

# SÍNDROME GIROMÍTRICO MONOMETILHIDRAZINAS NEUROTOXICIDAD EPILEPTOGENICA

L. SERÉS

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

El género *Gyromitra*, específicamente la *Gyromitra esculenta* (GE), es la que mejor representa a este síndrome. Otras setas responsables del mismo son la *Gyromitra fastigiata*, *Gyromitra ambigua*, *Gyromitra brunnea*, *Gyromitra caroliniana*, *Gyromitra gigas*, *Gyromitra infula*, *Helvella lacunosa*, *Helvella crispa*, *Helvella elastica*, *Sarcosphaera coronaria*, *Leptopodia elástica*, *Otidea onotica*, *Cudonia circinans*, *Leotia lubrica*, *Spathularia flavida*, *Neobulgaria pura*, *Cyathipodia macropus*. (MICHELOT et al., 1991). De ellas, la *Cudonia circinans* tiene un contenido de toxina similar al de la *Gyromitra esculenta*. El resto tiene una cantidad mucho menor. (ANDARY et al., 1985).

## LA TOXINA

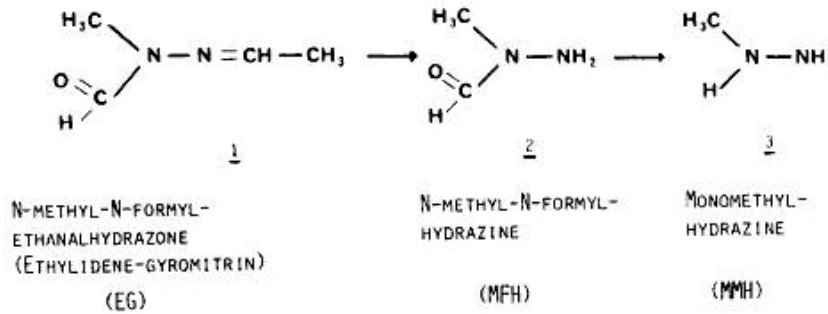
El principal componente tóxico de la *Gyromitra esculenta* es la giromitrina (acetaldehyde-N-methyl-N-formylhydrazone, o de acuerdo con el “International Union of Pure and Applied Chemistry” (IUPAC) 2-ethylidene-1-methylhydrazide). (ARSHADI et al., 2006; LAMPE, 1979).

La primera sustancia supuestamente tóxica fue aislada por primera vez en 1885 y fue denominada ácido helvético, aunque de hecho se trataba de una mezcla de ácidos orgánicos, sin ningún efecto tóxico relevante. (BOEHM et al., 1885; MICHELOT et al., 1991). Ulteriormente en 1968 fue sintetizada e identificada por LIST and LUFT (1968) como acetaldehído-N-methyl-N-formylhidrazona (giromitrina).

Es una toxina hidracídica que se encuentra libre o unida a los hidratos de carbono como glucósidos. Se encuentra en distintas cantidades según la época del año, la especie, el grado de maduración y la altitud. (DIAZ, 2005; KARLSON-STIBER et al., 2003; ANDARY et al., 1985).

Es hidrosoluble y altamente volátil y sus concentraciones disminuyen significativamente después de la ebullición y la desecación (DIAZ, 2005). Sin embargo, debe recordarse que el agua de cocción y los gases que se desprenden durante la misma pueden ser tóxicos.

La hidrólisis de la giromitrina a temperatura ambiente y en el estómago da lugar a la N-methyl-N-formylhidrazine (MFH) y después a la N-monomethylhydrazine (MMH). Ver gráfico 1.

**Gráfico 1.**

Aunque la giromitrina es la hidracina más común en la GE, no es la única. PYYSALO (1977) identificó en esta seta 9 variedades volátiles de MFH (ver tabla 1.)

N-Methyl-N-formylhydrazones: Identificadas en la Gyromitra y su cantidad	
MFH componente	mg/kg
1, acetaldehyde	49.9
2, propanal	1.0
3, butanal	0.6
4, 3-methylbutanal	2.2
5, pentanal	0.8
6, hexanal	1.4
7, octanal	0.2
8, trans-2-octenal	0.6
9, cis-2-octenal	0.3
TOTAL	57.0

**Tabla 1.**

#### DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE TOXINAS EN LA GIROMITRA ESCULENTA

La determinación del contenido de giromitrina en la seta varía según diferentes autores, en relación al método de análisis utilizado, a la sustancia química investigada, al origen de la seta y a su estado de conservación.

Utilizando el método de titulación con yodato de potasio la cantidad estimada de giromitrina fue de 1200 a 1600 mg/kg de seta fresca (LIST et al., 1969). Sin embargo, ulteriormente ha podido comprobarse que este método es bastante inespecífico.

Utilizando cromatografía de gases-espectrometría de masas, PYYSALO (1977) encontró que la concentración de giromitrina en la GE fresca era de 57 mg/kg.

