



**INTOXICACIÓN POR SETAS HEPATOTÓXICAS DE BAJA  
PREVALENCIA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA  
LITERATURA.**

TFG en Nutrición Humana y Dietética

4º curso

Autora: **Mireya Taboada González**

Tutor: **Prof. Dr. Antonio Dueñas Laita, Área de toxicología, Universidad de  
Valladolid**

## Índice:

|  |    |
|--|----|
| 1) Resumen   | 3  |
| 2) Introducción y estado actual del problema                                 | 4  |
| a) Clasificación de las principales setas hepatotóxicas                      | 5  |
| b) Características de Amanita phalloides                                     | 5  |
| i) Secciones   | 5  |
| ii) Toxinas  | 6  |
| iii) Distribución  | 7  |
| iv) Aspecto  | 9  |
| v) Manifestaciones clínicas  | 10 |
| vi) Bioquímica   | 11 |
| vii) Diagnóstico   | 13 |
| viii) Grados de intoxicación en función de parámetros de transaminasas e INR | 15 |
| ix) Tratamiento  | 16 |
| x) Embarazo  | 24 |
| xi) Prevención y control   | 24 |
| xii) Características de otra seta hepatotóxica y hepatorenal importante      | 25 |
| (1) Cortinarius orellanus  | 25 |
| 3) Objetivos   | 26 |
| a) Principal   | 26 |
| b) Secundarios   | 26 |
| 4) Material y métodos  | 26 |
| a) Diseño  | 26 |
| b) Criterios de inclusión y exclusión  | 27 |
| c) Obtención de datos  | 27 |
| 5) Resultados  | 27 |
| 6) Discusión   | 30 |
| 7) Conclusiones  | 31 |
| 8) Bibliografía  | 32 |

## 1) Resumen:

Contexto: Las intoxicaciones hepatotóxicas de baja prevalencia por ingestión de setas suelen ser causada en su mayoría por la ingestión del hongo *Amanita phalloides* dado el desconocimiento acerca de este mismo. Por ello es necesario conocer tanto sus características, como su distribución, cuadro clínico, bioquímica, tratamiento, y medidas para prevenir su ingestión.

Objetivos: Conocer el tipo de setas que tras su ingestión producen un cuadro de insuficiencia hepática y las consecuencias de ingerir las mismas, además de determinar la frecuencia de casos de intoxicaciones hepatotóxicas por setas en el siglo XXI.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio descriptivo transversal bibliográfico de los artículos encontrados mediante revisión sistemática de la literatura. Se ha tenido en cuenta criterios de inclusión como son casos de intoxicaciones hepatotóxicas en años posteriores al 2000, en personas, y se han excluido casos en animales, publicados antes del 2000. No se limitó ni edad, ni sexo, ni país de procedencia.

Resultados: Se ha recopilado un cuadro con un total de nueve casos aislados en los cuales hay afectados trece pacientes por intoxicación hepatotóxica aguda causada por la ingestión de setas, recogiendo información acerca del número de casos, año y lugar, síntomas, tratamientos, muertes y tipo de setas ingeridas.

Conclusiones: Son varias las conclusiones extraídas de esta revisión, pudiendo destacar que la intoxicación humana con *Amanita phalloides* se asocia con una morbilidad severa y una alta tasa de mortalidad por insuficiencia hepática progresiva.

## **2) Introducción y estado actual del problema:**

La recogida de setas para la comida forma parte de una tradición que cuenta con muchos años de antigüedad en muchos países, pero a menudo las especies comestibles y las tóxicas se confunden, dando lugar a intoxicaciones no deseadas.

La toxicidad por hongos puede variar, dependiendo de la ubicación geográfica donde crezca el hongo, las condiciones de crecimiento, la cantidad de toxina ingerida y las características genéticas de la seta y del propio individuo que la ingiera.

