

SETAS HEPATOTÓXICAS

Nikole Velilla, Mainer Igartua y Miguel Ángel Pinillos

Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Navarra

Introducción

La intoxicación por setas o micetismo se debe al consumo humano de setas tóxicas, en ocasiones fáciles de confundir con las especies comestibles por su aspecto y el lugar de crecimiento común. Existen más de 5000 variedades de setas en Europa y aproximadamente 1500 especies en

España, de las cuales 50-70% son tóxicas [1], sobre todo las del género *Amanita*, y de ellas, 5-6 especies son mortales.

Epidemiología [2]

La mayoría de las intoxicaciones se producen en otoño (entre octubre y diciembre) sobre todo en meses lluviosos, aunque al poder conservar las setas, se observan en todas las épocas del año. Habitualmente su consumo es colectivo.

Si se consume en el ámbito de la hostelería o en el de la comercialización tiene aspectos legales distintos. Se han descrito intentos suicidas en escasas situaciones.

En España se producen entre 200-400 casos anuales de intoxicaciones por *Amanita phalloides* que precisan atención e ingreso hospitalario.

Son más frecuentes en medio urbano que rural y algo mayor en el sexo masculino, en todos los grupos de edad, más frecuente en adultos, siendo de mayor gravedad y mortalidad en niños y ancianos con comorbilidades añadidas.

En cuanto a los casos que acuden a urgencias, los más los de mayor gravedad representan un 40- 50%.

Hay datos recogidos de la mortalidad a lo largo del siglo XX por los distintos autores, en los que se objetiva una disminución de la mortalidad (10-20%) debido a mejores tratamientos y mejor conocimiento de la intoxicación.

Clasificación de las intoxicaciones por setas

Dependiendo del inicio de los síntomas se pueden clasificar en 2 grandes grupos [2]:

- a) Comienzo temprano o periodo de latencia breve: primeras 6h de la ingesta; suelen ser intoxicaciones leves:
 - Intoxicación digestiva (gastroenteritis)
 - Intoxicación neurológica (síndrome Glutaminérgico/Gabaérgico)
 - Intoxicación neurovegetativa (síndrome micocolinérgico, muscarínico o sudoriano)
 - Intoxicación cardiovascular (síndrome nitroide, reacción tipo antabús por setas)
 - Intoxicación hemolítica por setas
 - Trastorno de hemostasia, dermatitis, alergias y otras intolerancias
- b) Comienzo tardío o periodo de latencia retrasado: intervalo en superior a las 6h; suelen ser intoxicaciones graves
 - intoxicación por setas hidracídicas (síndrome giromitrano)
 - intoxicación por setas nefrotóxicas (síndrome orellánico o cortinarinico)
 - intoxicación por setas hepatotóxicas (síndrome faloidiano o ciclopeptídico)
 - rabdomiolisis por setas
 - síndrome cerebeloso por colmenillas (*Morchella*)
 - acromelalgia o eritromelalgia por setas

Con respecto al periodo de incubación no debemos ser rígidos en las 6h, ya que a veces y durante la noche, se puede prolongar dicho periodo, por lo que hay que contextualizarlo con la clínica y la especie de seta implicada.

Hay que valorar los síndromes mixtos con síntomas precoces conjuntamente con síntomas tardíos dependiendo de la mezcla de setas ingeridas.

SÍNDROME CICLOPEPTÍDICO O FALOIDIANO

Un 40% de los micetismos que acude a urgencias se deben a esta causa, con un 90% de las muertes asociadas al consumo de setas [3].

Setas implicadas [3]: entre las más conocidas y frecuentemente asociadas a este síndrome está la familia de amanitas (*A. phalloides* (oronja verde, cicuta verde, ilkor en vasco; fanera borda o farinot en catalán), *A. bisporigera*, *A. virosa*, *A. ocreata*, *A. verna*)

Además están implicadas otras especies de los géneros *Lepiota* (*L. brunneoincarnata*, *L. helveola*, *L. fulvella*) y *Galerina* (*G. marginata*, *esculenta* y otras especies).

Las toxinas son comunes a todas ellas (amatoxinas, falotoxinas, virotoxinas y toxofalinas).



(Fuente de las imágenes: <https://es.wikipedia.org>)

FISIOPATOLOGÍA

La toxicidad de la *Amanita phalloides* se debe principalmente a dos tipos distintos de toxinas:

- Las falotoxinas son heptapéptidos bicíclicos que causan daño en la pared de los enterocitos y son las responsables de la clínica gastrointestinal inicial. No se absorben por el intestino y no alcanzan el hígado [4].

- Las amatoxinas (amanitinas) son responsables de la toxicidad hepática. Son octapéptidos bicíclicos. De las 10 amatoxinas que existen, la alfa amatoxina, junto con la beta amatoxina son las responsables de la toxicidad en humanos.

Inhiben la enzima RNA polimerasa II, con lo que se produce fallo en la síntesis de proteínas y la muerte celular. Los órganos del cuerpo con mayor tasa de replicación (hígado, riñón e intestino), son los más afectados.

La alfa amatoxina puede producir daño celular por otros mecanismos.

No se destruyen con el calor y resisten tras largos periodos de almacenamiento en frío.