LARSSON (1989) determinó el contenido total de MMH en setas recolectadas en diferentes lugares de Suecia y encontró que la cantidad que había en la GE fresca oscilaba de 40 a 150 mg/kg. ANDARY (1985) también analizó el contenido en MMH

y encontró que sus valores variaron considerablemente según la altitud. A 900 metros de altitud el contenido de MMH en la GE fue de 200 a 350 mg/kg; en cambio a 2200 fue de 50 a 60 mg/kg. ARSHADI (2006) desarrolló una nueva técnica para detectar el contenido de giromitrina en la GE desecada en aire ambiente. Mediante hidrólisis ácida, toda la giromitrina (tanto la libre, como la unida como glucosidos) se convierte en metilhidracina. Utilizando pentafluorobenzoyl chloride la metilhidracina se convierte en tris-pentafluorobenzoyl methylhydrazine (un derivado estable). Ulteriormente, este derivado es analizado mediante cromatografía de gases y espectrometría de masa. En este estudio el valor medio de la giromitrina en la seta desecada fue de 48 mg/kg. Como vemos la diferente metodología de análisis usada hace difícil comparar los resultados. En cualquier caso, aceptando el peor de los escenarios, si nos centramos en la MMH puede asumirse que la GE contiene de 50 a 350 mg/kg. (MICHELOT et al., 1991).

### EFFECTOS DE LA DESECACIÓN Y EBULLICIÓN

En el estudio de PYYSALO (1977), después de una desecación prolongada, el nivel de MFH se redujo a 3 mg/kg y después de hervir las setas durante 10 minutos el nivel se redujo a 1 mg/kg. La MFH no se evapora rápidamente, por eso es importante guardar la seta en aire ambiente porque con la desecación continuada, la toxina continua descendiendo. Cuando se procede a una desecación rápida a alta temperatura existe el peligro de que persistan residuos considerables de giromitrina. Cuando se hierven debería usarse un mínimo de 3 litros de agua por cada kg de setas. Durante la ebullición se destruye la mayor parte de giromitrina en los primeros momentos, pero solo después de hervir durante 10 minutos, la giromitrina se reduce por debajo del 1% de su valor original. La eficiencia de la ebullición se incrementa hirviendo dos veces y cambiando el agua después de la primera ebullición.

LARSON (1989) difiere en parte de estos resultados, sobre todo en lo que respecta a la desecación. En su trabajo, tras un proceso de ebullición de 10 minutos el contenido de MMH se redujo al 6-15% (si partimos de un valor promedio original de 93 mg/kg, tras la ebullición persisten de 7 a 19 mg/kg de MMH). Sin embargo, tras una desecación en aire ambiente durante 3 meses, persistía del 30 al 71% de MMH.

Parece claro que la ebullición es claramente superior a la desecación y para numerosos autores una ebullición adecuada podría hacer la seta comestible (KARLSON-STIBER et al., 2003; BERGER et al., 2005; LAMPE, 1979; DIAZ, 2005). En cambio, para otros autores, el hecho de que siempre persistan pequeñas cantidades de tóxico, sea cual sea el método utilizado, es un motivo permanente de preocupación. (GRY et al., 1995).

### INVESTIGACIÓN ANIMAL

En animales de laboratorio se ha investigado la toxicidad de la giromitrina con su administración continua a largo plazo. Por lo tanto, habría que distinguir esta toxicidad de la que puede aparecer por su consumo ocasional. De hecho, los efectos cancerígenos que describiremos en animales, nunca han sido descritos en humanos.

### EFEECTO CANCERÍGENO

En la década de los años 70 del pasado siglo, Thoth y sus colaboradores, iniciaron una serie de estudios en la Universidad de Nebraska sobre los efectos cancerígenos de las hidracinas, concentrándose en las sustancias presentes en la GE.

La administración diaria de 1,35 mg de MFH en el agua potable a ratones suizos de 6 semanas de edad durante toda su vida, produjo tumores en el hígado, pulmón, vesícula biliar y conducto biliar. La incidencia de tumores en estos cuatro tejidos fueron 33, 50, 9, y 7%, mientras que en los controles no tratados fueron 1, 18, 0, y 0%, respectivamente. Histopatológicamente, las lesiones fueron clasificadas como hepatomas benignos, carcinomas hepáticos, adenomas y adenocarcinomas pulmonares, adenomas de la vesícula biliar, colangiomas y colangiocarcinomas (TOTH et al., 1978).

A un grupo de 100 ratones se les administró giromitrina mediante intubación gástrica durante 52 semanas a una concentración de 100 mg/kg. El grupo tratado presentó un porcentaje de tumores pulmonares y de estómago estadísticamente superiores al grupo control (TOTH et al., 1981).

Un grupo de 100 ratones fueron alimentados por vía oral, de por vida, con GE. Comparados con el grupo control, el grupo tratado con GE presentó una mayor incidencia de tumores de pulmón, vasos sanguíneos, estómago, hígado, ciego y cavidad nasal (TOTH et al., 1992).

En el proceso de metabolización de la giromitrina se forman radicales metílicos libres que podrían jugar un papel en las propiedades carcinogénicas de estas sustancias (GANNETT et al., 1991).

Aunque el diseño de los estudios carcinogénicos no se han realizado según los estándares que se exigen en la actualidad, la abundancia de datos sugieren fuertemente que las hidracinas de la Giromitra esculenta son carcinogénicas en los animales de experimentación.

