



INTOXICACIÓN POR MAD HONEY: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Trabajo de Fin de Grado - Nutrición Humana y Dietética 2019 - 2020

Autor: Elena Velasco González

Tutor: Antonio Dueñas Laita

Universidad de Valladolid - Facultad de Medicina

RESUMEN

La mad honey es un tipo de miel, que es producida por unas plantas de la familia de los rododendros, y que contiene una neurotoxina llamada grayanotoxina. Esta toxina provoca una excitación continua de las células y provoca problemas en la salud.

El objetivo de este estudio consiste en analizar una serie de casos debidos a una intoxicación por mad honey. Se han analizado unos 49 artículos entre 1980 y 2019, con un total de 599 casos de intoxicación por la ingestión de mad honey.

La mayoría de casos se encontraban en la zona del Mar Negro, aunque también se encontraron otras zonas de Europa, América y Asia. Los principales síntomas que general la intoxicación son náuseas, vómitos y mareos, estos síntomas están provocados por la bradicardia e hipotensión que produce la intoxicación, si son muy graves se puede llegar a dar un bloqueo auriculoventricular completo. Además de estos síntomas se pueden dar enfermedades puntuales como problemas cardiacos, hepatitis o derrame cerebral. En ninguno de los casos revisados se produjo una muerte.

Para combatir la intoxicación se administra atropina y una solución salina por vía intravenosa, en casos más leves no hace falta intervenir.

En conclusión, la intoxicación por mad honey tiene que tenerse en cuenta ya que tiene unos síntomas muy comunes, si bien no hay muertes registradas si no se controlan bien pueden llegar a producirse. Es importante realizar una anamnesis para descartar este hecho.

PALABRAS CLAVES

mad honey, intoxicación, grayanotoxina, bradicardia, atropina

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
METODOLOGÍA.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

INTRODUCCIÓN

La miel es una sustancia dulce y viscosa que es producida por las abejas a partir del néctar de las flores, sustancias producidas por las plantas para que se pueda llevar a cabo el proceso de la polinización. La miel ha sido un alimento que se conoce desde el principio de la humanidad y que se utilizaba como edulcorante natural.

El principal componente de la miel son los carbohidratos, suponiendo un 75% de esta, principalmente son la glucosa y la fructosa pero también hay otros en pequeñas cantidades. Su otro componente mayoritario es el agua, que suele estar en torno al 20%. La miel también está compuesta en menor cantidad por trazas de aminoácidos, vitaminas, sales minerales y enzimas.

La miel es producida por las abejas en un proceso complejo:

1. Las abejas recogen el néctar de las flores y lo almacenan en el buche melario.
2. Una vez se recolecta el néctar, las abejas vuelven al panal donde pasan el néctar a las abejas que se encuentran en él, enriqueciendo el néctar.
3. El néctar posteriormente se deposita en las celdillas del panal donde se empieza a deshidratar, una vez que llega al estado óptimo la abeja lo tapa con cera (1).

Mad honey (o miel loca en español), es un tipo de miel oscura y rojiza que contiene una sustancia llamada grayanotoxina. La grayanotoxina es una neurotoxina que afecta al ser humano con mareos y alucinaciones.

El envenenamiento por miel loca se conoce desde hace milenios, el primer dato sobre este envenenamiento data del 401 a.C por Jenofonte en Anábasis, el cual junto a su ejército pasaron por una zona del Mar negro donde pararon para descansar y retomar fuerzas. Allí los soldados griegos se alimentaron de la miel producida lo que les provocó tiempo después de su ingesta náuseas, vómitos. El propio Jenofonte los describió como "locos" tras la consumición de la miel (2, 3).

Se conocen más casos en la antigüedad de intoxicaciones por la miel, como en el caso del general romano Pompeyo, que en el año 67 a.C su ejército fue envenenado a conciencia por esta toxina y posteriormente, aprovechando el estado de confusión, fueron asesinados.

En el siglo XVII se le puso el nombre de 'mad honey' y 'deli bal', en el siglo XVIII se produjo una gran exportación desde Crimea hacia Europa, donde se utilizaba como aditivo de bebidas en las tabernas (2).

Actualmente su principal origen está en Turquía y Nepal, aunque en la actualidad la miel puede llegar a cualquier lugar. El origen de esta miel proviene del néctar de unas plantas llamadas rododendro, de la familia de Ericaceae.

El rododendro es un arbusto de forma redondeada, sus hojas son largas y verdes mientras que sus flores suelen ser de color blanco, rosado o violeta, destacan por su gran colorido. Su tamaño varía bastante entre 50 centímetros o incluso algunas variedades pueden llegar a los 3 metros de altura. Deben crecer en terrenos ácidos con pH que oscilan entre 4.5 y 5.5 ya que no soporta terrenos alcalinos (4).

Casi todas las partes del rododendro son tóxicas ya que contienen la grayanotoxina, incluso su néctar, por lo que la miel que se elabora con esta planta, que es la 'miel loca', contiene esta neurotoxina y resulta tóxica para los humanos (3).

La familia del rododendro tiene más de 750 especies en diversas regiones del mundo como España, Portugal, Brasil, Japón... Las especies que más grayanotoxina contienen son la Rh. Ponticum y la Rh. Flavum, que se encuentran principalmente en la zona del Mar negro (Turquía), pero es principalmente la Rh. Ponticum la que más toxinas presenta (5).

La grayanotoxina es una neurotoxina que afecta al sistema nervioso central, también se la conoce como andromedotoxina, rodotoxina o asebotoxina.