La dosis letal es tan pequeña como para producir la muerte con 0.1 mg/Kg peso. Una seta puede contener de 0.2-0.4 mg, por lo que la ingesta de 50 g de setas frescas o menos puede ser letal.

Se absorben en el epitelio intestinal y se unen poco a proteínas.

El hígado es el órgano más afectado, puesto que es el primer destino tras la absorción intestinal. En el hígado se transportan por transportadores no específicos a los hepatocitos donde producen extensa necrosis centrolobulillar.

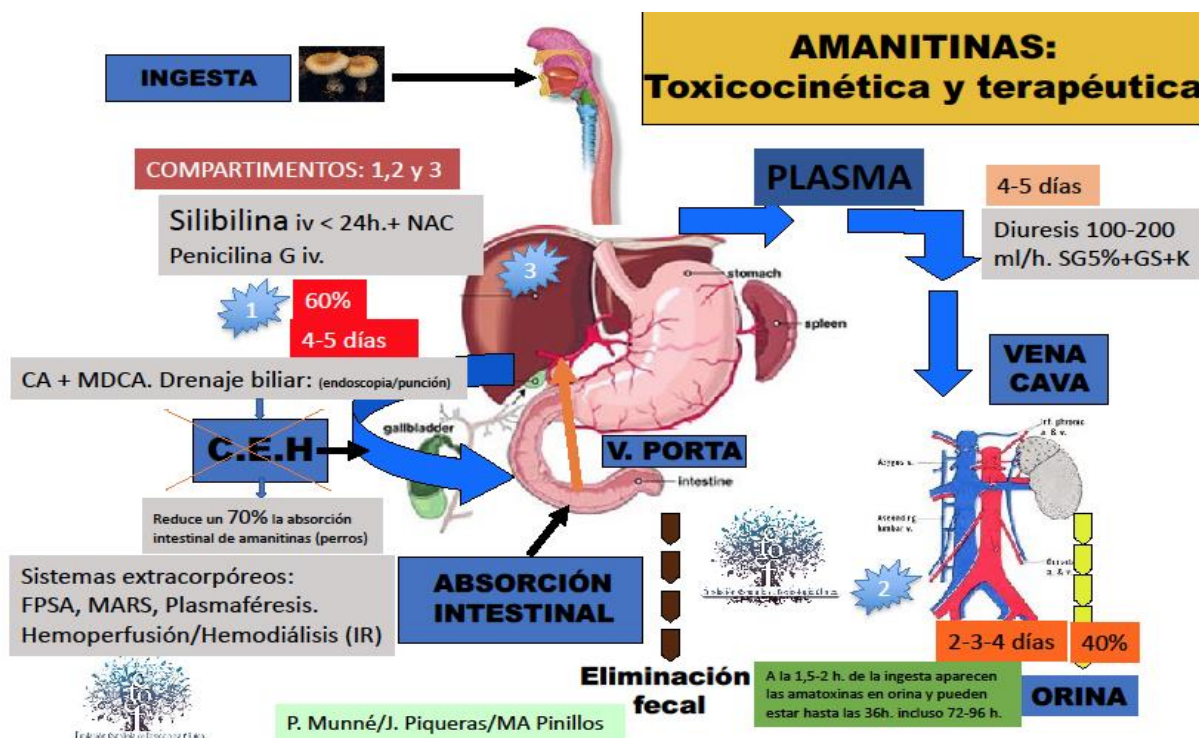
El 60% de la alfa amatoxina absorbida se excreta a la bilis y regresa al hígado por medio de la circulación enterohepática.

En sangre circulan libres poco unidas a proteínas y se eliminan del plasma a las 48h de la ingestión. Se filtran y luego se reabsorben en los túbulos proximal y distal, produciendo necrosis tubular aguda. La toxina se detecta en orina en 1-2 h y puede eliminarse hasta 3-4 días tras la ingesta; su concentración en orina es habitualmente más elevada que en el plasma.

Las cantidades en el aspirado duodenal son muy elevadas y persisten hasta 96 h, cuando ya no se detectan sangre y orina.

Existen evidencias que apoyan una posible neurotoxicidad con episodios convulsivos, confusión, delirio y coma.

En estudios postmortem humanos y animales se ha objetivado daño en el páncreas, testículos y glándulas adrenales. No parece que atraviesen la placenta [3,4,5,6,7 y 8].



CLÍNICA

Puede variar desde una presentación subclínica hasta un fallo fulminante, dependiendo de la cantidad de toxina ingerida, las comorbilidades del paciente y del inicio entre los síntomas y el inicio del tratamiento.

Siempre que haya comido setas y el paciente esté sintomático, pensaremos en la posible ingesta de setas hepatotóxicas y si ha comido más de 2 tipos de setas, se seguirá el protocolo como si lo fueran.

Se puede presentar en 5 fases que aparecen pasadas las 6h de la ingesta [3,9]:

- fase 0: periodo de latencia o incubación, con ausencia de cualquier síntoma o signo. Puede durar de 6-40h, con un promedio de 10h.

- fase I (fase intestinal) entre 6-24 h de la ingesta. Cursa con gastroenteritis coleriforme pudiendo aparecer deshidratación, fallo renal agudo y shock hipovolémico. No hay datos analíticos de alteración en la coagulación ni en la función hepática.