En 1983 la International Agency for Research on Cancer llegó a la siguiente conclusión “Los estudios realizados permiten establecer que la giromitrina es carcinogénica en los animales de experimentación. No existe información en los humanos” (IARC, 1983). Y en 2012 concluyó “No clasificable como carcinogénico humano” (IARC, 2012). Y en su última revisión realizada en el año 2000 la EPA (United States Environmental Protection Agency), la metilhidracina no está clasificada como carcinogénica.

La hidralacina (Hidralazina hidrocloreuro) aunque es Ames-positivo (Ames test=ensayo biológico para evaluar el potencial mutagénico de compuestos químicos) y existen evidencias de tumorigenicidad en estudios con ratones, se utiliza en el tratamiento de la hipertensión arterial a dosis de 200 mg día. Su uso se justifica en la ausencia de evidencia de carcinogenicidad después de muchos años de uso.

### DOSIS “SIN EFECTO TÓXICO”

En un estudio a corto plazo, se administró giromitrina en el agua de beber a conejos y pollos, a dosis diarias de 0 (grupo control), 0,05-0,5-5 mg/kg, durante 90 días. La dosis “sin efecto tóxico” de la giromitrina en los conejos fue estimada en 0,5 mg/kg/día y en los pollos de 0,05 mg/kg/día. No se observó inducción tumoral (NISKANEN et al., 1976).

### DOSIS LETAL<sub>50</sub>

En ratones la DL<sub>50</sub> (dosis letal<sub>50</sub>: con ella fallecen el 50% de los animales de experimentación) oral de la gyromitrina, la MFH y la MMH es de 344, 118 y 33 mg/kg respectivamente (WRIGHT et al., 1978).

En el estudio de MAKINEN (1977) en ratones, la DL<sub>50</sub> de la giromitrina es de 320 mg/kg (límites de confianza del 95%: 210-494). En conejos es de 70 mg/kg (67-74). Los pollos, con dosis de 400 mg/kg, no mostraron efectos tóxicos.

Como vemos la tolerancia de la giromitrina varía mucho en los diferentes animales. Las ratas toleran una dosis cuatro veces superior a la que toleran los conejos; y los pollos no muestran signos de intoxicación con dosis 6 veces superiores a la DL<sub>50</sub> de los conejos. Los efectos adversos fueron similares en los conejos y en las ratas. El primer signo que presentaron fueron convulsiones tónico-clónicas, sugiriendo por tanto afectación del sistema nervioso central. También presentaron afectación hepática con degeneración grasa, afectación renal y hemoglobinuria.

Aunque no hace referencia explícita a la DL<sub>50</sub>, merece la pena hacer constancia de un estudio realizado en un centro de investigación de las fuerzas aéreas americanas, en monos macacos machos de 2,40 a 5,9 kg. Los animales toleraron dosis diarias de MMH de 2,5 mg/kg, por vía intraperitoneal, durante 23 días, hasta alcanzar una dosis total de 65 mg/kg, sin ningún efecto demostrable. La administración de dosis repetidas de 5 mg/kg, cuando se alcanzó una dosis total de 15 mg/kg, provocó vómitos y convulsiones. A las dosis de 7-10 mg/kg, en dos días, se produjo el fallecimiento del animal. El estudio histopatológico mostró infiltración grasa hepática y un animal que había presentado convulsiones mostró pequeñas hemorragias cerebelosas. Una de las conclusiones más importantes del estudio fue la demostración del estrecho margen que existe entre la “dosis sin efecto” y la “dosis letal” (BACK et al., 1967).

### DAÑOS EN EL DNA CELULAR Y GENOTOXICIDAD

Estudios realizados en ratones sugieren que la MMH podría producir daños en el DNA de diversos tejidos. Los efectos genotóxicos han sido investigados *in vitro* en cepas de *Escherichia coli* y *Salmonella typhimurium* y parecen presentar un efecto mutagénico débil a concentraciones altas (GRY et al., 1995).

### FISIOPATOLOGÍA DE LA GIROMITRINA

La giromitrina se hidroliza en el estómago para formar la MFH y ulteriormente la MMH. La MMH es similar a la isoniazida (hidracida del ácido isonicotínico) que también es un componente del combustible que se utiliza en los cohetes.

La MMH inhibe la piridoxal fosfoquinasa, lo que da lugar a una disminución en la concentración de fosfato-5-piridoxal. La disminución de esta sustancia da lugar a una reducción de la actividad del ácido glutámico descarboxilasa y ello a su vez disminuye la formación de ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor central inhibitorio, lo que da lugar a marcados efectos sobre el sistema nervioso central (DIAZ, 2005; LHEUREUX et al., 2005; BERGER et al., 2005). Sin embargo, dado que MAYNERT Y KAJI (1962), en un estudio con ratones, encontraron que los niveles de GABA en el cerebro sólo se redujeron mínimamente con dosis tóxicas de MMH, se han propuesto otros mecanismos como causantes de la toxicidad. Así se ha

citado que las hidracinas son irritantes, reducen el contenido de piridoxina (vitamina B6) en el Sistema Nervioso Central, (LHEUREUX et al., 2005) producen reducción del glutatión de los hematíes y pueden formar radicales metílicos libres que disminuyen la actividad del citocromo P-450 y dañan a macromoléculas hepáticas con la consiguiente afectación hepática. (BRAUN et al., 1979; MICHELOT et al., 1991). La abundancia de datos que apoya la eficacia de la piridoxina en el tratamiento de toxicidad por MMH apoya la hipótesis de un estado inducido de deficiencia de fosfato de piridoxal.