Las micotoxinas más importantes incluyen: toxinas protoplasmáticas (que causan daño celular y fallos orgánicos), neurotoxinas (causante de síntomas neurológicos como pérdida de conciencia, coma, alucinaciones, delirios y otros) y estimuladores del tracto gastrointestinal (que conducen a náuseas, vómitos y síntomas abdominales).

Los envenenamientos potencialmente mortales causados por hongos son en su mayoría causados por miembros de la familia Amanita, predominando dentro de este género la especie Amanita phalloides.

Es importante tener en cuenta que no todas las Amanitas son tóxicas, ni todos los síndromes hepatotóxicos son exclusivos de algunas especies del género Amanita.

El síndrome hepatotóxico es responsable de más del 90% de la mortalidad asociada con micetismos, pudiendo alcanzar una mortalidad de hasta el 20% de los casos incluso después del tratamiento, teniendo un pronóstico peor en niños menores de 10 años.

La insuficiencia hepática aguda puede ser causada por la ingestión de hongos que contienen hepatotoxinas potentes, entre las cuales la más potencialmente mortal es la amatoxina, propia de la Amanita phalloides.

En España se consumen alrededor de 42 millones de kilos de setas al año y anualmente unas 400 personas son hospitalizadas con un diagnóstico atribuible a estas ingestas.

La ingestión de Amanita phalloides suele darse por falta de conocimientos respecto de la misma, generalmente por confusión de esta con otras setas no tóxicas.

Por estos motivos es necesaria una revisión a cerca de este hongo, tanto para evitar su ingesta como para conocer sus consecuencias y características sobre la misma.

**a) Clasificación de las principales setas hepatotóxicas:**

---

Amanita phalloides  
Amanita bisporigena  
Amanita ocreata  
Amanita verna  
Amanita virosa  
Lepiota brunneoincarnata  
Lepiota helveola  
Lepiota josserandi  
Galerina autumnallis  
Galerina marginata  
Galerina venenata

---

Tabla 1. Principales especies de setas con las que se han descrito cuadros hepatotóxicos graves.

**b) Características de Amanita phalloides:**

**i) Secciones de Amanita:**

El género de hongos Amanita se puede dividir en siete secciones como se indica en la Tabla 2.

|                   |   |   |
|-------------------|---|---|
| Sección Lepidella | A. abrupta<br>A. boudieri<br>A. chlorinosma<br>A. echinocephala<br>A. gracilior<br>A. singeri<br>A. smithiana<br>A. strobiliformis<br>A. virgineoides<br>A. vittatini | Hepatotóxicos en estudio<br>Nefrotóxicos<br>Gastrointestinales<br>Nefrotóxicos<br>Nefrotóxicos en estudio<br>No conocidos<br>Nefrotóxicos<br>No tóxica<br>Nefrotóxicos<br>No tóxica |
|-------------------|---|---|

|                     |  |  |
|---------------------|--|--|
| Sección Amidella    | A. lepiotoides<br>A. ovoidea<br>A. neovoidea<br>A. próxima | No tóxica en estudio<br>No tóxica<br>Nefrotóxicos<br>Nefrotóxicos  |
| Sección Phalloideae | A. phalloides<br>A. pseudoprophyria                        | Gastrointestinales,<br>hepatotóxicos, nefrotóxicos<br>Nefrotóxicos |
| Sección Amanita     | A. gemmata<br>A. muscaria                                  | Psicoactivos<br>Psicoactivos                                       |
| Sección Validae     | A. citrina   | Psicoactivos   |
| Sección Cesareae    | A. cesarea   | No tóxica  |
| Sección Vaginatae   | A. vaginata  | No tóxica  |

Tabla 2. Clasificación de especies Amanita por secciones.

## ii) Toxinas:

La toxina más venenosa es la producida por Amanita phalloides: la amatoxina.

La intoxicación por amatoxinas es causada por hongos pertenecientes a tres géneros: Amanita (Amanitaceae), Galerina (Cortinariaceae) y Lepiota (Agaricaceae). La mayoría de muertes son atribuibles a la Amanita phalloides, comúnmente conocida como “tapa de la muerte”.

