientes que habían fallecido de MS habían consumido una seta conocida a nivel local como pequeño hongo blanco, todavía no conocida a nivel científico. A partir de ese momento, pudo comprobarse que un gran número de los nuevos fallecimientos, también habían consumido el pequeño hongo blanco. Hongo que solo era consumido por la población local, ya que dado su pequeño tamaño y difícil conservación (se deteriora muy rápidamente) tiene muy poco valor comercial.

Ulteriormente, los estudios morfológicos y moleculares revelaron que se trataba de una nueva especie del género *Trogia*, a la que se le ha dado el nombre de *Trogia venenata*. En el 2008, se amplió la restricción del consumo de setas desconocidas, insistiendo de forma especial en evitar el consumo del "pequeño hongo blanco". Desde entonces se ha observado una muy importante reducción del número de fallecimientos por MS.

El documentar que un porcentaje muy alto de las víctimas había consumido *T. venenata* y el éxito de la campaña de evitar su consumo, con la drástica reducción de muertes en los últimos años, ha concedido una gran peso a la hipótesis que responsabiliza a la *T. venenata* de la causa más importante de MS.

Sin embargo, aunque la relación epidemiológica entre *T. venenata* y MS, parece sólida, todavía quedan aspectos por aclarar. ¿Cuál es el mecanismo último que produce la MS? Y ¿Cuál es el tóxico que determina ese mecanismo?

Se ha descubierto que la *Trogia venenata* contiene unos aminoácidos tóxicos (ácido 2R-amino-4S-hydroxy-5-hexinoico y ácido 2R-amino-5-hexinoico) que pueden provocar la muerte a los ratones de laboratorio. Sin embargo, no ha podido demostrarse a través de que mecanismo, se produciría. También se ha cuestionado su importancia, porque las dosis administradas a los ratones son muy elevadas y no tienen extrapolación posible al consumo humano.

Se ha comprobado que la *T. venenata* puede producir una hipoglucemia profunda en los ratones. Y esta hipoglicemia sí podría justificar el fallecimiento de estos animales.

Además sabemos que la hipoglicemia es una fuente de arritmias cardíacas. No obstante, no puede aceptarse que en los humanos, un cuadro de hipoglicemia tan severo solo se manifieste como muerte súbita.

El fenómeno de MS levantó sospechas de que hubiera una afectación cardíaca. Por este motivo intentó relacionarse con la intoxicación por *Tricoloma equestre* y *Russula subnigricans*, descritas en 2001 en Francia y en Taiwan, que cursaban con rbdomiolisis. Sin embargo, los estudios analíticos realizados en los animales de experimentación, han descartado el fenómeno de la rbdomiolisis.

Tras comprobar que en la sangre de algunos fallecidos de MS se habían encontrado concentraciones elevadas de bario, conociendo sus efectos arritmogénicos, se especuló que esta sustancia podría ser la responsable del fallecimiento. Sin embargo, las concentraciones de bario encontradas en la *T. venenata* se encuentran dentro del rango de la normalidad. Aunque persisten las dudas del origen del bario en algunos pacientes, está claro, que los efectos tóxicos de la *T. venenata* no tienen este origen.

Desde un principio, se sospechó que la afectación cardíaca, a través de una arritmia, sería la causa de la MS. Esta es la causa más habitual de la MS. El hecho de que no exista ningún registro electrocardiográfico que lo demuestre, no invalida esta hipótesis. Solo la monitorización continua en ambiente hospitalario, o los portadores de registro electrocardiográfico continuo ambulatorio, son capaces de registrar y documentar la arritmia como causa última de MS. Otra cosa es, determinar la causa de la arritmia. Hay que recordar que la MS siempre tiene una causa multifactorial, desde la cardiopatía isquémica hasta algunas cardiopatías hereditarias. En nuestro caso, los estudios anatomopatológicos de los pacientes fallecidos de MS, han mostrado algunos casos de displasia arritmogénica de ventrículo derecho, miocardiopatía hipertrófica o enfermedad coronaria. Por lo tanto, el hecho de que algunos pacientes hayan fallecido de MS, sin exposición comprobada a la *T. venenata*, tampoco invalida la hipótesis de la responsabilidad de esta seta en la mayoría de los casos. Es evidente, que en Yunan seguirán produciéndose MS, igual que en cualquier otra parte del mundo, aunque no se consuma *T. venenata*.