Carecemos de información sobre la absorción y los niveles sanguíneos de MMH en humanos después del consumo de la GE. Y es muy limitada la que tenemos en animales de experimentación. (GRY et al., 1995)

### SÍNDROME CLÍNICO

Debe resaltarse que también los humanos muestran una gran variabilidad en su sensibilidad a esta intoxicación. (FRANKE et al., 1967). Las respuestas individuales pueden variar mucho y las personas que han ingerido cantidades similares pueden estar libres de síntomas o desarrollar un cuadro tóxico de cualquier nivel de gravedad. (COULET et al., 1982)

Así como en algunos casos se ha consumido GE fresca sin efecto adverso alguno, en otros casos ha bastado la inhalación de los gases de cocción para desarrollar el cuadro tóxico. Tampoco es excepcional que solo una de varias personas que consuman la seta desarrolle la enfermedad. Parece existir bastante apoyo a la hipótesis de que las variaciones en la sensibilidad serían consecuencia de diferencias genéticas en la capacidad de acetilar la MMH. Los acetiladores rápidos serían bastantes insensibles a la toxina. (NEBERT, 1980; BRAUN et al., 1981).

Habitualmente tras la ingestión de la seta fresca, poco cocinada, o acompañada del caldo de cocción, así como por la inhalación de los humos de la cocción, puede aparecer la intoxicación. Durante la digestión de la seta, la giromitrina en las condiciones ácidas del estómago, es hidrolizada rápidamente para formar MFH, el cual a su vez se convierte en MMH.

La intoxicación aguda puede ser bifásica. La primera fase es la gastrointestinal. Los síntomas comienzan entre 6 y 12 h después de la ingestión (ocasionalmente pueden aparecer a las dos horas, o a las 24 horas). La giromitrina es un irritante gastrointestinal y provoca un síndrome gastroenterocolítico (dolores abdominales, náuseas, vómitos y diarrea acuosa) que puede ir seguido de debilidad, laxitud, dolor de cabeza y sudoración. La mayoría de intoxicaciones por giromitrina cursan con estos síntomas gastrointestinales, que son autolimitados y que desaparecen en un plazo de 2 a 5 días. En casos más graves puede aparecer la segunda fase: son típicos los trastornos del sistema nervioso central (vértigo, diplopía, disartria, incoordinación y ataxia). (KARLSON-STIBER et al., 2003; DIAZ, 2005). Y en estos casos, también puede aparecer insuficiencia hepática, hemólisis, insuficiencia renal, delirio y convulsiones (BERGER et al., 2005; BENÍTEZ-MACÍAS et al., 2009) y en algunos casos progresar hasta el coma y la muerte. (DEARNES, 1924; SCHMIDLIN-MESZAROS, 1974; FAURE et al., 1965).

Hace tan solo unos años LEATHEM (2007) publicó en una revista canadiense la intoxicación de una pareja por haber comido GE cruda. Inicialmente, presentaron

síntomas gastrointestinales y ulteriormente desarrollaron insuficiencia hepática. Los enzimas hepáticos se alteraron ya en el primer día y alcanzaron su pico en el cuarto día postingestión ((aspartato aminotransferasa 431 U/L (normal 10-47) y alanina aminotransferasa 472 U/L (normal 30-65)). Ninguno de los dos presentó síntomas neurológicos relevantes, aunque habían sido tratados con piridoxina y no puede descartarse que este tratamiento los hubiera controlado.

En los estudios necrópsicos de humanos que han fallecido intoxicados por esta seta, los hallazgos más frecuentes han sido la degeneración grasa del hígado, riñón y miocardio y depósitos de hemosiderina en las células parenquimatosas del hígado, riñón, bazo y médula ósea. (FRANKE et al., 1967)

### MORTALIDAD

Los casos descritos de mortalidad se remontan a décadas pasadas. En la actualidad parecen ser excepcionales. (KARLSON-STIBER et al., 2003). En Estados Unidos en los años 1924 (DEARNES, 1924) y 1940 (HENDRICKS, 1940) se publicaron dos casos mortales. En una revisión de la literatura desde 1782 hasta 1965, FRANKE (1967) describió una mortalidad del 14% (74 fallecimientos entre 513 intoxicaciones). Desde entonces se han publicado casos esporádicos (FAURE et al., 1965; BREUER et al., 1966; GARNIER et al., 1978). Uno de los últimos casos reportados ocurrió en Italia, en 1974, donde se produjo la muerte de una mujer de 53 años, retrasada mental, por haber consumido GE cruda. (GIUSTI et al., 1974).

