

## INTOXICACIONES POR SETAS HEPATOTÓXICAS.


### CRITERIOS DE MAL PRONÓSTICO Y TRASLADO A UNIDAD DE TRASPLANTE

**Miguel Ángel Pinillos**

Desde la llegada a Urgencias, ante la sospecha de intoxicación por setas hepatotóxicas, debemos comenzar inmediatamente (“el tiempo es oro”) con el protocolo de tratamiento de este tipo de setas para eliminar las toxinas por tubo digestivo y vía renal, además de la administración del antídoto.

*Sed estrictos en dicho tratamiento, ya que su pronóstico dependerá de su efectividad.*

#### - ANAMNESIS

 <b>CHEK LIST. modificado</b>	
<b>Respecto a la seta</b>	¿Dónde la recogió? ¿Nombre de la seta? ¿Conoce la especie? ¿Es capaz de identificarla? ¿Ha consumido esa seta antes, sin problemas? ¿Dispone de alguna muestra de la/s seta/as que se comió? ¿Tienes alguna foto? ¿Cuál era su aspecto? Mostrar láminas o fotos de setas.
<b>Respecto a la ingesta</b>	Comida en crudo. Escaso tiempo de cocción, a la plancha, en el horno, revuelto, etc ¿Ha comido un solo tipo de seta o más de uno? ¿Qué cantidad ha consumido? ¿A qué hora la ha comido? ¿Qué día la consumió? ¿Ha hecho más de una comida? ¿Alguien más ha comido? ¿Presenta síntomas? ¿Has consumido alcohol?
<b>Respecto a la clínica</b>	¿A qué hora comenzaron los síntomas? ¿Tiempo transcurrido entre la ingesta y la clínica? ¿Cómo ha evolucionado la clínica? ¿Ha consultado antes? ¿Ha tomado o ha recibido algún tratamiento antes?

La información recogida a través de este cuestionario y la aportación de las posibles fotos ayudará a los expertos en micología a realizar la correcta identificación botánica, aunque no por ello se debe demorar el inicio del tratamiento en caso de sospecha de setas hepatotóxicas.

## CLÍNICA. FASES:

**I.- GASTROENTERITIS**, entre las 5-6 y 24 horas después de la ingesta con vómitos y diarrea profusa con alteración hidroelectrolítica/deshidratación.

**II.- LATENTE**, de las 12 a las 36 h. con resolución gastrointestinal.

**III.- HEPATORRENAL**, del 2º al 3º día, comienza la afectación hepática y renal.

**IV.-** A partir del 3º-4º día puede ir a mejor o puede ir a fallo hepático y precisar trasplante hepático o en llevar a la muerte en 6 días<sup>17</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### ❖ Clínico:

- Paciente con diarrea profusa y deshidratación.
- Periodo de incubación (inicio de los síntomas) mayor de 6 h. y menos de 8-9 h. (peor pronóstico)
- Periodo incubación mayor de 15 h. → mejor pronóstico.

❖ **Botánico**, por muestras de setas, fotos o láminas con fotos de hongos.

### ❖ Laboratorio:

- Amatoxinas positivas en orina, confirma el diagnóstico.
- Criterios pronósticos según niveles<sup>1,2</sup> de amatoxinas:

Concentración de amatoxinas en orina	Gravedad
< 3 ng/ml de orina de las primeras 24 o 48 h post ingesta	Ingesta leve o no ingesta
3-15 ng/ml de orina de las primeras 24 horas, o de 3-10 ng/ml de las 24-48 horas	Ingesta moderada
15- 50 ng/ml de orina de las primeras 24 horas, o 10-25 ng/ml de las 24-48 horas	Ingesta grave
> 50 ng/ml de orina de las primeras 24 h, o > 25 ng/ml de las 24-48 h.	Ingesta potencialmente mortal

Puede haber falsos negativos por una orina muy diluida, por insuficiencia renal o por recogida tardía de la muestra

- Transaminasas:

- En las primeras 24 horas suelen ser normales, si el paciente no tiene patología hepática previa.
- A partir del primer día pueden ir ascendiendo.
- Entre el 2º y el 3º día puede haber un ascenso brusco o en ocasiones de forma más gradual.
- A partir del 3º día empeoramiento franco (riesgo de fallo hepático/pretransplante o inicio descenso).