Su estructura química se conforma principalmente por diterpenos cíclicos. Se han descubierto más de 25 isoformas del rododendro. (6)

- El mecanismo de acción de esta toxina consiste en su unión a los canales de sodio de las membranas celulares. Estos canales se abren cuando se produce la despolarización de la célula y cuando la grayanotoxina está presente impide que se cierren, por lo que provocan un potencial de acción alargado. Este hecho lo que hace es que las células se exciten más de lo normal. (7)
- Debido a esto, se producen alteraciones en el ritmo cardíaco con bradicardias y bajadas de presión sanguínea que provoca náuseas, mareos, vómitos y debilidad.

Las intoxicaciones provocadas por esta neurotoxina no suele ser mortales en humanos, sin embargo en animales afecta en mayor medida, llegando a poder ser letal. Los síntomas que provoca son causados por la estimulación del nervio vago (8).

La atropina es un medicamento utilizado para aumentar la frecuencia cardíaca, debido a que el efecto de la grayanotoxina produce una disminución del ritmo cardíaco, es el medicamento que más se utiliza para contrarrestar los efectos producidos por la ingestión de esta toxina (9).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios sobre mad honey. Las bases de datos utilizadas para encontrar los artículos fueron PubMed y Science Direct

El principal objetivo consistió en la búsqueda de casos clínicos en los que se hubiese producido una intoxicación por mad honey:

- Criterios de inclusión: se incluyeron los artículos que fueron publicados de 1980 a 2019, siendo el más antiguo en 1993 y el más actual en 2019.
- Criterios de exclusión: no se tuvieron en cuenta aquellos artículos realizados en animales, como ratas. También se excluyeron aquellos artículos donde la intoxicación era producida por otro tipo de miel.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de estos artículos fueron: "mad honey", "grayanotoxin" (grayanotoxinas), "andromedotoxina" (andromedotoxin) y "rhododendron" (rododendro).

En estos estudios se tuvieron en cuenta principalmente la edad y el sexo de los pacientes, el lugar donde se produjo la intoxicación, la cantidad ingerida, los síntomas, la recuperación, las enfermedades previas a la intoxicación.

RESULTADOS

En esta revisión se obtuvieron datos de unos 599 casos registrados de intoxicación por mad honey publicados en 49 artículos. Se recogieron los datos más significativos: origen de la intoxicación, el año en el que ocurrió, la cantidad de personas infectadas, los síntomas, los tiempos que tardaron en aparecer los síntomas, el tratamiento que se dió, el tiempo de recuperación y la evolución de los pacientes, Todos estos artículos se encuentran resumidos en la **Tabla 1**.

Autor	Año	Pacientes	Procedencia	Aparición de síntomas	Síntomas	Tratamiento	Duración hospitalización	Evolución
Hasan et al (10)	2011	21	Turquía	3-4 horas	Mareos, hipotensión, sudoración.	Solución salina intravenosa, atropina.	24 horas	21 supervivientes.
Turgut et al (11)	2015	1	Turquía	1 hora	Dolor en el pecho, náuseas, dolor en el brazo izquierdo. Signos de infarto de miocardio.	Atropina, clopidogrel, aspirina y líquidos intravenosos	3 días	1 Superviviente
Kumral et al (12)	2007	1	Turquía	8 horas	Síncope, bradicardia, mareos, debilidad e hipotensión	Atropina, solución salina intravenosa	2 días	1 Superviviente
Gunduz et al (13)	2007	1	Turquía	-	Mareos, síncope, bradicardia	Atropina	4 días	1 Superviviente

Farid et al (14)	2009	1	Turquía	10-15 minutos	Síncope, bradicardia e hipotensión	Atropina, dopamina, solución salina intravenosa	3 días	1 Superviviente
Mikail et al (15)	2008	2	Turquía	3 horas	Dolor en el pecho, hipotensión.	Atropina	5 días	2 supervivientes
Ayhan et al (16)	2011	1	Turquía	-	Náuseas, vómitos, debilidad, palpitaciones, hipotensión, bradicardia	Solución salina intravenosa	2 días	1 superviviente
Chen et al (17)	2013	1	Hong Kong	1 hora	Mareos, sudoración, vómitos, visión borrosa, hipotensión, bradicardia	Atropina, aspirina, solución salina intravenosa	2 días	1 superviviente
Uzun et al (18)	2013	46	Turquía	2-6 horas	Mareos, pérdida de conciencia, vómitos, hipotensión, síncope.	atropina, solución salina intravenosa	-	46 supervivientes

Yaylaci et al (19)	2009	16	Turquía	2-3 horas	Mareos, náuseas, bradicardia, hipotensión, síncope, pérdida de visión	atropina, solución salina intravenosa	1-2 días	16 supervivientes
Poon et al (20)	2006	1	Hong Kong	20 minutos	Vómitos, bradicardia, hipotensión, espasmos intermitentes, salivación excesiva, pérdida de visión.	Respiración artificial, atropina	8 días	1 superviviente
Tirtha et al (21)	2018	1	Nepal	3-4 horas	Alucinaciones visuales, visión borrosa, hipotensión, bradicardia.	Atropina, oxígeno suplementario	24 horas	1 superviviente
Yaylaci et al (22)	2015	82	Turquía	40-60 minutos	Náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa, dolor en el pecho, problemas gastrointestinales	Atropina, solución salina intravenosa	5-6 horas	82 supervivientes
Serkan et al (23)	2013	38	Turquía	30-180 minutos	Mareos, vómitos, visión borrosa, síncope, bradicardia, sudoración	Observación	8-48 horas	38 supervivientes

					hipotensión			
Ozhan et al (24)	2004	19	Turquía	10-120 minutos	Náuseas, vómitos, sudoración, mareos, hipotensión, bradicardia.	Atropina, solución salina intravenosa	24-48 horas	19 supervivientes
Laurentiu et al (25)	2017	1	Alemania	1 hora	Náuseas, vómitos, sudoración, hipotensión	Observación	24 horas	1 superviviente
Fatma et al (26)	2014	1	Turquía	2 horas	Náuseas, debilidad, bradicardia, hipotensión.	Solución salina intravenosa	12-24 horas	1 superviviente
Adem et al (27)	2017	1	Turquía	4 horas	Mareos, fatiga, hipotensión, bradicardia	Observación	24 horas	1 superviviente
Chan et al (28)	2013	15	Nepal	36 minutos	Hipotensión, bradicardia	Atropina, solución salina intravenosa	24-72 horas	15 supervivientes