Aunque la GE está ampliamente distribuida en Suecia, en un período de 50 años, desde 1952 hasta 2002, el centro de información toxicológica sueco, no ha registrado ningún caso mortal debido al consumo de esta seta. (LAMPE, 1979). Y en un periodo de 15 años, desde 1995 hasta diciembre de 2009, SCHENG-JAEGER (2012) realizó un estudio retrospectivo de 7620 consultas de exposición a setas realizadas al Centro de Información de Toxicología Suizo. De todas las intoxicaciones, si excluimos las producidas por amatoxina, hubo 19 pacientes que requirieron ingreso hospitalario, sin ningún fallecimiento. En cambio, hubo 32 intoxicados por amatoxina (11 por amanita faloides) y de ellos fallecieron 5 (15%).

### DIAGNÓSTICO

Aunque no existen test diagnósticos específicos para la intoxicación por giromitrina, la cromatografía y la espectrometría de masa pueden identificar la MMH. (KARLSON-STIBER et al., 2003).

### TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes solo presentan síntomas gastrointestinales y se recuperan totalmente en el curso de varios días. El tratamiento es principalmente de soporte. Debe hacerse aporte de líquidos y de electrolitos. Habitualmente la descontaminación gastrointestinal no es eficaz dado el retraso en la aparición de los primeros síntomas. Si la atención médica fuera muy precoz el carbón activado podría ser útil.

El Ipecac no debe darse debido a que tiene una eficacia limitada y al riesgo de inducir convulsiones por MMH. La MMH puede provocar un estado epiléptico refractario a las benzodiazepinas, un escenario similar a la sobredosis de isoniazida.

Aunque no se ha demostrado que la piridoxina altere los niveles cerebrales de GABA después de la intoxicación por hidracina, la eficacia de la piridoxina (vitamina B6) se apoya en datos experimentales en animales y en la publicación de casos aislados. (MEDINA, 1963; FRIERSON, 1965; KIRKLIN et al., 1976). Debe administrarse a dosis altas (25 mg/kg iv en 15-30 minutos, hasta un máximo de 15-20 g/día) (LHEUREUX et al., 2005; KARLSON-STIBER et al., 2003) o 1 g de piridoxina por cada gramo de setas ingeridas. Si la cantidad ingerida es desconocida, como suele suceder, la piridoxina debe usarse en dosis alícuotas de 5 g. En los pacientes que sabemos que han ingerido estas setas, debe considerarse la administración profiláctica de piridoxina. La piridoxina no disminuye la toxicidad hepática.

Debido a que las hidracinas inhiben el metabolismo del ácido fólico a tetrahidrofolato, se ha sugerido la administración de ácido fólico. (CHÉNIEUX, 1978). También se han publicado mejoras con ácido thióctico (MITTMAN, 1968). Debe resaltarse que ninguno de estos tratamientos ha sido evaluado adecuadamente en ensayos controlados.

## CONSUMO

La GE sigue siendo una seta muy popular en Escandinavia, en Europa del Este y en la región superior de los Grandes Lagos de América del Norte. Es altamente apreciada y consumida en Bulgaria, donde se exporta y se vende en los mercados. En Polonia y en el Oeste de Rusia es la seta más importante tanto en recolección como en su exportación. Las cifras oficiales del Ministerio de Agricultura de Finlandia informan que en este país se vendieron 22 toneladas en 2006 y 32 toneladas en 2007. En 2002 la Autoridad Finlandesa de Seguridad Alimentaria estimó que en años de abundancia el consumo anual de *Giromitra* podía ser de cientos de toneladas. También se venden preparadas y en conserva.

El Nordic Project group, formado por representantes de Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia, ha elaborado un documento que valora el riesgo de toxicidad de las setas. Ha clasificado las setas en cuatro grupos. El primero agrupa las setas que son aptas para su comercialización. En el segundo las setas deben ser supervisadas por un micólogo experto que autorice su comercialización. El tercero engloba las setas que pueden confundirse fácilmente con setas tóxicas y por tanto no se consideran adecuadas para comercializar. El cuarto y último agrupa las setas que en algún momento habían sido consideradas comestibles, pero ahora se sospecha que pueden causar efectos adversos agudos o a largo plazo y por tanto no se consideran aptas para su comercialización. Estos autores han incluido la GE en este último grupo. Reconocen que la ausencia de conocimientos sobre la farmacodinámica y farmacocinética de las hidracinas en los humanos, hace muy difícil determinar el cálculo del riesgo del consumo de esta seta. Dadas estas carencias y con el conocimiento actual que se tiene sobre los efectos tóxicos de la *giromitrina*, concluyen que desde el punto de vista científico es prudente considerar su consumo como no saludable. Naturalmente, por el momento solo es un documento informativo, ya que se da la paradoja de que Finlandia permite su comercialización y consumo, con la advertencia de que deben ser tratadas de forma adecuada antes de su consumo. (GRY et al., 2012; VETELAINEN et al., 2008; Peintner et al., 2013).

En España se prohibió su venta y comercialización en febrero de 2004.



## VALORACIÓN DEL RIESGO

La falta de información, tanto en animales de laboratorio como en humanos, sobre la biodisponibilidad y farmacocinética de la toxina después del consumo de la GE hace muy difícil establecer el consumo diario tolerable de giromitrina.

