

INTOXICACIÓN POR TRICHOLOMA EQUESTRE. ¿PROBLEMA RESUELTO?

L. SERÉS

Sant Camil 7^o, 1^a. 08023 Barcelona. E-mail: luis1710@telefonica.net

El *Tricholoma equestre* (TE) es una seta ampliamente diseminada por todo el mundo y hasta épocas recientes estaba considerada como un buen comestible. Era muy popular en numerosos países. En España se la conoce popularmente como “seta de los caballeros”, en Cataluña como “groget” o “verderol”, en Francia como “bidaou”, en Alemania como “gruenling”, en Suecia como “riddarmusseron”, en Finlandia como “keltavalmuska”, en Japón como “shimokoshi” y en los Estados Unidos como “yellow knigth”.

Sin embargo, en los últimos 12 años se han publicado diversos estudios clínicos y experimentales realizados por investigadores franceses, polacos y finlandeses, que relacionan el consumo de esta seta con un síndrome de rbdomiolisis y en algunos casos con afectación de la musculatura cardíaca, con una mortalidad potencial del 25%.

ESTUDIO FRANCÉS:

El primer estudio, el más importante hasta ahora, fue publicado por BEDRY (2001). Entre 1992 y el año 2000, 12 pacientes habían sido hospitalizados en Francia por un cuadro grave de rbdomiolisis. Un grupo multidisciplinar de investigadores franceses recopiló y analizó los doce casos. Se trataba de siete mujeres y cinco varones, con edades entre 22 y 61 años. Todos mostraban como característica común el haber consumido grandes cantidades y de forma repetida de TE. En todos ellos se excluyó la posibilidad de otras causas que pudieran ser responsables del cuadro clínico.

Los síntomas aparecieron de uno a tres días después de la última comida y consistieron en fatigabilidad, debilidad muscular y mialgias. Estos síntomas se agravaron en los días siguientes y además apareció orina oscura, eritema facial, náuseas sin vómitos, en ocho casos sudoración profusa y en cinco taquipnea. No hubo fiebre y la exploración física no mostró datos patológicos.

Los análisis de laboratorio mostraron evidencia de rbdomiolisis, con una creatinfosfoquinasa (CPK) media de 226.067 U/L en las mujeres, y 34.786 U/L en los hombres. Se evidenció una gran variabilidad en los valores de CPK. No se constató daño hepático. Los valores de g-glutamyltransferasa (GGT) fueron normales y los niveles máximos promedio de aspartato aminotransferasa (GOT) y alanina aminotransferasa (GPT) fueron de 8104 y 1392 U/L, respectivamente en las mujeres y 1173 y 325 U/L, respectivamente en los hombres (Tabla 1). A pesar de la intensidad de la rbdomiolisis clínica, los niveles de electrolitos, incluyendo el potasio, fueron normales y no ocurrió fallo renal. Las pruebas de coagulación fueron normales.

	Mujeres (U/L)	Hombres (U/L)
Creatinfosfoquinasa (CPK)	226.067	34.786
Aspartato aminotransferasa	8104	1173
Alanina aminotransferasa	1392	325
G-glutamilttransferasa	Normal	Normal

Tabla nº 1.

Estudios adicionales de parásitos u otros microorganismos (coxsackievirus, toxoplasma, trichinella, virus de la hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana) fueron negativos. También se excluyeron las enfermedades sistémicas y el consumo de otros tóxicos como potenciales responsables del cuadro de rabdomiolisis.

Se realizó una electromiografía en cuatro pacientes que reveló daño muscular sin afectar al nervio periférico. En seis pacientes se realizó una biopsia del cuádriceps y el microscopio óptico mostró miofibrillas “roidas” y separadas por edema. En los tres pacientes que murieron las muestras de psoas y otros músculos (de los brazos, miocardio y diafragma) también mostraron evidencia de miopatía aguda.