- fase II (convalecencia) a las 24-36h post ingesta. Se aprecia una mejoría aparente del cuadro clínico, apareciendo signos de citolisis con parámetros de insuficiencia hepática y renal.

En pacientes con intoxicación severa, el paciente presentará evolución de la clínica de gastroenteritis severa al fallo multiorgánico.

- fase III, entre los 2-4 días post ingesta. Hay citolisis severa y anuria.

- fase IV (afectación visceral), a partir del 4º día; aparece la insuficiencia hepatocelular con hiperbilirrubinemia, elevación de cifra de transaminasas (generalmente > 2000 UI/L), alteración de la coagulación, hipoglucemia y encefalopatía. En la biopsia hepática se objetiva hay degeneración hepática grasa y necrosis centrolobulillar.

- fase V, a partir del 5º día, en la que puede aparecer: recuperación, fallo hepático (> 5º día) o muerte (> 6-9º día) por fallo multiorgánico.

DIAGNOSTICO

Lo más importante en Urgencias es hacer una anamnesis completa con datos aportados por el enfermo y familiares, exploración por aparatos y evaluar la gravedad. El diagnóstico de confirmación si se tiene a disposición, de detección de amanitinas en orina, no demorará el inicio del tratamiento en ningún caso [4,10].

1. Diagnóstico clínico, se establece con los siguientes datos: ingestión de setas en épocas otoñales especialmente en meses lluviosos, periodo de latencia > 6 h, diarrea intensa coleriforme con náuseas y vómitos.
2. Diagnóstico botánico: mediante la aportación de setas o fotografías similares a las ingeridas que posteriormente e identificar con laminas en urgencias. Es poco útil la valoración de restos de hongos en vómitos y diarreas, por estar alteradas por digestión en dichos fluidos.
Las setas se guardarán en papel de aluminio en el frigorífico para identificación por personal cualificado.
3. Diagnostico de confirmación, mediante la detección de amanitinas en la orina (muestra de elección siempre que se realice dentro de las 48h postingesta), sangre o en aspirado gástrico, con métodos específicos (radioinmunoanálisis, cromatografía, ELISA, etc) que se realizan en centros de referencia (en España es el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona donde se realiza radioinmunoanálisis de la orina).

Después de 4 días tras la ingesta habitualmente no se detectan ni en sangre ni orina.

La concentración de amanitinas en orina, permite una estimación pronóstica, que no siempre se cumple [7,9].

ESTIMACIÓN PRONÓSTICA DE LA GRAVEDAD DE UNA INTOXICACIÓN POR SETAS A PARTIR DE LA CONCENTRACIÓN DE AMATOXINAS EN ORINA.

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

(Intoxicaciones Agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Santiago Nogué Xarau) [9]

TRATAMIENTO

La sospecha de la ingesta necesita aplicar medidas rápidas en urgencias sin que sea a veces necesario realizar pruebas complementarias.

A su vez, se suspenderán dichas medidas si el laboratorio confirma la no existencia de amatoxinas y si no aparecen signos clínicos y de laboratorio de hepatotoxicidad a los 3 días del inicio del tratamiento [9].

Las medidas van dirigidas a restablecer el equilibrio hidroelectrolítico, a evitar la absorción de las toxinas y aumentar su eliminación del organismo, mediante [7]:

- descontaminación gastrointestinal con carbón activado
- prevención de la circulación entero-hepática con dosis múltiples de carbón activado
- fluidoterapia intensa para reponer las pérdidas digestivas por vómitos y diarreas y para acelerar la eliminación de amatoxinas en orina
- interrupción de la entrada de las amatoxinas en el hepatocito con silibinina y si no está disponible, con penicilina G sódica
- administración de terapia antioxidante con N-acetilcisteína en caso de afectación hepática
- manejo del fallo hepático, incluyendo la posibilidad de medidas de diálisis hepática (MARS®) y del trasplante hepático.

1) Medidas generales:

- Evaluación de la gravedad de la situación y asegurar ventilación y oxigenación.

Valorar la necesidad de ingreso en UCI y en un centro con disponibilidad de realizar trasplante hepático.

- Control de constantes: Tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria saturación de O₂, temperatura y diuresis horaria.

- Análítica sangre: hemograma, coagulación, bioquímica (glucosa, iones, calcio, pruebas de función hepática (AST, ALT, bilirrubina total y directa, albúmina, proteínas) y función renal) cada 12h. Otras determinaciones según la gravedad: amoniemia, gasometría con lactato.

- Recogida de orina (la primera muestra de orina) y/o contenido gástrico para valoración de amatoxinas en centros de referencia (para el Complejo Hospitalario de Navarra es el Reference Laboratory SA (Barcelona)); los resultados se obtienen a los 2 días en nuestro hospital. En el resto de los hospitales de España, el centro de referencia en el Hospital Clinic de Barcelona.

- Manejo agresivo y precoz del fallo hepático: evitar hipoglucemia, lactulosa para evitar hiperamoniemia, vitamina K y plasma fresco congelado si hay coagulopatía.

- Tratamiento de las complicaciones como sepsis, fracaso renal agudo, daño pulmonar agudo, encefalopatía, edema cerebral y alteraciones metabólicas.