En las especies Amanita que contienen amatoxinas se incluyen: A. phalloides, A. virosa, A. verna, A. ocreata, A. bisporigena, A. suballiatea, A. ternufoia y A. hygroskopica, siendo A. phalloides la que tiene un mayor contenido de dicha toxina.

Estas especies cuentan con tres diferentes tipos de amatoxinas:  $\alpha$ -amanitina,  $\beta$ -amanitina y  $\gamma$ -amanitina, todas ellas resistentes al calor, y siendo  $\alpha$ -amanitina la más tóxica.

La toxicidad de *Amanita phalloides* se relaciona con dos grupos distintos de toxinas: falotoxinas y amatoxinas.

Las falotoxinas son heptapéptidos bicíclicos. Su toxicidad reside en el enlace tiamida del átomo de azufre en el anillo de indol. Estas toxinas causan daño a la membrana celular de los enterocitos y por tanto son responsables de los síntomas gastrointestinales iniciales. No se absorben en el intestino y no llegan al hígado.

La faloidina, una micotoxina del grupo de las falotoxinas producida por *Amanita phalloides*, posee la capacidad de unir actina, interrumpiendo la polimerización de la misma, y por tanto interfiriendo en las actividades esenciales de las células.

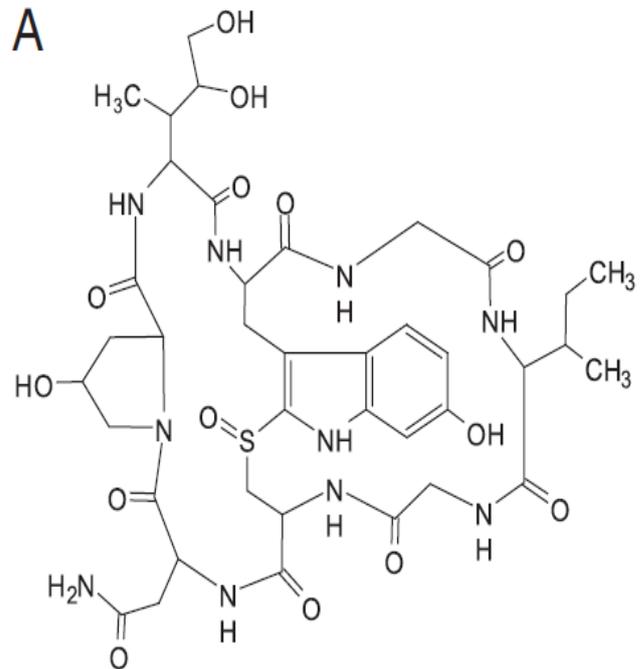


Figura 1. Estructura  $\alpha$ -amanitina

Las amatoxinas son octapéptidos bicíclicos formados por al menos nueve compuestos diferentes. Dentro de las amatoxinas,  $\alpha$ -amanitin, que aparece en la Figura 1, es el componente principal y el responsable de los efectos tóxicos, junto con  $\beta$ -amanitin.

No son destruidas por la cocción, resisten a los ácidos y enzimas y pueden seguir presentes en el hongo incluso después de un largo periodo en almacenamiento en frío.

La dosis letal es muy baja: 0,1 mg/kg de peso corporal. Esta cantidad puede ser ingerida incluso por el consumo de una sola seta.

La concentración de amatoxin en *Amanita phalloides* se ha determinado que es 0,2-0,4 mg/ gramo de tejido fresco. De este modo, la ingestión de 5 a 7 mg de amatoxinas, que equivale a menos de 50 gramos de champiñones frescos, puede ser letal.

Los hongos secos contienen aproximadamente 5 mg de toxina/gramo de hongo.

### iii) Distribución:

Diversos factores son los que influyen en la presencia o ausencia de determinadas especies en las distintas zonas y temporadas del año. Por ejemplo, la pérdida de

depredadores o patógenos puede facilitar la propagación de una especie como la *Amanita phalloides*, y el calentamiento global conduce a un aumento de la abundancia de intoxicaciones por esta misma en temporada atípica.