En los 15 días siguientes, en todos los pacientes excepto en tres (que fallecieron), se normalizaron los valores enzimáticos séricos y la mayoría de los síntomas desaparecieron, aunque la debilidad muscular persistió durante varias semanas.

En los tres pacientes que murieron, el aumento de la disnea en reposo fue el primer síntoma del empeoramiento posterior y fue seguido de estertores en ambas bases pulmonares. Presentaron también hipertermia (42 °C), signos de miocarditis aguda, arritmia cardíaca, colapso cardiovascular y evidencia de disfunción renal (creatinina sérica 1,4 a 2,5 mg/dl), con hiperpotasemia (potasio, 6,0 a 7,2 mmol/L). Los tres pacientes tuvieron valores de CPK de 632.000, 295.700 y 138.900 U/L. A pesar del cuidado intensivo los tres murieron. La autopsia reveló lesiones miocárdicas en un paciente, lesiones renales en otro y ninguna lesión hepática.

Para demostrar que el TE había sido la causa de la rabdomiolisis, estos mismos autores diseñaron dos estudios experimentales con ratones, a los que se administraron una dosis de TE equivalente a la ingerida por los pacientes.

En el primero sólo se administró TE y fue un estudio dosis respuesta. En el segundo, los ratones recibieron extractos de TE y de *Pleurotus ostreatus* (PO) (seta comestible). Los extractos preparados se administraron por intubación gástrica. Veinticuatro o 48 horas después de la dosis final, los ratones fueron anestesiados con éter y la sangre fue recogida del seno retroorbital. Después fueron sacrificados y se obtuvieron muestras de distintos tejidos, fundamentalmente músculo estriado e hígado.

En el primer protocolo, a tres grupos de tres ratones cada uno, se les dió tres dosis progresivas de TE en polvo, disuelto con agua, una vez al día, durante tres días. La dosis total más alta fue de 6 g por kg de peso corporal del ratón (0,18 g por ratón), correspondiendo a una dosis tóxica hipotética en una persona de 60 kg, de 3 kg de hongos frescos, consumidos durante tres días (lo cual equivale a consumir 1 kg/día). Los ratones tratados con TE en polvo a la dosis total de 4 g y 6 g por kilogramo tuvieron un incremento significativo del nivel de creatinfosfoquinasa (CPK), comparado con el grupo control. Cabe destacar que hubo una amplia variabilidad en el resultado entre los ratones (Tabla 2).

<i>T. equestre</i> (en polvo)	CPK (U/L)	
2 gr/kg /día	210 ± 90	
3 gr/kg /día	345 ± 120	P>0.05
6 gr/kg /día	380 ± 25	P>0.05
Control	145 ± 40	

Tabla nº 2.

En el segundo protocolo, a cinco grupos de cinco ratones cada uno se les dio varias preparaciones de extracto de TE o PO disueltos en agua o en dimetilsulfóxido una vez al día durante tres días. Esta dosis correspondía a una dosis total de 0,18 g de suspensión de TE en polvo. Hubo tres grupos control. A uno se le administró agua, al otro el disolvente dimetilsulfóxido y al tercero se le administró parafenilendiamina (70 mg por kg, por día durante tres días), que es un conocido tóxico muscular en ratones. Los ratones tratados con extractos de TE y parafenilendiamina tuvieron un incremento significativo de CPK comparado con los grupos control. Tal incremento no se observó en ratones tratados con extractos de PO. Los niveles de GOT, GPT y creatinina en suero no aumentaron significativamente en ninguno de los grupos.

Todos los ratones tratados tuvieron taquipnea y actividad motora reducida. La microscopía óptica de las fibras musculares mostró desorganización evidente. Dos ratones, que habían recibido extractos de TE murieron a las 72 horas después de la última dosis. A estos animales no se les hizo autopsia porque cuando las muertes fueron descubiertas, la autólisis ya se había iniciado.