2) Hidratación y aumento de la diuresis:

Rehidratación enérgica y precoz para eliminar el toxico con suero fisiológico o glucosalino a 60 ml/kg/día (unos 3-4 l/d), hasta conseguir diuresis de 100-200 ml/h durante los primeros 3-5 días. Posteriormente reducir los sueros según estado hemodinámico y cardiovascular.

3) Disminución de absorción de amatoxinas por vía digestiva:

No se recomienda el vaciado gástrico mediante lavado ni la administración de jarabe de ipecacuana. La eficacia de estos tratamientos está relacionada con la administración temprana, pero en la intoxicación por amanitinas, el periodo de latencia es prolongado, con lo que la utilidad de estas medidas es limitada [7].

La administración de jarabe de ipecacuana a niños en lugares alejados de centro hospitalario, puede estar indicado [7].

Administración carbón activado multidosis (Carbón ultra absorbente Lainco®, 25g y 50g) [9]:

Si el paciente está consciente, puede tomar el carbón activado vía oral.

Se administra con el paciente consciente y semisentado, cada 3h: si es líquido, se agita y se bebe; si es granulado, se diluyen 25 g de carbón activado en 200-250 ml de agua, bien disuelto.

Si el paciente no lo quiere tomar, o no lo tolera, se puede colocar una SNG (nº18 Frech), administrarlo a su través y luego pinzar (con una pinza de Kocher) la sonda 2h. Tras retirar la Kocher, se deja la sonda en declive y se vuelve a repetir la operación cada 3 h. Por esta técnica se logra aspirar del estomago la posible entrada desde duodeno.

Si no se tolera por vómitos, pautar antieméticos (recomendado el Ondansetrón®) y reducir la dosis y la velocidad de administración del carbón activado (12,5 g en 150 ml de agua).

Si el paciente no tiene diarreas espontáneas a las 12h de ingreso, se añade sulfato sódico 30 gr en 240 ml de agua (puede estar diluido en la misma solución del carbón activado), cada 12h.

Se mantiene la descontaminación hasta el 3-4º día de ingreso.

No se debe utilizar estas medidas en pacientes con íleo intestinal, perforación, obstrucción o en pacientes con bajo nivel de consciencia sin tener la vía aérea protegida.

La colocación de sonda nasoduodenal u otras técnicas de drenaje biliar (como drenaje biliar con colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)) para aspiración continua, han sido propuestos por varios autores, sobre todo cuando el paciente que acuden a urgencias a las 24h de la ingestión de setas. No hay evidencias que sugieran que el drenaje biliar sea superior o que mejore el tratamiento con dosis múltiples de carbón activado [7].

4) Antídotos:

No se ha comercializado antídoto que destruya o neutralice la toxina. Las sustancias que se utilizan, pueden revertir o evitar los daños tóxicos.

- Silibinina (Legalon SIL® 350 mg) es el mejor tratamiento disponible.

Es un isómero hidrosoluble de la silimarina, flavolignona extraída de la leche del cardo mariano (*Silybum marianum*).

Se emplea en la intoxicación por amanitinas porque, aunque el mecanismo preciso de su acción no está aclarado, produce efecto hepatoprotector (inhibe la unión de amatoxinas a la membrana de hepatocito, compite con las amatoxinas por el transporte transmembrana, interrumpe la secreción biliar y por tanto la circulación enterohepática de las toxinas, inhibe las TNF- α liberadas por los hepatocitos lesionados y estimula la síntesis de proteínas hepáticas de los hepatocitos dañados) [11,12].

Está aprobado su uso en Europa desde 1984. En Estados Unidos se usa como medicamento compasivo [13,14].

Hay estudios realizados en intoxicados por *A. phalloides* en la que se demuestra la reducción de los fallecimientos frente a los grupos no tratados con silibinina.

*** Posología en adultos:**

En el mercado hay envases para administración parenteral con 50 y 350 mg de silibinina. También existen capsulas con 100 mg, 150 mg y 300 mg.

Se prefiere la formulación endovenosa para el tratamiento de las intoxicaciones por amanitinas. Las perfusiones de Legalon[®] se debe administrar lo más temprano posible después de la intoxicación, incluso si no se ha confirmado la misma por setas hepatotóxicas.

La dosis recomendada es de 20-50 mg /kg peso/día iv, repartidas en 4 dosis de 2h de duración cada una o 5 mg/Kg/6h (para un adulto de 70 Kg se necesitará un vial (350 mg de silibinina) cada 6h).

Se administra entre 3-5 días hasta conocer analítica en orina del centro de referencia o la desaparición de los síntomas de intoxicación.

Algunos autores administran previamente 5 mg/kg iv en 1 h y continúan con la perfusión diaria de 20 mg/kg.

* **Efectos secundarios:** nauseas, dolor abdominal, artralgias, cefalea; muy raramente se objetiva flushing cutáneo durante la administración. Con frecuencia no conocida, aparece fiebre. Las reacciones anafilácticas son raras.

No debería administrarse en pacientes con alergia al cardo, kiwi, alcachofa u otros miembros de la familia Asteraceae [15,16].