Muhamm et et al (29)	2011	1	Turquía	2 horas	Dolor en el pecho, mareos, vómitos, hipotensión, bradicardia	Atropina, solución salina intravenosa, aspirina.	-	1 superviviente
Nihal et al (30)	2012	1	Turquía	4-5 horas	Mareos, síncope, bradicardia, hipotensión	Solución salina intravenosa,	48 horas	1 superviviente
Mehmet et al (31)	2008	33	Turquía	1-4 horas	Náuseas, vómitos, sudoración, visión borrosa, síncope, bradicardia, hipotensión.	Atropina, Solución salina intravenosa	3-8 horas	33 supervivientes
Ahmet et al (32)	2009	21	Turquía	1-5 horas	Náuseas, bradicardia, hipotensión.	Atropina, solución salina intravenosa, dopamina	24-48 horas	21 supervivientes
Gunduz et al (33)	2007	47	Turquía	0.5-9 horas	Hipotensión, bradicardia	Atropina	24 horas	47 supervivientes

Young et al (34)	2008	1	Corea	2 horas	Hipotensión, bradicardia, mareos.	Atropina, solución salina intravenosa	7 horas	1 superviviente
Thomas et al (35)	2007	1	Austria	30 minutos	Náuseas, visión borrosa, mareos, bradicardia, hipotensión	Atropina	4 días	1 superviviente
Gunduz et al (36)	2006	8	Turquía	-	Náuseas, vómitos, hipotensión bradicardia	Atropina, solución salina intravenosa	2-48 horas	8 supervivientes
Yaylaci et al (37)	2011	1	Turquía	2 horas	Náuseas, mareos, dolor en el pecho, hipotensión, bradicardia	Solución salina intravenosa,, atropina	16 horas	1 superviviente
Aygun et al (38)	2017	25	Turquía	0.5-5 horas	Náuseas, vómitos, síncope.	Solución salina intravenosa, atropina	2-24 horas	25 supervivientes

Oskent et al (39)	2012	1	Turquía	2 horas	Náuseas, vómitos, mareos, dolor en el pecho, bradicardia	Solución salina intravenosa, atropina	2 días	1 superviviente
Yakup et al (40)	2016	1	Turquía	1 hora	Náuseas, dolor en el pecho, bradicardia	Aspirina, clopidogrel, solución salina intravenosa, atropina, antihistamínicos	4 días	1 superviviente
Gunduz et al (41)	2012	30	Turquía	1 hora	Náuseas, vértigo, bradicardia, hipotensión, síncope.	Atropina, solución salina intravenosa	-	30 supervivientes
Ozlem et al (42)	2017	29	Turquía	1-4 horas	Náuseas, mareos, síncope, bradicardia, hipotensión	Solución salina intravenosa, atropina	24 horas	29 supervivientes
Gülistan et al (43)	2014	1	Turquía	30 minutos	Náuseas, vómitos, debilidad, vértigo, entumecimiento en boca y lengua.	Heparina.	24 horas	1 superviviente

Akıncı et al (44)	2007	1	Turquía	1-2 horas	Mareos, dolor en el pecho, bradicardia	Solución salina intravenosa, atropina.	-	1 superviviente
Aygun et al (45)	2017	3	Turquía	2-3 horas	Náuseas, mareos, síncope, bradicardia, hipotermia	Solución salina intravenosa, atropina	24 horas	3 superviviente
Sayin et al (46)	2011	1	Turquía	-	Síncope, hipotensión, bradicardia	Solución salina intravenosa, dopamina, atropina	2 días	1 superviviente
Setareh-Shenas et al (47)	2019	1	Nueva York	-	Náuseas, mareos, visión borrosa, hipotensión, bradicardia., hipotermia.	Noradrenalina, aciclovir, vancomicina,.	-	1 superviviente
Sütlüpmar et al (48)	1993	11	Turquía	30-120 minutos	Náuseas vómitos bradicardia mareos, hipotensión	Solución salina intravenosa, atropina	5 días	11 supervivientes

Yorgun et al (49)	2010	1	Turquía	3 horas	Visión borrosa, mareos, síncope	Atropina, solución salina intravenosa	12 horas	1 superviviente
Nesligul et al (50)	2008	1	Turquía	3 horas	Dolor en el pecho y brazo izquierdo, hipotensión	Solución salina intravenosa, aspirina, heparina.	-	1 superviviente
Asim et al (51)	2012	1	Turquía	2 horas	Náuseas, vómitos, debilidad, bradicardia, hipotensión	Atropina, solución salina intravenosa	24 horas	1 superviviente
Oguzturk et al (52)	2012	1	Turquía	2 horas	Sudoración, mareos, náuseas, astenia.	Solución salina intravenosa, atropina	24 horas	1 superviviente
Fatih et al (53)	2014	1	Turquía	2 horas	Náuseas, vómitos, debilidad, bradicardia, hipotensión	Atropina, solución salina intravenosa	24 horas	1 superviviente
Sumerkan et al (54)	2013	116	Turquía	1-3 horas	Bradicardia, hipotensión	Solución salina intravenosa, atropina	15 horas	116 supervivientes