## TOXICIDAD AGUDA

Buscando la hipótesis más desfavorable a partir de la información que disponemos, podríamos hacer las consideraciones siguientes:

- 1.- A partir de los datos de Larsson y Andary el contenido máximo de MMH en la GE recogida en el peor escenario posible sería de 350 mg/kg.
- 2.- Olvidando los datos de Pyysalo más optimistas y centrándonos tan solo en los datos más desfavorables de Larson, tras una ebullición de las setas de 10', persistirían 19 mg/kg de MMH.
- 3.- De los estudios de experimentación animal, los monos macacos fueron los que mostraron unas dosis mortales más bajas: 7 mg/kg de MMH.
- 4.- Utilizando este valor como referencia, la dosis mortal para un adulto de 60 kg sería de 420 mg de MMH. Para alcanzar este valor se requieren 1,2 kg de seta fresca o 23 kg de seta hervida durante 10'.

PYYSALO (1977) utilizando datos de su estudio "sin efecto tóxico" con pollos, propuso una cantidad para el consumo diario tolerable de giromitrina.

Utilizando el valor más desfavorable "sin efecto tóxico" de los pollos, de 0,05 mg/kg, Pyysalo hizo una extrapolación a los humanos. Para un individuo de 70 kg de peso el valor correspondiente sería de 3,5 mg. Si utilizamos un factor 100 de seguridad, la cantidad máxima permisible por día de acetaldehído de MFH sería de 0.035 mg. Cien gramos de seta fresca hervidas durante 10 minutos en 300 ml de agua corriente se convierten en 40 g. de seta hervida, las cuales contienen 0,03 mg de MFH.

Otros autores también se han atrevido a hacer predicciones. SCHMIDLIN-MISZAROS (1975) estimó que la dosis letal de giromitrina en adultos estaría entre 20 y 50 mg/kg y en niños entre 10 y 30 mg/kg. Estas dosis corresponden aproximadamente a 0,4-1 kg y 0,2-0,6 kg de Gyromitra fresca. La toxicidad de la giromitrina se debe a la liberación de MMH y según WRIGHT (1978) solo el 35% de la giromitrina administrada se transforma en MMH. Por lo tanto, se puede calcular que la dosis letal de MMH en adultos está entre 4.8 y 8 mg/kg y en niños entre 1,6 y 4,8 mg/kg. En el peor de los casos, la dosis letal de monometilhidracina en un adulto de 70 kg sería de 350 mg. Estas dosis vendrían a corresponder entre 0,5 a 1 kg de seta fresca (MICHELOT et al., 1991).

## CONCLUSIONES

Parece evidente que esta profusión de datos se presta a diferentes interpretaciones. Y si tenemos en cuenta el contexto social de la persona que las realiza, es fácilmente comprensible que puedan surgir amplias divergencias. Solo así puede entenderse las diferentes legislaciones europeas.

Analicemos los posibles argumentos utilizados en pro y contra.

## EMPECEMOS POR LOS ARGUMENTOS NEGATIVOS

1.- Los datos científicos que disponemos no pueden considerarse definitivos y además, en ocasiones son contradictorios. Se analizan sustancias distintas (giromitrina, MFH y MMH); se utilizan métodos de análisis distintos y se obtienen datos diversos y a veces divergentes. Ello aplica a las dosis de toxinas contenidas, tanto en la seta fresca, como en la desecada, como en la hervida. También aplica a las “dosis sin efecto” y a las dosis letales en animales de experimentación.

2.- Los animales de experimentación muestran gran variabilidad en sus dosis tóxicas.

3.- En los animales de laboratorio se ha demostrado el efecto cancerígeno de la toxina.

4.- También existen datos experimentales que sugieren daños en el DNA celular y genotoxicidad.

5.- La intoxicación en los humanos puede ser mortal.

Con estos datos en mente, se hace comprensible que algunas agencias de seguridad alimentaria decidan desaconsejar su consumo y prohibir su comercialización.

## ARGUMENTOS POSITIVOS

1.- En algunos países europeos la GE se ha consumido y se sigue consumiendo en grandes cantidades desde hace cientos de años y en los últimos 50 años los casos mortales parecen ser excepcionales y cuando ha ocurrido parece estar en relación con una preparación y consumo inadecuados.

2.- La ebullición de la seta durante 10 minutos reduce la toxina a una cantidad que parece despreciable. No existe ningún estudio que sugiera que esa cantidad entrañe peligro, tanto en humanos como en animales de experimentación.

3.- Los estudios experimentales en animales que muestran carcinogenicidad no pueden extrapolarse en absoluto a los seres humanos. Las dosis de toxina utilizadas son muy altas, impensables en el consumo humano, y además administradas de por vida.

En el momento actual, creemos que también podría concluirse, que desde el punto de vista científico, no existen evidencias de que la GE hervida durante 10 minutos entrañe peligro para el consumo humano.