- *Penicilina G sódica o bencilpenicilina sódica (Penibiot[®] ("1" (1.000.000 UI), "2" (2.000.000 UI), "5" (5.000.000 UI)); Penilevel[®] (vial 1 MUI, 2 MUI, 5 MUI, 10 MUI, 600.000); Sodiopen[®](vial 2 MUI, 5 MUI).*

Entre los posibles mecanismos de acción están: el desplazar la amanitina de su unión a las proteínas plasmáticas (sobre todo la albúmina), permitiendo su eliminación por la orina, la inhibición de los receptores OATP1B3 evitando la absorción del toxico por el intestino y/o hígado y la disminución la cantidad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) al reducir la flora intestinal que puede ser causa de la encefalopatía hepática [17].

*** Posología en adultos, pautas:**

- Penicilina G 300.000-1.000.000 UI/Kg/día iv en perfusión continua (máx 40 ml/día).

- Penicilina G: 2 millones de UI iv inicialmente (diluido en 50-100 ml suero fisiológico 0,9% en 30-60 min.) y seguir con 24 millones UI iv en perfusión continua (se diluye la dosis en 1000-2000 ml suero fisiológico 0.9%) en 24 h hasta conseguir la silibinina y en caso de no tenerla, se sigue con Penicilina G durante 2 días a la misma dosis y bajar la mitad de dosis a los 3-4 días.

Se debe ajustar dosis según función renal.

En caso de alergia a penicilina no hay alternativa.

* **Efectos secundarios:** puede producir coma, convulsiones, alteraciones hidroelectrolíticas (hiperpotasemia e hipernatremia), granulocitopenia severa, nefritis intersticial aguda y daño tubular renal, aunque la frecuencia de estos efectos secundarios no se conoce [15,16].

Uso conjunto de la penicilina y silibinina:

Tiene un mismo mecanismo de acción. Hay estudios realizados conjuntamente con los dos antitóxicos con peores resultados que usando cada uno por separado [7]. Para algunos autores existe un bloqueo competitivo perjudicial entre las dos sustancias, por lo que se recomienda el uso de silibinina y sólo si no está disponible, se administrará penicilina G.

Si están disponibles ambas sustancias, sólo se usará silibinina.

- **Otros agentes:**

- La ceftazidima (Fortam® vial 1gr y 2 gr) se ha propuesto como antibiótico alternativo betalactamasa por sus posibles efectos hepatoprotectores. Hay estudios que se sugiere que la ceftazidima a dosis de 4,5- 5.5 g/2h iv puede ser más eficaz que la Penicilina G sódica, aunque hay menos experiencia de uso y encarece el tratamiento [4,6].
- Se han estudiado otros antibióticos (aminoglucósidos, macrólidos o vancomicina) sin resultados concluyentes [7].
- Estudios experimentales en cultivos hepatocitos humanos sugieren que la ciclosporina A, paclitaxel y la rifampicina son potentes inhibidores de la recaptación de amatoxinas en los hepatocitos [7].
- Un avance reciente sugiere la polimixina B (antibiótico polipeptídico) como tratamiento prometedor. Se ha objetivado en simulaciones por ordenador que desplaza la amatoxina de la RNA polimerasa II. Se han realizado estudios en ratones expuestos a amatoxinas y dosis múltiples de polimixina a las 4,8 y 12h con supervivencia del 50%. No se ha probado su uso en humanos [6,18].

5) Terapia antioxidante:

Las amatoxinas aumentan la peroxidación lipídica que inestabiliza la membrana celular y produce muerte celular.

Se han usado varias sustancias antioxidantes en el tratamiento de la intoxicación por amatoxinas: N-acetilcisteína, vitamina C, cimetidina, ácido tióctico.

- N-Acetilcisteína (NAC) (Hidonac antidoto® 200mg/ml o Flumil Antídoto® 2 gr/10 ml)

Es fármaco donador de glutatión que esta descendido y elimina radicales libres.

Sobre todo, se han observado beneficios en la encefalopatía de grado I-II.

Aunque no haya consenso general, su administración en intoxicaciones por *A. phalloides* es práctica habitual en muchos centros.

Disminuye el tiempo de protrombina hasta en un 60% respecto a los niveles basales sin afectación hepática en un 28% de los pacientes a la hora de administración, que puede poner en entredicho la aplicación del trasplante hepático de urgencia [4], por lo que se aconseja administrarlo en caso de afectación hepática a partir del 2-3 día.

La afectación hepática se puede valorar por los valores de INR, T^º protrombina, transaminasas.

* Posología en adultos: Perfusión de NAC:

Se administra trascurridos 2-3 días de la intoxicación y en casos de afectación hepática.

Perfusión en 21 h: bolus de 150 mg/kg en 250 ml SG al 5% a pasar en 1 h + 50 mg/kg en 500 ml SG 5% a pasar en 4h + 100 mg/Kg en 500 ml SG 5% a pasar en 16h.

Posteriormente seguir con NAC 150 mg/kg/24h en SG al 5% hasta que se presenten signos biológicos de mejoría, que pueden aparecer a los 2-3 días del inicio del tratamiento [9].

* Efectos secundarios: Durante la infusión pueden aparecer reacciones anafilactoides (náuseas, vómitos, enrojecimiento, erupción cutánea, prurito, urticaria) y reacciones más graves. La mayoría se resuelven al suspender temporalmente la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado (antihistamínicos). Posteriormente habrá que reiniciar la perfusión a velocidad más lenta [15,16].