Hakan et al (55)	2013	1	Turquía	2 horas	Mareos, malestar, bradicardia, hipotensión	Solución salina intravenosa, atropina	24 horas	1 superviviente
Shah et al (56)	2017	2	Nepal	15-60 minutos	Náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión	Solución salina intravenosa, atropina	2-4 días	2 supervivientes
Özlem et al (57)	2014	1	Turquía	-	Síncope, náuseas, vómitos, dolor lado derecho del cuerpo, bradicardia, hipotensión	Atropina, Solución salina intravenosa	-	1 superviviente
Ergun et al (58)	2005	1	Turquía	2 horas	Síncope, bradicardia, hipotensión	Atropina	24 horas	1 superviviente

Tabla 1: Resultado de la revisión de los artículos del estudio

Se obtuvieron 3 artículos previos a 2005, siendo el artículo más antiguo uno publicado en 1993, donde se explican las intoxicaciones de 11 hombres en ese periodo de tiempo (48). Entre 2006 y 2010 se publicaron un total de 15 artículos, se recogieron 22 artículos publicados entre 2011 y 2015 y los obtenidos después del 2015 fueron 9, en el más actual fue en 2019, un caso en de intoxicación en Nueva York (47). **Figura 1**

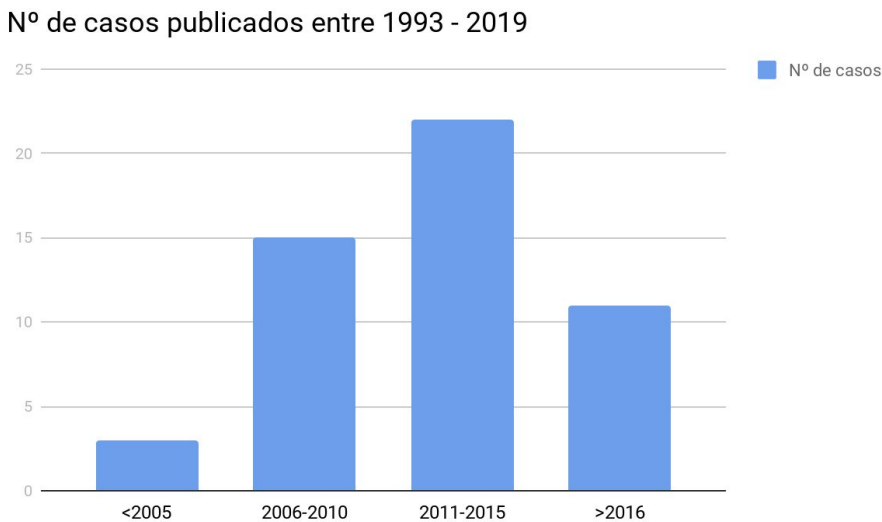


Figura 1: Número de casos publicados entre 1993 - 2019

De los 599 casos revisados, se recogieron datos de 451 (77.12%) hombres, mientras que mujeres fueron 136 (22.70%). También destacar la presencia de 1 bebé al que no se le determinaba el sexo en el artículo.

No se obtuvieron las edades de todos los pacientes, pero en la mayoría de los casos los pacientes eran de una edad avanzada, más de 50 años, siendo el más joven un bebé de 57 semanas y el más anciano una mujer de 89 años (26).

El principal foco de intoxicaciones se encuentra en Turquía, con 40 casos, una pequeña parte de los casos en Asia, Hong Kong, Nepal y Corea, con 6 casos, 2 casos en Europa y 1 caso en América.

La aparición de los síntomas tras la ingestión de la miel, oscila de 30 minutos hasta llegar a las 4 horas dependiendo de la cantidad ingerida por el paciente.

Sin embargo la cantidad de miel ingerida era prácticamente desconocida en muchos de los casos, por lo que es difícil ajustar las dosis exactas y el tiempo de aparición de los síntomas. Aun así, la mayoría que lo contaba lo definía como una “cucharadita” de miel en el desayuno, lo que equivalía a unos 5 - 30 gramos.

Los principales síntomas que presentaban los pacientes eran diversos, sobretodo náuseas, vómitos, bradicardia, hipotensión, síncope, bloqueos auriculoventriculares y más, todos los síntomas están recogidos en la **Tabla 2**.

SÍNTOMAS	Nº DE CASOS	% PORCENTAJE
Náuseas	233	38.89
Vómitos	153	25.54
Síncope	106	17.69
Visión borrosa	32	5.34
Hipotermia	4	0.66
Dolor en el pecho	12	2.00
Bloqueo AV	74	12.35
Bradicardia	502	83.80
Hipotensión	525	87.64
Infarto	5	0.83
Mareos	147	24.54
Sudoración	72	12.02
Alucinaciones	3	0.50

Tabla 2: Síntomas comunes entre los pacientes

Tratamiento principal fue con atropina y una reposición de líquidos intravenosos, en otros casos cuando los síntomas eran más graves se tratan con medicamentos concretos como heparina o ácido acetilsalicílico. La atropina fue utilizada en 462 (77,12%) pacientes y la solución salina intravenosa en 515 (85,97%) pacientes. Además en algunos casos más puntuales se utilizaron otros agentes como aspirina, dopamina o heparina En algunos casos no hubo necesidad de emplear fármacos o líquidos, únicamente con monitorización fue suficiente.

La cantidad de atropina que se ponía variaba según la bradicardia que sufriera el paciente, estos datos están recogidos en la **Tabla 3**, algunos estudios no concretaban la cantidad usada por lo que no han sido recogidos.

En los 599 caso no hubo registros de ninguna muerte.