## - COAGULACIÓN<sup>8,9,10</sup>

### Importancia de la alteración de la coagulación en el pronóstico de estas intoxicaciones.

Hay que tener en cuenta que el **tiempo de protombina (Tp)** puede alterarse por:

- Diarrea (descenso de la vitamina k2),
- Por la administración de N-acetilcisteína (NAC), probablemente por la reducción de enlaces disulfóxidos de los factores de coagulación, lo que alteraría de forma reversible su actividad) y puede acortarse ligeramente si se administra vitamina k1.

Por todo ello se añaden a la analítica otros factores que no dependan de la vitamina K, y como complemento del Tp, que son la **antitrombina III (ATIII o simplemente AT)** y el **factor V**.

Como la vida media de la protrombina es de 3 días, la del factor V un día y la del factor VII de unas 6 horas, si a las 48 horas tenemos un Tp menor del 30% ello indica que no sólo en ese momento la función hepática está seriamente comprometida, sino que la síntesis de factores por parte del hígado lo ha estado desde muchas horas antes.

**Si a las 48 horas desde la ingesta, la analítica presenta una caída rápida y precoz del Tiempo de protrombina (Tp) por debajo del 30% y menos del 25% a las 60 horas, es criterio de mal pronóstico.**

**Entre 36-48-60-72 horas, si el Factor V es < 15% o la antitrombina III es < 30% y el TP <30%, refiere grave daño celular ya que depende de hepatocito independientemente que se haya administrado NAC o Vitamina K.**

## - OTROS DATOS, peor pronóstico<sup>13</sup>

En la anamnesis y datos clínicos:

- Edad: niños < de 10 años y adultos mayores de 65 años.
- Hepatopatía previa.
- La cantidad de setas ingeridas (> de 50 g) y dosis de amanitinas de 0,1 mg/kg de peso corporal que equivale a un sombrero de Amanita (60 g), que puede ser letal, según la especie.
- La precocidad de los síntomas > 6h y < 9 h.
- Ingreso tardío o tratamiento "insuficiente".
- Encefalopatía hepática de cualquier grado o ictericia.

Deterioro analítico de alto grado:

- Presencia de Insuficiencia renal > 3,4 mg/dl.
- Lactato elevado con acidosis metabólica.
- Amatoxinas (ver más arriba)
- Coagulopatía (INR > 3,5 h TP < 25-35%)
- Gran elevación de transaminasas, se habla de hepatotoxicidad por encima de 1.000.
- Ictericia con cifras > 5 mg/dl
- Hipoglucemia.
- La **formula MELD**: Este se aplica para "non-acetaminophen-induced or other acute liver toxicity."

## TRATAMIENTO

- Comienzo precoz, una vez se sospecha, con una dosis de Carbón Activado (CA), sueroterapia para forzar diuresis y Silibilina (disponible en nuestro centro). En caso de caída de stock, Penicilina

- Ingreso en Observación seguir con tratamiento y controles clínicos/ analíticos:

- CA múltiples dosis y aspiración nasogastro-duodenal (esta maniobra extrae gran cantidad de toxinas) y si no es posible dar por boca el CA (menos eficaz). Valorar drenaje biliar<sup>4,6</sup>.
- Descontaminación digestiva con sonda nasogástrica (aspirado de reflujo gastroduodenal) si no hay posibilidad de instalar una sonda duodenal
- Sueroterapia para mantener excelente diuresis horaria (eliminación importante de toxinas).
- Silibilina (Antídoto).
- NAC, si presenta afectación hepática.
- Vitamina K, en caso de afectación hepática o alteración de la coagulación.
- Trasplante hepático previo MARS.

Si apartir de las 72 horas (3-4º día) desde la ingesta se cumplen varios criterios de los enumerados anteriormente debe ser enviada a una Unidad con cirugía de trasplante.

En caso de no cumplirse dichos criterios, es posible que los siguientes días mejoraran todos los parámetros solucionándose "ad integrum".

- En resumen:

Paciente que acude al comienzo de los síntomas: con la ausencia de predictores de gravedad y tratamiento precoz y completo, con seguimiento clínico y analítico estrecho, hasta el final del tercer día, sin una lesión hepática importante, se puede hablar de buen pronóstico.

Paciente que acude sal segundo-tercer día: el tratamiento "eficaz" se inicia tarde o este es incompleto, hay menor margen de tiempo para tomar decisiones con relación a un trasplante, se considera como un valor predictivo de mal pronóstico.