Estos experimentos en animales confirmaron la implicación del TE en la etiología de la rabdomiolisis. Los ratones que recibieron extractos de TE incrementaron los niveles de creatinfosfoquinasa, mientras que los que recibieron extractos de PO no lo hicieron. La variabilidad en las respuestas tanto en humanos como en ratones, sugiere la existencia de una susceptibilidad genética muscular al tóxico contenido en TE, que se pone de manifiesto cuando la cantidad de hongos ingeridos excede cierto umbral.

ESTUDIOS POLACOS

En los años siguientes un grupo de investigadores de la Universidad de Gdansk, en Polonia, publicaron cuatro nuevos casos de intoxicación por TE.

En 2002 publicaron dos casos (CHODOROWSKI et al., 2002). Se trataba de una madre y su hijo. Habían comido de 100 a 300 gr de TE durante nueve comidas consecutivas. A las 48 horas de su última comida, presentaron debilidad muscular, mialgias, náuseas y sudoración profusa. El nivel máximo de CPK en la madre fue de 18.500 U/L y en el hijo de 48.136 U/L. Las GOT y GPT en la madre alcanzaron los valores de 802 U/L y 446 U/L, respectivamente. En el hijo fueron de 2002 U/L y 454 U/L. Los síntomas y los datos analíticos se normalizaron tras 23 días de hospitalización.

En 2003 publicaron un nuevo caso (CHODOROWSKI et al., 2003). Se trató de un niño de cinco años que había comido cada día de 300 a 400 gr de TE, durante cuatro días. Presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria y debilidad muscular. El nivel máximo de CPK fue de 306 U/L, GOT 39 U/L y GPT 56 U/L. Los síntomas y las alteraciones bioquímicas desaparecieron tras 12 días de hospitalización.

Y en 2009 publicaron el último caso (ANAND et al., 2009). Se trató de un varón de 72 años que tras el consumo de TE (diez comidas consecutivas), presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda y falleció al segundo día de hospitalización. El nivel máximo de CPK fue de 48.136 U/L.

En el año 2004, estos mismos investigadores polacos, publicaron un estudio experimental con 30 ratones (CHODOROWSKI et al., 2004). Se prepararon seis grupos con cinco ratones cada uno. Dos de ellos fueron grupos control a los que se administró agua y un disolvente (miglyol 812). Un grupo al que se administró un conocido miotóxico (parafenilendiamina) y tres grupos a los que se administró TE en polvo, en distintos preparados y a una dosis de 12 gr/kg. El TE había sido almacenado durante 12 meses a -20°. El grupo con parafenilendiamina presentó un aumento significativo de las CPK comparado con los grupos control. Los grupos alimentados con TE presentaron unas cifras de CPK similares a las de los grupos control. Se trató por tanto de un estudio negativo. Se especuló con la posibilidad de que la conservación del TE durante 12 meses a -20°, pudiera haber afectado a las propiedades tóxicas del TE.

En el año 2005, los mismos autores que en el estudio previo, publicaron un nuevo estudio con humanos en el que valoraron la interacción del consumo simultáneo de estatinas o fibratos y de TE (CHODOROWSKI et al., 2005). Se incluyeron 53 voluntarios, con edades comprendidas entre 18 y 76 años. Cuarenta y tres de ellos consumieron TE en una cantidad que osciló entre 70 a 150 gr en una sola ingesta y 13 consumieron de 300 a 1200 gr a lo largo de 4 días. Además, por padecer dislipemia, 27 de ellos tomaron estatinas, siete tomaron fibratos y dos tomaron estatinas y fibratos simultáneamente. En ningún caso se observó alteración de las CPK, GOT o GPT. Los autores concluyeron que las personas que toman estatinas o fibratos, pueden consumir simultáneamente TE según la tradición.

Aunque este estudio presenta un diseño muy deficiente, al menos, si nos dice que los individuos consumieron una cierta cantidad de TE sin ningún problema.

ESTUDIOS FINLANDESES

Petteri Nieminen y col de la Universidad de Joensuu de Finlandia, han publicado tres estudios experimentales con ratones y consumo de *Tricholoma flavovirens* (TF).