Los hongos *Amanita phalloides* forman asociaciones simbióticas con las raíces de plantas leñosas. Por esto se las denominan setas ectomicorrízicas. Además, puede competir con otras especies fúngicas nativas por el carbono de las plantas hospedadoras.

Generalmente funcionan como mutualistas de tal forma que la planta recibe del hongo principalmente: nutrientes, minerales y agua; y el hongo obtiene de la planta hidratos de carbono y vitaminas, pero pueden funcionar de vez en cuando como parásitos.

Se suelen encontrar bajo los árboles de roble y haya, de julio a noviembre, en el hemisferio norte.

Utilizando estudios de campo, modelos de distribución de especies, mediciones de esporocarpo, punta de raíz y frecuencia de hifas o biomasa, se ha evaluado la distribución y abundancia de *Amanita phalloides* en diversos lugares, como América del Norte, donde su presencia es abundante.

#### América del Norte:

Además de *Amanita phalloides*, en América del Norte se encuentra el hongo *Amanita smithiana*, en la zona mediterránea se encuentra el hongo *Amanita próxima* y en Estados Unidos se encuentra *Amanita bisporigena* o “el ángel exterminador”, que también son hongos importantes atendiendo a sus efectos tóxicos.

*Amanita phalloides* fue introducida desde Europa, de donde es originaria, y ahora se encuentra también en las costas Este y Oeste, siendo más común y generalizada en la Oeste y rara y localizada en la Este.

En la costa Oeste, *Amanita phalloides* se extiende a lo largo de un tramo de 1700 km desde el área de Los Ángeles de California del Sur hacia el norte, hasta la isla de Vancouver, Canadá. La mayor densidad se encontró alrededor de San Francisco, San Pablo y Point Reyes, en California. La mayoría de las muestras se encontraron en bosques nativos y se asocia casi exclusivamente con los robles.

En la costa Este, *Amanita phalloides* se extiende a lo largo de 750 km desde la llanura costera del Atlántico de Maryland hacia el norte, hasta las Montañas Blancas de New Hampshire, y de aquí hacia las islas costeras de Main. En este caso, un bajo

porcentaje de las muestras que obtuvieron se encontraron en bosques nativos. La mayoría se encontró a lo largo de los bordes de los caminos o carreteras y se asocia casi exclusivamente con los pinos.

#### General:

En Europa, *Amanita phalloides* generalmente se asocia con *Quercus* spp (roble, encina y alcornoque), y otras especies de la Fagaceae (fagáceas). También se asocia, aunque con poca frecuencia, con Pinaceae (coníferas).

Crece en abundancia en Europa, Asia del Sur, subcontinente Indio, noroeste de Irán y costa noroeste del Pacífico.

Australia tiene relativamente pocas hospitalizaciones por exposiciones a hongos silvestres dado el interés limitado en la caza de setas. En Japón las exposiciones ocurren con más frecuencia en septiembre, en Irán en otoño y primavera y en Turquía en octubre y noviembre.

Aproximadamente 50-100 casos mortales son reportados cada año en Europa occidental. Menos común es en Estados Unidos. También se han descrito casos de intoxicación por amatoxina en África, Asia, Australia y América Central y del Sur y Turquía.

#### **iv) Aspecto:**

Los hongos que generalmente están involucrados en las intoxicaciones son los Agaricales, comúnmente denominados “hongos de sombrero”, caracterizados por poseer estructuras macroscópicas denominadas basidiomas, en las cuales se reconocen el píleo, el pie y las laminillas que portan las esporas de origen sexual.

Además, según la especie pueden o no tener volva, estructura que cubre todo el basidioma. También pueden o no poseer un anillo, estructura formada a partir del velo que cubre las laminillas en formación en los ejemplares inmaduros.