TRATAMIENTO	CANTIDAD	Nº DE PACIENTES
Atropina	0,5 mg	110
	1 mg	285
	2 mg o más	17
Solución salina		515
Otros medicamentos	Heparina	3
	Aspirina	4
	Dopamina	2
	Clopidogrel	2

Tabla 3 - Tratamiento contra la intoxicación

DISCUSIÓN

La intoxicación por mad honey es una intoxicación que se conoce desde hace tiempo, el principal uso que se le da a este tipo de miel es como agente edulcorante, sin embargo el uso de la miel también tiene muchas razones populares.

Algunos la tomaron ya que creían que tenía efectos ante trastornos digestivos, como dolores de estómago o úlceras duodenales (24). Otras razones son para luchar contra la hipertensión (26), puesto que produce una bajada de la presión sanguínea. También es muy popular la creencia de que esta miel puede ayudar a la mejora del rendimiento sexual (11, 15).

La mayoría de pacientes que tuvieron la intoxicación tenían una edad avanzada de más de 50 años, si bien es cierto que algunos pacientes eran menores de 20 años, lo normal es que la intoxicación se vea en personas mayores. El motivo de esto podría estar relacionado con estas creencias.

Un caso curioso es el de un bebé al que se le dio esa miel debido a que tenía problemas respiratorios y la familia había escuchado que esto podría ayudarle a quitarlos (20).

Las creencias populares son la principal razón por la que se utiliza este tipo de miel, ya que se lleva consumiendo desde hace siglos, sin embargo la gente no conoce bien los efectos problemáticos que puede provocar por lo que aún se ven casos de estas intoxicaciones.

La intoxicación por mad honey se conoce desde hace mucho tiempo, en el 401 a.C el ejército de Jenofonte fue intoxicado tras la ingesta de la miel que contenía las grayanotoxinas. Los casos actuales que se recogen empezaron desde 1983 (59).

Los síntomas que provoca la miel depende de la cantidad de ingerida, sin embargo no hay un consenso sobre cuál es la dosis mínima para que aparezcan los síntomas, sin embargo se dice que “una cucharadita” puede ser suficiente para la aparición de los síntomas (28), esta cantidad suele oscilar entre los 5 - 30 gramos (33).

En general, la aparición de los síntomas oscila entre unos pocos minutos hasta más de 4 horas, dependiendo la cantidad ingerida.

Los principales síntomas que produce la miel son náuseas y vómitos, otros síntomas a destacar son la visión borrosa y la sudoración.

Los efectos más comunes son la hipotensión y la bradicardia que pueden ser de real peligro, aunque no se han recogido muertes en la literatura, los síntomas que provocan esto son mareos, debilidad, síncope, hipotermias y los dichos anteriormente. La bradicardia es la disminución de la frecuencia cardiaca a 60 ppm en adultos, mientras que la hipotensión es la bajada de la presión sanguínea. Estos

dos efectos están relacionados con los síntomas habituales que presentan los pacientes y son las principales consecuencias de la intoxicación

En los casos más graves puede ocurrir un bloqueo auriculoventricular o incluso llegar al infarto, si bien estos casos antiguamente se veían menos, actualmente es más común que exista un bloqueo auriculoventricular completo, por lo tanto se define como uno de los principales efectos que puede provocar la mad honey.

Algunos de estos síntomas se pueden confundir con el diagnóstico de otras enfermedades como un derrame cerebral (43). La ingestión de la miel puede desencadenar otro tipo de enfermedades como hepatitis (26), síndrome de kounis (40), problemas neurológicos (21)... Si es cierto que este tipo de enfermedades son puntuales, y hay muy poco casos o son únicos, esta bien tenerlos en cuenta ya que la mad honey puede desencadenar nuevas enfermedades que aún no se han descrito en la literatura.

En un estudio se compararon los niveles de glucosa de 46 personas para comprobar si la mad honey cambiaba los niveles de glucosa al ser consumida, ya que la grayanotoxina favorece la secreción de insulina en animales (18), el estudio se determinó que la ingestión de mad honey no disminuye los niveles de glucosa en humanos, como algunas creencias populares hacen creer.

Para tratar la intoxicación por mad honey se utiliza atropina y una infusión salina intravenosa para la recuperación de la hipotensión y la bradicardia. En casos leves con dejar a los pacientes en observación es suficiente.

La atropina reduce las secreciones y la transpiración, también deprime el nervio vago y así se incrementa la frecuencia cardíaca (10).

La intoxicación es provocada por una neurotoxina, la grayanotoxina, que se produce en los rododendros, la planta con la que se elabora esta miel. El metabolismo y la excreción de grayanotoxina suele durar unas 24 horas y, por lo tanto, los síntomas no duran más de un día. Ahora bien, dependiendo de la gravedad de la intoxicación el tiempo de recuperación puede ser mayor (48).

El diagnóstico de la intoxicación debe de hacerse con mucho cuidado, ya que se puede equivocar con otro tipo de enfermedades debido a sus síntomas tan comunes. La principal zona donde se encuentran los casos es la zona del Mar negro, más en concreto Turquía. Esto tiene sentido ya que es la zona donde más producción de esta miel se produce. Sin embargo gracias a las ventas por internet y toda la globalización, es fácil conseguir este producto en otros lugares. (47)