## BIBLIOGRAFÍA

- ANDARY, C., PRIVAT, G., BOURRIER, M.-J. (1985).- *Variations of monomethylhydrazine content in Gyromitra esculenta*. Mycologia, 77: 259-264.
- ARSHADI, M., NILSSON, C., MAGNUSSON, B. (2006).- *Gas chromatography-mass spectrometry determination of the pentafluorobenzoyl derivative of methylhydrazine in false morel (Gyromitra esculenta) as a monitor for the content of the toxin gyromitrin*. J. Chromatogr. A., Sep 1; 1125(2):229-233.
- BACK, K.C., PINKERTON, M.K. (1967).- *Toxicology and pathology of repeated doses of monomethylhydrazine in monkeys*. Aerospace Medical Research Laboratories, Wright-Patterson Air Force Base, Ohio. AMRL-Tr-66-199.
- BENÍTEZ-MACÍAS, J.F., GARCÍA-GIL, D., BRUN-ROMERO, F.M., NOGUÉ-XARAU, S. (2009).- *Acute mushrooms poisoning*. Rev. Clin. Esp., Dec; 209(11):542-549.
- BERGER, K.J., GUSS, D.A. (2005).- *Mycotoxins revisited: part II*. J. Emerg. Med., 28:175-183.
- BOEHM, R., KUELZ, R. E. (1885).- *Über den giftigen Bestandteil der essbaren Morchel (Helvella esculenta)*. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 19, 403-414.
- BRAUN, R., GREEFF, U., NETTER, K.J.- (1979) *Liver injury by the false morel poison gyromitrin*. Toxicology, Feb; 12(2):155-163.
- BRAUN, R., WEYL, G., NETTER, K.J. (1981).- *The toxicology of 1-acetyl-2-methyl-2-formylhydrazine (Ac-MFH)*. Toxicol. Lett., 9:271-277.

- BREUER, E.D. & STAHLER, O. (1966).- Haemolytic icterus due to Gyromitra (Helvella) esculenta poisoning (Ger.). Med. Welt, 18,1013-1018.
- CHÉNIEUX, J.C. (1978).- *Les gyromitres toxiques*. Coll. Med. Leg. Toxicol. Med., 106:151-159.
- COULET, M., GUILLOT, J. (1982).- "Poisoning by Gyromitra: a possible mechanism". Medical Hypotheses, 8(4): 325.
- DEARNES, J. (1924).- *Gyromitra poisoning*. Mycologia,16:199.
- DIAZ, J.H. (2005).- *Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings*. Crit. Care. Med., Feb;33(2):427-436.
- FAURE, J., BEAUDOING, A., GAU, G. (1965).- A propos d'une intoxication mortelle par les fausses morilles (Gyromitra esculenta). Bull. Med. Leg. Tox., 8:83-85.
- FRANKE, S., FREIMUTH, U., LIST, P.H. (1967).- On toxicity of the turban top Gyromitra (Helvella) esculenta Fr. 14. Substances contained in mushrooms. Arch. Toxikol., 22(5):293-332.
- FRIERSON, W.B. (1965).- USE OF PYRIDOXINE HCL IN ACUTE HYDRAZINE AND UDMH INTOXICATION. IND. MED. SURG., 8:650-651.
- GANNETT, P.M., GARRETT, C., LAWSON, T., TOTH, B. (1991).- *Chemical oxidation and metabolism of N-methyl-N-formylhydrazine. Evidence for diazenium and radical intermediates*. Food Chem. Toxicol., Jan;29(1):49-56.
- GARNIER, R., CONSO, F., EFTHYMIU, M.L., RIBOULET, G. & GAULTIER, M. (1978).- *Poisoning by Gyromitra esculenta (Fr.)*. Toxicol. Eur. Res., 1,359-364
- GIUSTI, G.V. & CARNEVALE, A. (1974).- *A case of fatal poisoning by Gyromitra esculenta*. Arch. Toxicol., 33, 49-54
- GRY, J., ANDERSSON, C., SLANINA, P., AUNE, T., ALEXANDER, J., HALLIKAINEN, A., JOHANNESSON, T. (1995).- *Hydrazones in false morel*. Copenhagen: TemaNord, Nordic Council of Ministers:58 p.
- GRY, J., ANDERSSON, C., KRUGER, L., LYRAN, B., JENSVOLL, L. (2012).- *Mushrooms traded as food. Vol II sec. 1 Nordic Risk assessments and background on edible mushrooms, suitable for commercial marketing and background lists. For industry, trade and food inspection. Background information and guidance lists on mushrooms*. Copenhagen: TemaNord, Nordic Council of Ministers. 59 p.
- HENDRICKS, H.V. (1940).- *Poisoning by false morel (Gyromitra esculenta). Report of a fatal case*. J. Am. Med. Assoc., 114,1625.
- IARC (1983).- (International Agency for Research on Cancer), Gyromitrin (acetaldehyde formylmethylhydrazine) on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Some food additives, feed additives and naturally occurring substances. IARC Monogr., 31, 163-170.
- IARC (2012).- *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1-105: 1-33*.
- KARLSON-STIBER, C., PERSSON, H. (2003).- *Cytotoxic fungi--an overview*. Toxicon, Sep 15;42(4):339-349.
- KIRKLIN, J.K., WATSON, M., BONDOC, C.C. (1976).- *Treatment of hydrazine induced coma with pyridoxine*. N. Engl. J. Med., 294:939-940.
- LAMPE, K.F. (1979).- *Toxic fungi*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 19:85-104.
- LARSSON, B.K., ERIKSSON, A.T., LEBENSM, Z. (1989).- The analysis and occurrence of hydrazine toxins in fresh and processed false morel, Gyromitra esculenta. Unters. Forsch., 189: 438-440.
- LEATHAM, A.M., DORRAN, T.J. (2007).- *Poisoning due to raw Gyromitra esculenta (false morels) west of the Rockies*. C.J.E.M., Mar;9(2):127-130.
- LHEUREUX, P., PENALOZA, A., GRIS, M. (2005).- *Pyridoxine in clinical toxicology: a review*. Eur. J. Emerg. Med., Apr;12(2):78-85.
- LIST, P.H., LUFT, P. (1968).- *Gyromitrin, the poison of Gyromitra esculenta. 16. On the fungi contents*. Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges., Apr;301(4):294-305.
- LIST, P.H., LUFT, P. (1969).- *Nachweis und Gehaltsbestimmung von Gyromitrin in fischen Lorcheln*. Arch. Pharm. (Paris);302:143-146.
- MÄKINEN, S.M., KREULA, M., KAUPPI, M. (1977).- *Acute oral toxicity of ethylidene gyromitrin in rabbits, rats and chickens*. Food Cosmet. Toxicol., Dec;15(6):575-578.
- MAYNERT, E.W., KAJI, H.K. (1962).- *On the relationship of brain gamma-aminobutyric acid to convulsions*. J. Pharmacol. Exp. Ther., Jul;137:114-121.
- MEDINA, M.A. (1963).- *The in vivo effects of hydrazines and vitamin B6 on the metabolism of gamma-aminobutyric acid*. J. Pharmacol. Exp. Ther.,140:133-137.
- MICHELOT, D., TOTH, B. (1991).- *Poisoning by Gyromitra esculenta-a review*. J. Appl. Toxicol., 11:235-243.
- MITTMAN, W. (1968).- *Zur Klinik und Therapie der Lorchelvergiftungen (Gyromitra esculenta)*. Z. Aerztl. Fortbild., 67:710-711.
- NEBERT D.W. (1980).- *Human genetic variation in the enzymes of detoxication*. In: Enzymic Basis of Detoxication, Vol. I, W. B. Jakoby (Ed.), Academic Press, New York, pp. 25-68.
- NISKANEN, A., PYYSSALO, H. (1976).- *Short-term peroral toxicity of ethylidene gyromitrin in rabbits and chickens*. Food. Cosmet. Toxicol., Oct;14(5):409-415.