Puede especularse que la mayor prevalencia de alteraciones de la repolarización de esta población (intervalo QTc prolongado y presencia de onda U), podría determinar que nos

encontremos ante una población más predispuesta a los fenómenos arrítmicos. Ya sea de una forma directa, o bien a través de alguna sustancia presente en la *T. venenata*.

Conclusiones

Con la investigación desarrollada, ha podido demostrarse con gran probabilidad que la causa más importante de la epidemia de MS en la provincia de Yunan, es el consumo de *T. venenata*.

Los sistemas de vigilancia detectaron en un gran número de casos, que los fallecidos por MS habían consumido previamente *T. venenata* y las advertencias realizadas a los aldeanos, acerca de no consumir setas desconocidas en 2006 y *T. venenata* en 2008, condujeron a un descenso de la mortalidad en los años siguientes y a la práctica desaparición de clusters de muerte súbita en 2010 y en 2011.

Sin embargo, aunque el descubrimiento de esta especie como culpable ha constituido un paso muy importante, el mecanismo de acción sigue siendo un enigma. Durante la investigación, se han sugerido varias hipótesis pero sin éxito. No ha podido definirse un patrón clínico ni anatomopatológico característico. También debemos aceptar que los datos sobre la cantidad y el momento de la exposición a *T. venenata* son escasos y muestran una excesiva variabilidad en cantidad y frecuencia de exposición.

Es evidente que se requiere más información sobre los mecanismos de toxicidad de la *T. venenata*

Bibliografía:

BEDRY, R., BAUDRIMONT, I., DEFFIEUX, G., CREPPY, E.E., POMIES, J.P., RAGNAUD, J.M., DUPON, M., NEAU, D., GABINSKI, C., DE WITTE, S., CHAPALAIN, J.C., GODEAU, P. (2001).- *Wild-mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis*. New. Engl. J. Med., 345:798–802.

CHENG J, MAKIELSKI JC, YUAN P, SHI N, ZHOU F, YE B et al. (2011) *Sudden unexplained nocturnal death syndrome in Southern China: an epidemiological survey and SCN5A gene screening*. Am. J. forensic Med. Pathol., 32(4):359-363.

- HUANG WL, LI ZX, YANG L, ZHAO S, MA L, WANG YB et al. (2007). *Investigation and analysis on the incidence of "Yunnan unknown-cause sudden cardiac death" during 2002-2004*. Chin. J. Epidemiol., 28(3):233-236.
- FENG L, REN JM, ZHANG J, YANG YJ, HUANG WL, YANG CF et al. (2007). *Electrocardiogram analysis in high risk population of unexplained sudden death in Yunnan province*. Chin. J. Cardiol., 35(12):1155-1158.
- GE K, YANG G. (1993). *The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China*. Am. J. Clin. Nutr., Suppl 57:259S-263S.
- LEE PT, WU ML, TSAI WJ, GER J, DENG JF, CHUNG HM. (2001). *Rhabdomyolysis: an unusual feature with mushroom poisoning*. Am. J. Kidney Dis., Oct;38(4):E17.
- LU BL, SHI GQ, HUANG WL, WANG JF, SHEN T, YANG L et al. (2010). *Study on spatial-temporal distribution characteristics of Yunnan unexplained sudden death*. Chin. J. Dis. Control Prev.,14(4):305-309.
- MANENTI CÉLINE. (2013). *Trogia venenata, nouvelle espèce de la flore mycologique, est-il responsable des morts subites du Yunnan ?*. Pharmaceutical sciences.. <dumas-00865831>
- MUNGER RG, BOOTON EA. (1998). *Bangungut in Manila: sudden and unexplained death in sleep of adult Filipinos*. Int. J. Epidemiol.,27(4):677-684.
- REN LQ, LI XJ, LI GS, ZHAO ZT, SUN B, SUN F. (2004). *Coxsackievirus B3 infection and its mutation in Keshan disease*. World J of Gastroenterol., 10(22):3299-3302.
- SHI GQ., ZHANG, J., HUANG, WL., YANG, T., YE, SD., et al. (2006). *Retrospective study on 116 unexpected sudden cardiac deaths in Yunnan, China*. Chin J. Epidemiol., 27(2): 96–101.