## TRASPLANTE HEPÁTICO <sup>11,12,14,15,16</sup>

Si al 3-4º día cumple criterios de mal pronóstico o si estos criterios se cumplen antes, habrá que ponerse en contacto con la Unidad de Cirugía del Trasplante hepático.

De los criterios para su realización en estos momentos creemos que son los **Escudíe**:

- Intervalo entre ingestión y diarrea < 8h
- A partir del 4º día de la ingesta: Tp <10%  
INR 6-7
- Encefalopatía hepática (relativo, no decisivo)

**Se debe realizar el trasplante: no muy pronto porque hay recuperaciones sin secuelas ante la ingesta de amatoxinas junto al inconveniente de toma de inmunodepresores de por vida y no muy tardío para evitar el fallo multiorgánico que puede contraindicar el trasplante.**

### **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Nogué S., Escoda O., Escorsell A y Reverter E. Setas con periodo de incubación largo. En Toxicología Clínica. Ed Elsevier. 2019: 545-549.
2. Ona Escoda, Enric Reverter, Jordi To-Figueras , Gregori Casals , Javier Fernández, Santiago Nogué . Potential value of urinary amatoxin quantification in patients with hepatotoxic mushroom poisoning. Liver Int. 2019;39(6):1128-1135. doi: 10.1111/liv.14028.Epub 2019 Feb 17.
3. Amatoxin-containing mushroom poisoning including ingestion of Amanita phalloides. UptoDate 2016
4. Floersheim GL. Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Myths and advances in therapy. Med Toxicol 1987; 2:1.
5. Enjalbert F, Rapior S, Nouguié-Soulé J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40:715.
6. Jian Sun, Yu-Tao Zhang, [...], and Cheng-Ye Sun. Effect of Biliary Drainage on the Toxicity and Toxicokinetics of *Amanita exitialis* in Beagles. Toxins (Basel), 2018; 10 (6): 215-33. doi: 10.3390/toxins10060215.
7. Piqueras J: Hepatotoxic Mushroom Poisoning: Diagnosis and Management. *Mycopathologia*, 105:99-110, 1989.
8. Messini N (1965): L'epatopatia da Amanite mortali. *Clin Terap*, 35:99-125.
9. Floersheim GI, Weber O, Tsuchumi P, Ulbrich M (1982): Die Klinische Knollenblätterpilzvergiftung (*Amanita phalloides*): Pronogstische Faktoren und Therapeutische Massnahmen. *Schweiz Med Wchr*, 112:1169-1177.
10. J Piqueras, I Nicolau, P Valentin, M Picó: Valor pronóstico del tiempo de protrombina en la intoxicación por *Amanita phalloides* en relación con el trasplante hepático. *Revista Iberoamericana de Trombosis y Hemostasia*, Volumen XI - Suplemento 1, 1998, p:136.

11. Josep Piqueras Carrasco. Intoxicaciones por setas, una actualización. Rev Esp Med Legal.2014; 40(1):19-29
12. Kim YJ. Et al. Prognostic value of decision criteria for emergency liver transplantation in patients with wild mushroom induced acute liver injury. Hepatology & Pancreatic Diseases International. 1018; 17 (3): 210-13.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1499387218300699>
13. Guía de actuación ante sospecha de intoxicación por setas-micetismos. Subdirección de Gestión y Seguimiento de Objetivos en Hospitales. Salud Madrid
14. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. J Hepatol. 2005 Feb;42(2):202-9
15. Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B, Stravitz RT, McGuire BM, Fix OK; United States Acute Liver failure Study Group. Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America. Liver Int.2016 Jul;36(7):1043-50.
16. Youn-Jung Kim, HyungJoo Lee, SeungMok Ryoo, Shin Ahn, ChangHwan Sohn, Dong-Woo Seo, KyoungSoo Lim, WonYoung Kim. Prognostic value of decision criteria for emergency liver transplantation in patients with wild mushroom induced acute liver injury. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International 0 0 0 (2018) 1–4. ARTICLE IN PRESS.
17. Goldfrans LR. Mushrooms. En Golfrank`s Toxicologic Emergencies. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Golfrank LR and Hoffman RS. Eleventh Edition. 2019 McGraw-Hill Education. 1581-1596