- PEINTNER, U., SCHWARZ, S., MEŠIĆ, A., MOREAU, P.A., MORENO, G., SAVIUC, P. (2013).- *Mycophilic or mycophobic? Legislation and guidelines on wild mushroom commerce reveal different consumption behaviour in European countries*. PLoS One. May 21;8(5):e63926.
- PYYSALO, H., NISKANEN, A. (1977).- On the Occurrence of N-Methyl-N-formylhydrazones in Fresh and Processed False Morel, *Gyromitra esculenta*. J. Agric. Food Chem., Vol. 25, No. 3, 844-847.
- SCHENK-JAEGER, K.M., RAUBER-LÜTHY, C., BODMER, M., KUPFERSCHMIDT, H., KULLAK-UBLICK, G.A., CESCHI, A. (2012).- *Mushroom poisoning: a study on circumstances of exposure and patterns of toxicity*. Eur. J. Intern. Med., Jun;23(4):e85-91.
- SCHMIDLIN-MISZAROS, J. (1975).- Sind die getrockneten Lorcheln, *Gyromitra esculenta*, 'ungiftig'? Schweiz. Z. Pilzk., 53,106.
- TOTH, B., NAGEL, D. L. (1978).- Tumors induced in mice by N-methyl-N-formylhydrazine of the false morel *Gyromitra esculenta*. J. Natl. Cancer Inst., 60, 201-204.
- TOTH, B., SMITH, J.W., PATIL, K.D. (1981).- Cancer induction in mice with acetaldehyde methylformylhydrazone of the false morel mushroom. J. Natl. Cancer Inst., 67, 881-887.
- TOTH, B., PATIL, K., PYYSALO, H., STESSMAN, C., GANNETT, P. (1992).- *Cancer induction in mice by feeding the raw false morel mushroom *Gyromitra esculenta**. Cancer Res., Apr. 15;52(8):2279-2284.
- VETELAINEN, M., HULDE'N, M. (2008).- "State of Plant Genetic Resources for Food and Agriculture in Finland. Second Finnish National Report" (PDF). Country Report on the State of Plant Genetic Resources for Food and Agriculture (Sastamala, Finland: Ministry of Agriculture and Forestry): 14. <http://www.fao.org/docrep/013/i1500e/Finland.pdf>.
- WRIGHT, A.V., NISKANEN, A., PYYSALO, H., KORPELA, H. (1978).- *The toxicity of some N-methyl-N-formylhydrazones from *Gyromitra esculenta* and related compounds in mouse and microbial tests*. Toxicol. Appl. Pharmacol., Aug;45(2):429-434.
- WRIGHT, A., PYYSALO, H., NISKANEN, A. (1978).- *Quantitative evaluation of the metabolic formation of methylhydrazine from acetaldehyde-N-methyl-N-formylhydrazone, the main poisonous compound of *Gyromitra esculenta**. Toxicol. Letter, 2:261-265.