En el caso de la *Amanita phalloides*, que aparece en la Figura 2, estas son las características para su correcta identificación:

- Sombrero: De 5 a 15 centímetros de ancho. De convexo a aplanado. Color verde, pudiendo variar desde muy oscuro tipo verde oliva, hasta más claro, casi blanquecino, sobre todo en los bordes. Puede ser fácilmente separada del tallo. Cuenta con laminillas blanquecinas, numerosas y separadas. El basidioma es de consistencia carnosa y no cambia de color.
- Pie: Central y cilíndrico, bastante largo, de hasta 16 centímetros. De color blanco con alguna zona amarillo-verdosa. Posee un anillo en la parte superior de entre 1 y 1,5 centímetros de diámetro de color blanco, y una volva protuberante, rasgada, con forma de saco de color blanca.

Sus esporas se encuentran en masa y son de color blanco, entre globulares y ovoides, midiendo de 8 a 10  $\mu\text{m}$  de longitud y son amiloides, es decir, se tiñen de azul oscuro-negro con yodo.

Tiene un ligero olor a pétalos de rosas agradable cuando es joven, que se acentúa con la edad o con la desecación volviéndose desagradable.



Figura 2. Amanita phalloides

#### v) **Manifestaciones clínicas:**

El envenenamiento por amatoxinas puede variar desde una presentación subclínica leve a un curso fulminantemente letal. Esto depende de la cantidad ingerida y del tiempo transcurrido entre la ingestión y la iniciación del tratamiento.

Se caracteriza por cuatro fases con sus respectivos signos o síntomas:

- 1- **Retraso de fase:** La fase inicial se caracteriza por la ausencia de cualquier signo o síntoma. El tiempo de incubación varía entre 6-40 horas, con un promedio de aproximadamente 10 horas.
- 2- **Fase gastrointestinal:** Se caracteriza por náuseas, vómitos, dolor abdominal con calambres y diarrea secretora grave. Tanto la diarrea como el vómito

pueden llegar a ser extremadamente sanguinolentas. Esta fase puede ser lo suficientemente grave como para dar lugar a alteraciones del equilibrio ácido-base, alteraciones electrolíticas, hipoglucemia, deshidratación e hipotensión. Dura de 12 a 24 horas. Las pruebas de función hepática y renal generalmente son normales en este punto.

- 3- Convalecencia aparente: 36-48 horas después de la ingestión pueden aparecer signos de afectación hepática. En esta etapa, a pesar de la mejora aparente de síntomas gastrointestinales, los efectos de las toxinas son perjudiciales tanto en hígado como en riñones, lo que resulta en un deterioro progresivo de las pruebas de enzimas hepáticas con un aumento de las transaminasas séricas y deshidrogenasa láctica. Puede iniciarse ictericia.
- 4- Fallo hepático agudo: En esta última fase las transaminasas se elevan drásticamente, el tiempo de protombina y los niveles de amoníaco aumentan, y el hígado y la función renal se deterioran, lo que puede dar lugar a hiperbilirrubinemia, coagulopatía, hipoglucemias, acidosis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal, fracaso multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, trombosis mesentérica, convulsiones y muerte dentro de 1-3 semanas después de la ingestión. Por el contrario, en aquellos pacientes con una mejora favorable y rápida en las pruebas de función hepática, se da una recuperación completa y restauración de calidad de vida normal.

#### vi) Bioquímica:

Las falotoxinas no son letales para los seres humanos, probablemente debido a su insuficiente absorción intestinal. En animales de laboratorio las falotoxinas causan necrosis hemorrágica del hígado sólo cuando se administra por vía parenteral.

Las amatoxinas son absorbidas a través del epitelio intestinal y se unen débilmente a las proteínas séricas. El hígado es el principal órgano afectado, ya que es el primer órgano que se encuentra tras la absorción en el tracto gastrointestinal.

Esta toxina penetra en las células del parénquima del hígado rápidamente. Una vez en el hígado, es transportada por un sistema de transporte no específico en los hepatocitos, produciendo una extensa necrosis centrolobulillar.