CONCLUSIÓN

1. Las intoxicaciones provocadas por mad honey se conocen desde hace mucho tiempo, ya desde el año 401 a.C hay registros, su historia se conoce sobretodo por la zona del Mar Negro donde crecen los rododendros, las plantas de las que se produce este tipo de miel. Antiguamente se decía que los que consumían esta miel parecían “locos” de ahí sale el nombre que se le proporcionó, mad honey (miel loca).
2. Son muchas las creencias sobre esta miel, como que favorece el tratamiento de la hipertensión, mejora el rendimiento sexual o incluso que puede curar enfermedades gastrointestinales. Sin embargo nada de esto es cierto, sino que provoca unos síntomas que si se agravan mucho pueden ser peligrosos. Este motivo también explica que la mayoría de los pacientes fuesen gente de edad avanzada.
3. La toxina causante de la toxicidad de la miel es la grayanotoxina, esta toxina se impide la despolarización de la célula y produce un estado de excitación completo. La toxicidad de la miel depende de la cantidad de toxina que haya en ella, sin embargo esto es difícil de valorar ya que las concentraciones son variadas. Por lo que los síntomas pueden aparecer con una o varias cucharadas de miel y tardar más o menos tiempo.
4. Los síntomas más comunes en la intoxicación son náuseas, vómitos, mareos y síncope. Estos síntomas están provocados por la bradicardia, la bajada de pulsaciones por minutos, y la hipotensión, la disminución de la presión sanguínea.
5. El tratamiento de la intoxicación principalmente es la recuperación de la bradicardia y la hipotensión, esto se consigue gracias a la atropina que dependiendo de la gravedad de la bradicardia se inyecta más o menos. También se trata con sueros salinos intravenosos y si la intoxicación no es muy grave no necesita tratamiento.
6. La localización de los casos de la intoxicación son mayormente en Turquía, lugar donde se fabrica esta miel y es más conocida por la sociedad. No obstante, también se han registrado casos en lugares alejados como Estados Unidos o Alemania, así que es importante tener en cuenta la posibilidad de la compra de este tipo de miel por sitios como Internet al que tiene acceso todo

el mundo.

7. Es importante realizar una anamnesis antes de diagnosticar algo ya que los síntomas que se producen en la intoxicación pueden ser comunes en otro tipo de enfermedades o intoxicaciones por lo que siempre existe la posibilidad de una intoxicación por mad honey, independientemente el lugar donde se produzca la intoxicación.
8. Para el uso medicinal de la mad honey se necesitan realizar más estudios para observar bien si de verdad se le puede dar un uso medicinal, debido a la toxicidad de las grayanotoxinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valega, O. 2005. Todo sobre la miel. en: <https://www.apiservices.biz/es/articulos/ordenar-por-popularidad/938-todo-sobre-la-miel> / última consulta 24 de febrero de 2020
2. Larry Dossey. Mad Honey: Reflections on Sweetness, death, and the politics of healthcare. *EXPLORATIONS*. 2015; 11(5): 333-341.
3. Lampe KF. Rhododendrons, mountain laurel, and mad honey. *JAMA*. 1988; 259(13): 2009.
4. Infojardin 2020. Rododendro - Rhododendron spp. en: <https://fichas.infojardin.com/arbustos/rhododendron-rododendro.htm> / última consulta 24 de febrero de 2020
5. Ahmet Tekinsoy, Seher Orbay Yasli, Ayhan Sarita, Harun Gune, Ertugrul Kay, Feruza Turan Sonmez. Analysis of Mad Honey (Grayanotoxin) Cases Admitted to Duzce University School of Medicine Emergency Department. *Open Journal of Emergency Medicine*. 2017; 5: 13-24
6. Jansen, S. A., Kleerekooper, I., Hofman, Z. L., Kappen, I. F., Stary-Weinzinger, A., & van der Heyden, M. A. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovascular toxicology*. 2012; 12(3), 208–215.
7. Koca, I. and Koca, F.A. Poisoning by Mad Honey: A Brief Review. *FOOD CHEM TOXICOL*. 2007; 45: 1315-1318.
8. Jansen, S. A., Kleerekooper, I., Hofman, Z. L., Kappen, I. F., Stary-Weinzinger, A., & van der Heyden, M. A. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovascular toxicology*. 2012; 12(3), 208–215.

9. Spain Vademecum. 2020. Atropina. de <https://www.vademecum.es/principios-activos-atropina-a03ba01> / última consulta 25 de junio de 2020

10. Hasan Demir, Arzu Denizbasi, and Ozge Onur. Mad honey intoxication: a case series of 21 patients. *ISRN toxicology*. 2011, 526426.

11. Turgut Karabag, Rasit Sayin, Nesimi Yavuz, and Ziyaeddin Aktop. Type 2 myocardial infarction after ingestion of mad honey in a patient with normal coronary arteries. *The Korean J Intern Med*. 2015; 30: 540-542

12. Kumral Ergun Cagli, Omac Tufekcioglu, Nihat Sen, Dursun Aras, Serkan Topaloglu, Nur Basar, Sevil Pehlivan. Atrioventricular block induced by mad-honey intoxication: confirmation of diagnosis by pollen analysis. *TEX HEART I J*. 2009; 36 (4): 342-344.

13. Abdulkadir Gunduz, Ismet Durmus, Suleyman Turedi, Irfan Nuhoglu, Serkan Ozturk. Mad honey poisoning-related asystole. *Emerg Med J*. 2007; 24 (8): 592-593.

14. Farid Aliyev, Cengizhan Türkoğlu, Cengiz Çeliker. Nodal Rhythm and Ventricular Parasystole: An Unusual Electrocardiographic Presentation of Mad Honey Poisoning. *Clin Cardiol*. 2009; 32 (11): 52-54.

15. Mikail Yarlioglu, Mahmut Akpek, Idris Ardic, Deniz Elcik, Omer Sahin, Mehmet Gungor Kaya. Mad-Honey Sexual Activity and Acute Inferior Myocardial Infarctions in a Married Couple. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38 (5): 577-580.