El primero de ellos fue publicado en el año 2005 (NIEMINEN et al., 2005). Trabajaron con TF y *Boletus edulis* (BE), seta muy apreciada por su valor gastronómico. Los animales de experimentación fueron 42 ratones hembra de laboratorio. Fueron divididos en siete grupos. El 1º, grupo control, sólo recibió la comida habitual. El 2º grupo recibió 75 mg/kg/día de parafenilendiamina (tóxico muscular). El 3º recibió 9 gr/kg/día de BE seco. El 4º, 5º y 6º grupo recibieron 3, 6, y 9 gr/kg/día de TF seco y el 7º grupo recibió 9 gr/kg/día de TF fresco. Todos estos productos fueron mezclados con su comida habitual y fueron administrados durante 5 días. Los ratones fueron pesados al inicio y al final del estudio. La comida ingerida fue valorada, pesando los restos no comidos. Después de los 5 días de exposición, los animales fueron sacrificados.

Los humanos deberían consumir 4 kg/día, de TF o BE frescos, durante cinco días consecutivos, para ingerir una cantidad comparable a la dosis más alta ingerida por los ratones en este estudio.

Todos los animales de experimentación presentaron una buena salud hasta el final del estudio, sin síntoma alguno. Los niveles de CPK fueron más altos de forma significativa, en los grupos que habían recibido parafenilendiamina, BE y TF a la dosis de 9 gr/kg/día en relación al grupo control (Tabla 3). No hubo alteración de los niveles de GOT ni de GPT en ninguno de los grupos.

		CPK	U/L
Grupo control		346 ± 24	
Parafenilendiamina	75mg/kg/día	777 ± 157	p<0.05
<i>Tricholoma equestre</i>	3 gr/kg/día	291 ± 35	
<i>Tricholoma equestre</i>	6 gr/kg/día	404 ± 35	
<i>Tricholoma equestre</i>	9 gr/kg/día	1171 ± 317	p<0.001
<i>Boletus edulis</i>	9 gr/kg/día	760 ± 138	p<0.001

Tabla nº 3

Hubo 4 voluntarios sanos que consumieron 0,15 gr/kg de TE seco (unos 60 gr de seta fresca para un varón de 60 kg). No hubo síntomas ni alteraciones en los niveles de CPK, GOT ni GPT.

Así pues, se obtuvieron resultados similares a los de BEDRY et al. (2001) con la dosis de TF de 9gr/kg/día. Igualmente, los ratones mostraron una marcada variabilidad individual en la respuesta, sugiriendo la existencia de una susceptibilidad individual. El hecho de que en el estudio francés las alteraciones enzimáticas aparecieran con dosis inferiores podría deberse al diferente tipo de administración de la seta. En el estudio de Bedry et al. (2001) se administró a través de sonda nasogástrica y en el presente estudio, mezclada con la comida habitual.

La gran sorpresa de este estudio, fue que el grupo que consumió BE a la dosis de 9 gr/kg/día, también presentó una elevación patológica de las CPK. Este hecho sugiere fuertemente que la toxicidad descrita con el TE o TF podría no ser especie dependiente, sino cantidad dependiente.

El segundo estudio de Nieminen fue publicado en el año 2006 (NIEMINEN et al., 2006). Se trataba de valorar si otras especies de setas conocidas comestibles podían producir los mismos daños que los reportados con el TF y el BE. Para testar esta hipótesis, 86 ratones fueron alimentados durante 5 días, a las dosis de 3, 6, 9 gr/kg/día, con las setas desecadas *Russula* spp. (*R. vinosa*, *R. xerampelina*, *R. flava*, *R. decolorans*), *Cantharellus cibarius*, *Albatrellus ovinus* y *Leccinum versipelle*, mezcladas con la comida habitual. Los animales fueron divididos en 14 grupos; un grupo control, un grupo recibiendo difeniendiamina y 12 grupos alimentados con cuatro variedades distintas de setas a tres diferentes dosis. Los niveles de CPK se elevaron de forma significativa con todas las setas a las dosis de 9 gr/kg/día, comparadas con el grupo control (Tabla 4). Las GOT se alteraron en alguno de los grupos. Los estudios histológicos no mostraron alteración alguna en el hígado, riñón o músculo. Los ratones no presentaron síntoma alguno.