SHI, G.Q., HUANG, W.L., ZHANG, J., ZHAO, H., SHEN, T., FONTAINE, R.E., YANG, L., ZHAO, S., LU, B.L., WANG, Y.B., MA, L., LI, Z.X., GAO, Y., YANG, Z.L., ZENG, G. (2012). *Clusters of sudden unexplained death associated with the mushroom, Trogia venenata, in rural Yunnan Province, China*. PLoS One. 7(5):e35894. doi:0.1371/journal.pone.0035894.

SHI, G., HE, J., SHEN, T., FONTAINE, R.E., YANG, L., ZHOU, Z., GAO, H., XU, Y., QIN, C., YANG, Z., LIU, J., HUANG, W., ZENG, G. (2012). *Hypoglycemia and death in mice following experimental exposure to an extract of Trogia venenata mushrooms*. PLoS One. 7(6):e38712. doi: 10.1371/journal.pone.0038712.

STONE, R. (2010). *Will a midsummer's nightmare return?*. Science 329:132–134.

VATTA M, DUMAINE R, VARGHESE G, RICHARD TA, SHIMIZU W, AIHARA N et al. (2002). *Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome*. Hum. Mol. Genet., 11(3):337-45.

YANG, L., HUANG, W.L., LI, Z.X., LI, J.G., ZHAO, S., et al. (2008). *Retrospective research on unexpected sudden cardiac death in Yunnan from 1975 to 2004*. J. Prev. Med. Inf. 21: 110–113.

WANG, H.Y., ZHAO, H., SONG, L.F., HUANG, W.L., NIU, C.L., et al. (2007). *Pathological study of unexpected sudden death clustered in family or village in Yunnan province: report of 29 cases of autopsy*. Natl. Med. J. China., 87: 2209–2214.

WEI HL, PEI JR, JIANG CX, ZHOU LW, LAN T, LIU M, et al. (2011). *Analysis of glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and Keshan disease in Heilongjiang Province, China*. Genet. Mol. Res., 10(4):2996-3001.

ZHANG J, SHI GQ, HUANG WL, BAO JZ, YE SD, REN JM et al. (2008). *Clinical features of unexpected sudden death clustered in 7 families in Yunnan Province*. Chin. J. Cardiol., 36(7):613-617.

ZHANG, Y., LI, Y., WU, G., FENG, B., YOELL, S., YU, Z., ZHANG, K., XU, J. (2012). *Evidence against barium in the mushroom *Trogia venenata* as cause of sudden unexpected deaths in Yunnan, China*. Appl. Environ. Microbiol., Dec;78(24):8834-8835.

ZHOU, ZY., SHI, GQ., FONTAINE, R., WEI, K., FENG, T., WANG, F., WANG, GQ., QU, Y., LI, ZH., DONG, ZJ., ZHU, HJ., YANG, ZL., ZENG, G., LIU, JK. (2012). *Evidence for the natural toxins from the mushroom *Trogia venenata* as a cause of sudden unexpected death in Yunnan Province, China*. Angew Chem. Int. Ed. Engl., Mar 5;51(10):2368-2370.

ZHU, L.YANG., LI,Y.C., TANG, L.P., SHI, G.Q., ZENG, G. (2012). **Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species which has caused hundreds of deaths in southwestern China*. Mycol. Progress., DOI 10.1007/s11557-012-0809-y.

Dr Luis Serés Garcia

Barcelona 29.10.2015