16. Ayhan Saritas, Hayati Kandis, Davut Baltaci, Ismail Erdem. Paroxysmal atrial fibrillation and intermittent left bundle branch block: an unusual electrocardiographic presentation of mad honey poisoning. *CLINICS* 2011; 66 (9): 1651-1653

17. Sammy PL Chen, YH Lam, Vember CH Ng, FL Lau, YC Sze, WT Chan, Tony WL Mak. Mad honey poisoning mimicking acute myocardial infarction. *Hong Kong Med J* 2013; 19: 354-356
18. S Yaylaci, I Kocayigit, E Aydin, A Osken, AB Genc, MA Cakar, A Tamer. Clinical and laboratory findings in mad honey poisoning: A single center experience. *Niger. J. Clin. Pract.* 2014; 17(5): 589-593
19. H. Uzun, H. Narci, I. Tayfur, K.U. Karabulut, O. Karcioğlu. Mad honey intoxication: what is wrong with the blood glucose? a study on 46 patients. *Eur Rev Med Pharmacol.* 2013; 17: 2728-2731
20. WT Poon, CH Ho, KL Yip, CK Lai, KL Cheung, Rita YT Sung, Albert YW Chan, Tony WL Mak. Grayanotoxin poisoning from *Rhododendron simsii* in an infant. *Hong Kong Med J.* 2008; 14(5): 405-407
21. Tirtha Man Shrestha | Gaurav Nepal, Yow Ka Shing, Laxmi Shrestha. Cardiovascular, psychiatric, and neurological phenomena seen in mad honey disease: A clinical case. *Clin Case Rep.* 2018; 6: 2355-2357.
22. S. Yaylaci, O. Ayyildiz, E. Aydin, A. Osken, F. Karahalil, C. Varim, M.V Demir, A.B. Genç, S. Sahinkus, Y. Can, I. Kocayigit, C. Bilir. Is there a difference in mad honey poisoning between geriatric and non-geriatric patient groups? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19: 4647-4653
23. Serkan Emre Eroğlu, Oğuz Urgan, Özge Ecmel Onur, Arzu Denizbaşı, Haldun Akoğlu. Grayanotoxin (Mad Honey) - Ongoing Consumption After Poisoning. *Balkan Med J.* 2013; 30: 293-295
24. H Özhan, R Akdemir, M Yazici, H Gündüz, S Duran, C Uyan. Cardiac emergencies caused by honey ingestion: a single centre experience. *Emerg Med J.* 2004; 21: 742-744.
25. Laurentiu Broscaru, Claudiu Dobre, Frederik Rösick, Arnela Halilovic, Dietrich Gulba. Mad honey disease. *EJCRIM.* 2017; 4

26. Fatma Sari Dogan, Vehbi Ozaydin, Onur Incealtin, Ozlem Guneyssel, Merve Demireller. A case of acute hepatitis following mad honey ingestion. Turk. J. Emerg. Med. 2015; 185-186

27. Adem Atici, Samim Emet, Ahmet Kaya Bilge, Kamil Adalet. Unexpected effect of mad honey poisoning on accessory pathway. Pacing Clin Electrophysiol. 2018; 41: 663-665.

28. Chang Hwan Sohn, Dong Woo Seo, Seung Mok Ryoo, Jae Ho Lee, Won Young Kim, Kyoung Soo Lim, Bum Jin Oh. Clinical characteristics and outcomes of patients with grayanotoxin poisoning after the ingestion of mad honey from Nepal. Intern Emerg Med. 2014; 9: 207-211.

29. Muhammet Rasit Sayin, Turgut Karabag, Sait Mesut Dogan, Ibrahim Akpınar, Mustafa Aydin. Transient ST segment elevation and left bundle branch block caused by mad-honey poisoning. Wien Klin Wochenschr. 2012; 124: 278-281.

30. Nihal Akar Bayram, Telat Keles,, Tahir Durmaz, Sıtkı Dogan, and Engin Bozkurt. A rare cause of atrial fibrillation: mad honey intoxication. Int. J. Emerg. Med. 2012; 43(6):389-391.

31. Mehmet Bostan, Habib Bostan, Ali Osman Kaya, Ozlem Bilir, Omer Satiroglu, Hızır Kazdal, Zakir Karadag, Engin Bozkurt. Clinical Events in Mad Honey Poisoning: A Single Centre Experience. Bull Environ Contam Toxicol. 2010; 84: 19-22

32. Ahmet Demircan, Ayfer Keles, Fikret Bildik, Gülbin Aygencel, N. Özgür Dogan, Hernán F. Gómez. Mad Honey Sex: Therapeutic Misadventures From an Ancient Biological Weapon. Ann Emerg Med. 2009; 54: 824-829.

33. Abdulkadir Gunduz, Emine Sayın Meriçé, Ahmet Baydın, Murat Topbaş, Hüküm Uzun, Süleyman Türedi, Asım Kalkan. Does mad honey poisoning require hospital admission? AM J EMERG MED. 2009; 27: 424-427