86 ratones. 9 gr/kg X 5 días	CPK U/L	
<i>Russula vinosa</i>	1334 ± 445	p<0.001
<i>Cantharellus cibarius</i>	639 ±182	p<0.001
<i>Albatrellus ovinus</i>	402 ±51	p<0.01
<i>Leccinum versipelle</i>	365±50	p<0.01
Grupo control	212 ±37	

Tabla nº 4.

A destacar que en este estudio no se pudo reproducir los resultados de dosis-respuesta. Los autores lo atribuyen a la variabilidad de la respuesta individual. Pero también podría ser atribuido a problemas metodológicos, como el elevado número de pruebas estadísticas realizadas.

Los autores refieren que las dosis utilizadas en este estudio equivaldrían a un consumo de 1,3 a 4,49 kg/día para un individuo de 70 kg.

Estos resultados venían a apoyar la hipótesis de que los efectos tóxicos previamente descritos no eran específicos del TE. Probablemente, se trataba de una respuesta inespecífica, asociada a una sensibilidad individual, como consecuencia de una ingesta muy importante de determinadas setas, todas ellas consideradas buenas comestibles.

El tercer y último estudio de Nieminen fue publicado en el año 2008 (NIEMINEN et al., 2008). En este estudio, este autor, se apartó de la línea de investigación previa y procedió a examinar los efectos de un consumo prolongado de TE. Con 12 ratones creó dos grupos al azar. Uno era el grupo control y al otro le administró 12 gr/kg/día de TE fresco, durante 28 días. Durante este período los ratones no presentaron ningún síntoma. Los niveles de CPK, CPK-MB y bilirrubina, aunque de una forma muy discreta, se elevaron significativamente en el grupo activo en relación al grupo control. Además, en el grupo que consumió setas, se encontraron focos necróticos pequeños con inflamación local en algunos hígados de ambos grupos e inflamación en el pericardio con infiltrados linfocitarios en el grupo que consumió TE. Los ratones no presentaron síntomas y no se detectó afectación histológica muscular ni renal. El autor concluyó que el consumo de TE podía producir daños musculares (elevación de las CPK), hepáticos (elevación de la bilirrubina) y cardíacos (elevación de las CPK-MB e infiltrados linfocitarios en pericardio).

Según los autores las dosis utilizadas en este estudio equivaldrían para un individuo de 70 kg. a un consumo de 830 gr/día, durante cuatro semanas.

Debemos subrayar que los resultados de este estudio se apartan notablemente de lo publicado hasta el momento actual. Ni siquiera en los casos más graves se había documentado previamente daño hepático. Por otra parte, la presencia de infiltrados linfocitarios en el pericardio, no permite afirmar que existen lesiones musculares cardíacas. Tampoco lo permite una elevación tan discreta de las CPK-MB. Por todo ello, creemos que los resultados de este estudio deben valorarse con mucha cautela.

ULTIMOS ESTUDIOS

En el año 2009 en Francia, en el Centro de Toxicología de Burdeos, se detectó otro caso mortal. Se trataba de un varón de 63 años que consumió TE en varias comidas diarias durante varios días seguidos.

Por último, en el año 2013 (CHWALUK, 2013), autores polacos publicaron un caso de rbdomiolisis, tras el consumo de setas del género *Leccinum* y *Boletus*. Se trataba de un varón de 57 años de edad, que fue admitido en el hospital debido a dolor severo y debilidad de los músculos de los muslos con unas cifras de creatinfosfoquinasa 3811 U/L. Dos días antes de la hospitalización había consumido de forma repetida grandes cantidades de las setas referidas. Los signos clínicos de toxicidad y cambios bioquímicos remitieron después de varios días de hospitalización. Los autores concluyeron que la rbdomiolisis puede ser un síntoma inespecífico, que puede aparecer después de la ingesta de una gran cantidad de setas, sin que guarde relación con la especie consumida.