- **Otros agentes:**

- Ácido tióctico o ácido alfa lipoico, es una coenzima en el ciclo de Krebs. Es un potente antioxidante y tiene la propiedad de regenerar algunos antioxidantes como el glutatión. Como efecto secundario importante está la hipoglucemia. No fue confirmada su eficacia por estudios controlados, por lo que no se recomienda su uso [19,20].

- La vitamina C y la cimetidina tienen efectos antioxidantes y citoprotectores objetivados en modelos animales de intoxicación con amatoxinas. En humanos no se han realizado estudios controlados [6].

6) Otros tratamientos:

- Medidas extracorpóreas:

No está demostrada la eficacia de la depuración extra-renal (hemodiálisis, hemoperfusión o plasmaféresis) en la capacidad de extracción de amanitinas en el intoxicado [6,21]. La plasmaféresis no elimina más de 10 mcg de amatoxina.

Puede ser eficaz la hemodiálisis o la hemoperfusión si se aplica antes de las 36 h en pacientes de muy graves o si existe insuficiencia renal orgánica [9].

El sistema MARS® (molecular absorbent recycling system) al igual que el sistema Prometheus® (FPSA: fractionated plasma separation and absorption system), combina la depuración de sustancias hidrosolubles y unidas a la albúmina, aunque lo realizan de distintas maneras.

El objetivo de estos dos sistemas sería el mantenimiento de los pacientes con insuficiencia hepática grave mientras se recupera el órgano o se produce el trasplante del mismo.

Tiene pocos efectos secundarios en comparación con otras técnicas de depuración, que debe iniciarse lo más pronto posible.

Con estas 2 técnicas se dispone de tiempo para la regeneración hepática o de un tiempo de puente suficiente para el trasplante hepático ortotópico. Los estudios realizados hasta la fecha con el sistema Prometheus® son escasos y con limitaciones metodológicas [22-24].

-Trasplante hepático

Si a partir del 3º día la evolución es mala, con presencia de lesión hepática grave, hay que ponerse en contacto con la Unidad de Trasplante hepático más cercana.

Las dos opciones quirúrgicas son el trasplante ortotópico, considerada como técnica gold- standard en el fallo hepático inducido por amatoxinas o el trasplante parcial auxiliar, que puede dar lugar a regeneración del hígado nativo, con la eventual retirada del tratamiento inmunosupresor.

Existen varios criterios para realizar un trasplante urgente por fallo hepático agudo. Los criterios de Gazert han sido desarrollados para la intoxicación por amanitas.

Los más utilizados son los desarrollados por el hospital King's College [25].

Según Young-Jung et al deben seguirse los criterios de Escudie y el coma hepático no debe ser un criterio imprescindible

TABLE 1: Criteria for urgent liver transplantation in patients with ALF. Only Ganzert's criteria are developed specifically for Amanita phalloide poisoning.

Clichy's criteria	(a) Combination of a decrease in factor V below 30% of normal in patients over 30 years or below 20% of normal in patients below 30 years (b) Grade 3-4 encephalopathy
King's College criteria for nonparacetamol causes	(a) Prothrombin time over 100 s (=INR over 7) or (b) At least three of the following criteria: (i) prothrombin time over 50 sec (INR over 3.5), (ii) serum bilirubin over 300 µmol/L, (iii) age below 10 years or over 40 years, (iv) an interval between jaundice and encephalopathy over 7 days, (v) drug toxicity
King's College criteria for paracetamol causes	(a) Arterial pH below 7.3 or arterial lactate above 3 mmol/L after adequate fluid resuscitation or (b) Concurrently, serum creatinine above 300 µmol/L, INR above 6.5 and encephalopathy of grade 3 or more
Ganzert's criteria	(a) A decrease in prothrombin index below or equal to 25% of normal at any time between day 3 and day 10 after ingestion in association with (b) Serum creatinine over or equal to 106 µmol/L within the same time period
Escudie's criteria	Prothrombin index below 10% of normal (INR of ≈6) 4 days or more after ingestion

para indicar el trasplante, ya que si esperamos a su aparición será demasiado tarde [26], estos criterios identifican los casos fatales antes.

(Acute Liver failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. International Journal of Hepatology Volumen 2012).

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 [2].

La resolución de cuándo y cómo se debe decidir el trasplante es multidisciplinar: toxicólogos, intensivistas, hepatólogos y cirujanos.

PRONÓSTICO (ver aparte):

Los factores asociados a mal pronóstico son:

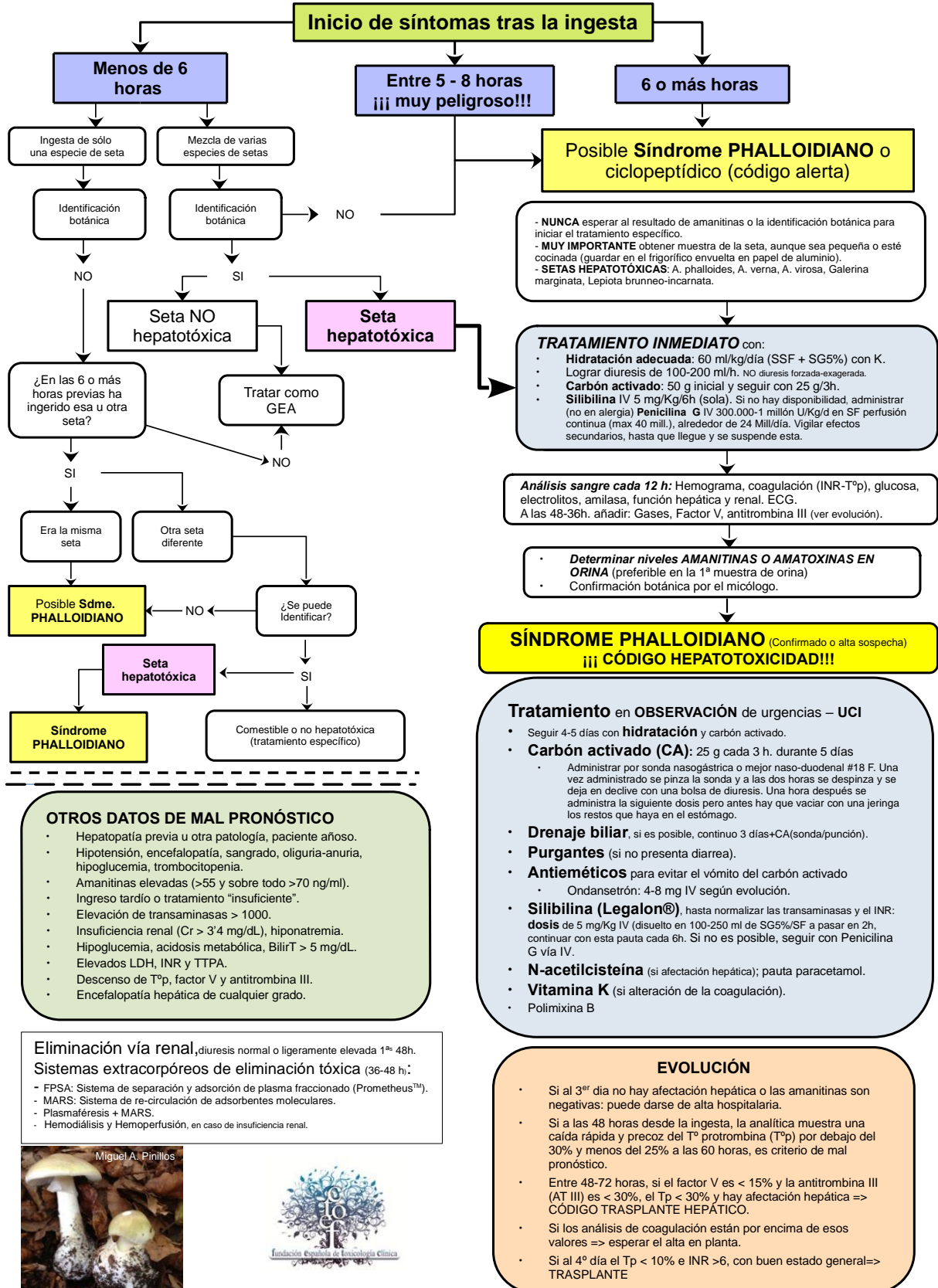
- Edad y hepatopatía previa: peor pronóstico en < 10 años, > 65 años y con hepatopatía previa.
- Cantidad de setas ingeridas y especies: igual o mayor de 50 gr (aproximadamente 2 setas de *A. phalloides*). La dosis letal de amanitinas para el ser humano es de 0.1 mg/kg.
- Precocidad de la aparición de los síntomas, si el tiempo de latencia tras la ingesta de setas es < 9h.
- La concentración de amatoxinas en orina de las primeras 24-36h si es >150 ng/ml.
- Insuficiencia renal inicial.
- Coagulopatía: si el tiempo de protrombina cae rápida y precozmente y es <30% a las 48h o del 25% a las 60 h, si el Factor V es > 15% o la antitrombina III es >30% entre 48 -60 h (refiere grave daño celular ya que depende de hepatocito independientemente que se haya administrado NAC o Vit K).
- Presencia de ictericia.
- Presencia de encefalopatía de cualquier grado.
- Deterioro analítico de alto grado (gran elevación de transaminasas, coagulopatía (INR > 3.5 y TP < 25-35%), I renal con creatinina > de 3,4 mg/dl, aumento de la bilirrubina > 5 mg/dl, hipoglucemia o acidosis metabólica) [3, 27-29].

CONCLUSIONES [30]:

- La *A. phalloides* es la más tóxica de las setas y participa en la mayoría de los casos mortales de micetismo.
- Cuando se produce el envenenamiento la mayoría de los pacientes son ingresados en una etapa tardía y con frecuencia no hay herramientas adecuadas para la detección de amatoxinas.
- Ante una sospecha de intoxicación por amanitas hay que administrar con urgencia carbón activado en múltiples dosis, silibinina o penicilina G según pautas recomendadas y sueroterapia para lograr una eficaz diuresis.
- En caso de afectación hepática, se administrará N-acetilcisteína.
- Aunque la tasa de mortalidad es 10%, el pronóstico del paciente depende del reconocimiento temprano y de un eficaz tratamiento.
- El trasplante hepático de emergencia es la intervención con conocidos beneficios de sobrevivir en pacientes con insuficiencia hepática aguda y mal pronóstico.
- La inhibición de la RNAP 11 se considera como el principal mecanismo tóxico de alfa-amanitina. Por lo que habrá que investigar medicamentos potentes y eficaces que actúen a estos niveles en la intoxicación por amanitina.
- No existen estudios controlados randomizados en humanos para evaluar la eficacia de los diversos tratamientos.