34. Young-Kwang Choo, Ha Yan Kang, Seong-Hoon Lim. Cardiac Problems in Mad-Honey Intoxication. *Circulation Journal*. 2008; 72: 1210-1211
35. Thomas W. Weiss, Peter Smetana, Michael Nurnberg, Kurt Huber. The honey man — Second degree heart block after honey intoxication. *Int. J. Cardiol*. 2010; 142: 6-7
36. Abdulkadir Gunduz, Suleyman Turedi, Hukum Uzun, Murat Topbas. Mad honey poisoning. *AM J EMERG MED*. 2006; 24: 595-598
37. Selçuk Yaylacı, Altuğ Ösken, Serdar Olt, Tayfun Temiz, Ali Tamer, Hüseyin Gündüz. Mad honey poisoning accompanied by hypotension and bradycardia. *Sakarya Medical Journal*. 2011; 1: 73-75.
38. Ali Aygun, Aynur Sahin, Yunus Karaca, Suha Turkmen, Suleyman Turedi, Su Youn Ahn, Suncheun Kim, Abdulkadir Gunduz. Grayanotoxin levels in blood, urine and honey and their association with clinical status in patients with mad honey intoxication. *Turk. J. Emerg. Med*. 2018; 18 (1): 29-33
39. Osken A, Yaylaci S, Aydin E, Kocayigit I, Cakar MA, Tamer A, et al. Slow ventricular response atrial fibrillation related to mad honey poisoning. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012; 3: 245-247.
40. Yakup Alsancak, Sina Ali, Mustafa Duran, Melike Polat, Serkan Sivri, Mehmet Bilge. A rare case of Kounis syndrome provoked by mad honey poisoning. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016; 2 (2): 103-105
41. Abdulkadir Gunduz, Asim Kalkan, Suleyman Turedi, Ismet Durmus, Suha Turkmen, Faik Ahmet Ayaz, Ahmet Ayar. Pseudocholinesterase Levels Are Not Decreased in Grayanotoxin (Mad Honey) Poisoning in Most Patients. *Int. J. Emerg. Med*. 2012; 43 (6): 1008-1013

42. Ozlem Bilir, Gokhan Ersunan, Ozcan Yavasi, Kamil Kayayurt, Baris Giakoup, Mehmet Bostan. How much should we observe patients with mad honey poisoning? *Biomed. Res* 2017; 28 (4): 1528-1532
43. Gülistan Halaç, Zeynep Zengin, Gülsen Meral Sezer. Honey Poisoning Case with Stroke-like Symptoms. *J NEUROL SCI-TURK*. 2014; 20:13-5
44. Sinan Akıncı, Uğur Arslan, Kamber Karakurt, Atiye Çengel. An unusual presentation of mad honey poisoning: Acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol*. 2008; 129: 56–58
45. Ali Aygun, Hava Semra Vuran,, Nurhak Aksut, Yunus Karaca, Abdulkadir Gunduz, and Suleyman Turedi. Mad Honey Poisoning–Related Hypothermia: A Case Series. *Int. J. Emerg. Med*. 2016; 50 (1): 51–54
46. Muhammet R. Sayin, Sait M. Dogan, Mustafa Aydin, Turgut Karabag, Extreme QT Interval Prolongation Caused by Mad Honey Consumption. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011; 27 (6): 870.e17 - 870.e19
47. Saman Setareh-Shenas, Scott Kaplin, Theodore C. Bania, Robert Kornberg. A Rare Case of Mad Honey Disease: A Reversible Cause of Complete Heart Block. *JACC: Case Reports*. 2019; 1 (4): 579-582
48. Sütlümar, N., Mat, A., & Satganoglu, Y. Poisoning by toxic honey in Turkey. *Arch. Toxicol*. 1993; 67(2): 148–150
49. Hikmet Yorgun, Ayşegül Ülgen, Kudret Aytemir. A Rare Cause of Junctional Rhythm Causing Syncope; Mad Honey Intoxication. *Int. J. Emerg. Med*. 2010; 39 (5): 656-658
50. Nesligul Yildirim, Mustafa Aydin, Fatih Cam, Oguzhan Celik. Clinical presentation of non–ST-segment elevation myocardial infarction in the course of intoxication with mad honey. *Int. J. Emerg. Med*. 2008; 26 (1): 108.e1-108.e2

51. Asım Kalkan, Mustafa Gökçe, Mehmet Erdem Memetođlu. An unusual clinical state: atrial fibrillation due to mad-honey intoxication. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012; 12: 361-367
52. H. Oguzturk, O. Ciftci, M.G. Turtay, S. Yumrutepe. Complete atrioventricular block caused by mad honey intoxication. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012; 16: 1748-1750
53. Fatih Sahpaz, Kemal Turker Ulutas, Atilla Aydin. An Unusual Clinical Case of Bradycardia and Confusion: Mad-Honey Intoxication by Grayanotoxin. *Int.Res.J. Basic Clin. Stud.* 2014; 2 (5): 53-54
54. M.C. Sumerkan, S. Korkut, S.B. Sozen. The impact of mad-honey intoxication on electrocardiography. *Int. J. Cardiol.* 2013; 163 (3): 30–31.
55. Hakan Uzun, İlyas Sarı, Cemalettin Güneş, Kenan Kocabay, Dursun Ali Şenses, Hayati Kandış. A child with bradycardia and hypotension related to mad honey intoxication. *Turk Arch Ped.* 2013; 48: 53-54
56. Shah B, Ojha I, Pandey K, Bhandari A, Dahal P, Dahal K. Bradycardia and Hypotension after Consumption of Wild Honey: Case Reports of Two Patients from the Eastern Nepal. *J Nutr Food Sci.* 2017; 7 (5): 626
57. Özlem Bilir, Gökhan Ersunan, Özcan Yavasi, Kamil Kayayurt, Atif Bayramglu. Mad honey poisoning presenting as transient ischemic attack. *TURK J GERIATR.* 2014; 17 (2): 210-213
58. Kumral Ergun, Omac Tufekcioglu, Dursun Aras, Sule Korkmaz, Sevil Pehlivan. A rare cause of atrioventricular block: Mad Honey intoxication, *Int. J. Cardiol.* 2005; 99 (2): 347-348

59. Sibel Silici, A. Timucin Atayoglu,. Mad honey intoxication: A systematic review on the 1199 cases. FOOD CHEM TOXICOL. 2015; 83: 282-290