Existía cierta confusión sobre si el *Tricholoma equestre*, el *Tricholoma auratum* y el *Tricholoma flavovirens* eran o no la misma especie. MOUKHA et al. (2013), mediante estudio molecular, han determinado que todas ellas son una sola especie.

En Italia y en Francia la comercialización del TE fue prohibida en 2002 y 2004 respectivamente. En España, su comercialización fue prohibida de forma cautelar en 2006.

CONCLUSIONES

La ingesta copiosa y continuada de TE puede producir un cuadro clínico de rbdomiolisis grave que puede ser mortal.

La variabilidad de la respuesta individual sugiere que puede haber un factor de susceptibilidad individual.

Los resultados de Nieminen y del estudio polaco publicado en 2013, abren la hipótesis de que la toxicidad no sería “especie” dependiente, sino que más bien estaría relacionada con la cantidad ingerida.

No existe evidencia de que el consumo ocasional y ponderado de TE produzca ningún daño (aunque no es posible establecer ningún umbral de seguridad).

La posible toxina no ha sido identificada, ni se ha determinado su umbral tóxico.

Existen estudios experimentales con resultados dudosos y contradictorios que no permiten, desde un punto de vista científico, llegar a una conclusión definitiva y dar el tema por finalizado.

BIBLIOGRAFÍA

- ANAND, JS., CHWALUK, P., SUT, M. (2009).- *Acute poisoning with Tricholoma equestre*. Przegł. Lek., 66(6):339-340.
- 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.
- CHODOROWSKI, Z., WALDMAN, W., SEIN ANAND, J. (2002). *Acute poisoning with Tricholoma equestre*. Przegł. Lek., 59:386-387
- CHODOROWSKI, Z., SEIN ANAND, J., GRASS, M. (2003).- *Acute poisoning with Tricholoma equestre of five-year old child*. Przegł. Lek., 60:309-310.
- CHODOROWSKI, Z., SZNITOWSKA, M., WISNIEWSKI, M., SEIN ANAND, J., WALDMAN, W., RONIQUIER, A. (2004).- *Tricholoma equestre—animal toxicity study [in Polish with English abstract]*. Przegł. Lek., 61:351-352.
- CHODOROWSKI, Z., SEIN ANAND, J., MADALIŃSKI, M., RUTKOWSKI, B., CYLKOWSKA, B., RUTKOWSKI, P., WIŚNIEWSKI, M., HAJDUK, A. (2005).- *Enzymatic examination of potential interaction between statins or fibrates and consumed Tricholoma equestre*. Przegł. Lek., 62(6):468-470.
- CHWALUK, P. (2013).- *Rhabdomyolysis as an unspecific symptom of mushroom poisoning--a case report*. Przegł. Lek.,70(8):684-686.

- MOUKHA, S., ERANDON, C., BEROARD, E., GUINBERTEAU, J., CASTANDET, B., CALLAC, P., CREPPY, E., BARROSO, G. (2013).- *A molecular contribution to the assessment of the Tricholoma equestre species complex*. Fungal Biology., 117: 145-155.
- NIEMINEN, P., MUSTONEN, A-M., KIRSI, M. (2005).- *Increased plasma creatine kinase activities triggered by edible wild mushrooms*. Food Chem. Toxicol., 43: 133-138.
- NIEMINEN, P., KIRSI, M., MUSTONEN, A-M. (2006).- *Suspected myotoxicity of edible wild mushrooms*. Exp. Biol. Med., 231:221-228.
- NIEMINEN, P., KARJA, V., MUSTONEN, A-M. (2008).- *Indications of hepatic and cardiac toxicity caused by subchronic Tricholoma flavovirens consumption*. Food Chem. Toxicol., 46:781-786