INGESTIÓN DE SETAS CON VÓMITOS Y DIARREA

Miguel A. Pinillos
Hospital Universitario de Navarra



BIBLIOGRAFÍA

1. Maite Chasco Ganuza. Manejo de la intoxicación por amanita phalloides. Facultad de medicina, Universidad de Navarra
2. Josep Piqueras Carrasco. Intoxicaciones por setas, una actualización. Rev Esp Med Legal.2014; 40(1):19-29
3. Guía de actuación ante sospecha de intoxicación por setas-micetismos. Subdirección de Gestión y Seguimiento de Objetivos en Hospitales. Salud Madrid
4. Mireya Taboada González. Tutor: Prof. Dr. Antonio Dueñas, área de toxicología, Universidad de Valladolid. Intoxicación por setas hepatotóxicas de baja prevalencia. Revisión sistemática de la literatura
5. Mycetism: a review of the recent literature. J Med Toxicol. 2014 Jun;10(2): 173-189
6. Michael R. Smit and Robert L. Davis. Mycetismus: a review. Gastroenterology Report, 4(2),2016, 107-112
7. Amatoxin-containing mushroom poisoning including ingestion of Amanita phalloides. UptoDate 2016
8. Clinical manifestations and evaluation of mushroom poisoning. Uptodate 2016
9. Intoxicaciones Agudas. Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias. Santiago Nogué Xarau
10. Piqueras J. Intoxicación por setas tipo Amanita phalloides. MedClín (Barc); 1985: 330-340
11. Ulrich Mengs, Ralf-Torsten Pohl and Todd Mitchell. Legalon SIL: The antidote of Choice in Patients with Acute Hepatotoxicity from Amatoxin Poisoning. Current
12. Carmela Loguercio, Davide Festi. Silybin and the liver: From Basic research to clinical practice. World J Gastroenterol 2011 May 14;17(18):2288-2301
13. Michael E. Mullins, Evans S. Schwarz, WilliamH. Dribben, S. Eliza Halcomb, Anna M. Arroyo-Plasencia. Silibinin: Where is the Ethical Conundrum?, Chest, 2015;147(3):e105.doi:10.1378/Chest.14-2682
14. Vogel,G., Tuchwebwr,B., trot,W.;Menges,U. Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in beagles. Toxicol. Appl. Pharmacol.,1984,73, 355-362
15. Agencia española del medicamento
16. Guía de administración parenteral de medicamentos. Hospital Universitario Central de Asturias
17. Michael R. Smit and Robert L. Davis. Mycetismus: a review. Gastroenterology Report, 4(2),2016, 107-112
18. Garcia J, Costa VM, Carvalho AT, Silvestre R, Duarte JA, Dourado DF, Arbo MD, Baltazar T, Dinis-Oliveira RJ, Baptista P, de Lourdes Bastos M, Carvalho F. A breakdown on amanita phalloides poisoning: an effective antidotal effect by polymyxin B. Arch Toxicol. 2015 Dec;89(12):2305-23
19. François e Ejalbert, Sylvie Rapior, Janine Nouguiet-Soulé, NoëlAmouroux & Claudine Cabot (2002). Treatment of Amatoxin Poisoning :20-year Retrospective Analysis, Journal of Toxicology, 40:6,715-757
20. Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies. 9th Ed. 2011
21. Ward J, Kapadia K, Brush E, Salhanik SD. Amatoxin poisoning: case report and review of current therapies. J Emerg Med. 2013 Jan;44(1):116-21
22. R. E. Stauber, P. Krisper. MARS and Prometheus in Acute-on-Chronic Live Failure: Toxin Elimination and Outcome. Transplantationsmedizin, 2010, 22. Jahrg, S. 333
23. Soporte hepático extracorpóreo en la insuficiencia hepática mediante el sistema Prometheus®. CT2009/03. Santiago de Compostela marzo 2009

24. Kantola T, Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Early molecular adsorbents recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning. *Ther Apher Dial.*2009 Oct13(5):399-03
25. Luca Santi, Caterina Maggioli, Marianna Mastroroberto, Manuel Tufoni, Lucia Napoli and Paolo Caraceni. Acute liver failure caused by Amanita phalloides poisoning. *Int J Hepatol* 2012; 2012:487480
26. Youn-Jung Kim, Hyung Joo Lee, Seung Mok Ryoo, Shin Ahn, Chang Hwan Sohn, Dong-Woo Seo, Kyoung Soo Lim, Won Young Kim. Prognostic value of decision criteria for emergency liver transplantation in patients with wild mushroom induced liver injury. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. Volumen 17, Issue 3, June 2018, Pages 210-213.
27. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol.* 2005 Feb;42(2):202-9
28. Ibañez-Samaniego L, Bañares R. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: still a fork in the road. *Liver Int.* 2016 Jul;36(7):952-3
29. 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
30. Garcia J. et al. *Food and Chemical toxicology* 86 (2015) 41-51

Actualizado diciembre 2022