La amatoxina interactúa directamente con la enzima ARN polimerasa II en células eucariotas, inhibiendo la transcripción y causando una disminución progresiva en el ARN mensajero, una síntesis de proteínas deficiente y la muerte celular.

Además, entre otros mecanismos potencialmente tóxicos, se ha propuesto que la  $\alpha$ -amanitina actúa en sinergia con citoquinas endógenas, por ejemplo con el factor de necrosis tumoral, y que esto podría causar daños en las células a través de la inducción de la apoptosis.

Concentraciones tan bajas de amatoxina como  $3 \times 10^{-7}$  pueden bloquear el 90% de la actividad de la transcripción para el ARNm. Esta concentración puede llegar en menos de 1 hora tras la ingestión de grandes cantidades de amatoxina.

Por esta razón los tejidos metabólicamente activos que dependen de altas tasas de síntesis de proteínas, como los hepatocitos, los túbulos contorneados proximales del riñón y las células del tracto gastrointestinal son fuertemente afectados. Otros órganos como riñón, páncreas, glándulas suprarrenales y testículos son susceptibles a su toxicidad.

El daño renal temprano puede ser reflejado por las elevaciones en los niveles de nitrógeno de urea y creatinina en suero sanguíneo. La amatoxina se elimina rápidamente por los riñones, causando nefrotoxicidad directa a los extremos proximal y túbulo contorneado distal, que pueden conducir a necrosis tubular aguda.

Las amatoxinas no se unen a la albúmina y se aclaran del plasma dentro de las 48 horas siguientes a la ingestión. Es detectable en orina hasta 3-4 días después de la ingestión.

Alrededor del 60% de la absorción de  $\alpha$ -amanitina se excreta en la bilis y se devuelve al hígado a través de la circulación enterohepática.

La lesión hepática va unida a un aumento de la concentración en suero de enzimas como GOT, GPT y la mencionada LDH. La coagulación sanguínea se ve alterada caracterizándose por prolongación del KPTT (TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA), descenso del factor V, factor II, factor VII y factor X, antitrombina III, y protombina, y además pueden observarse diferentes signos de sangrado.

La gravedad de la intoxicación puede reflejarse por el grado de actividad más bajo de protombina en plasma, es decir, una actividad de protombina  $<10\%$  indica

envenenamiento en la mayoría fatal, una actividad entre 10-40% indica severidad media y una actividad >40% indica toxicidad baja.

Los niveles de AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanina aminotransferasa) se pueden utilizar como un marcador de pronóstico de envenenamiento por hongos, o como indicación para un trasplante de hígado, dada la relación observada en múltiples casos entre niveles elevados de las mismas y el coma hepático.

Los aumentos en sangre de los niveles de LDH (lactato deshidrogenasa) se pueden utilizar como un buen marcador de daño celular, debido a que se encuentra casi en su totalidad en el citoplasma. La LDH pasa a sangre ante la destrucción de tejidos del hígado y riñones, entre otros.

Se ha identificado a un miembro de la familia de OATP (polipéptido transportador de aniones orgánicos) en la captación de amanitina.

OATP es una proteína de transporte que, haciendo referencia a lo que nos incumbe en este trabajo, se encuentra en la membrana basolateral de hepatocitos y se encarga del transporte de ácidos biliares, bilirrubina y numerosas hormonas para la excreción en bilis.

Se han localizado en dicha membrana basolateral de los hepatocitos humanos 3 proteínas de OATP: OATP1B1, OATP1B3 y OATP2B1; tras varios estudios experimentales se ha identificado a OATP1B3 como el transportador de captación activa de amatoxinas.

#### **vii) Diagnóstico:**

En 1987, Zilker sugirió que el diagnóstico de intoxicación por hongos debe basarse en tres principios: la descripción de la seta, el análisis toxicológico de la seta, y lo más importante, el síndrome de presentación.

Más tarde Blackman añadió a esto un punto de corte de 6 horas en la aparición de los síntomas, siendo la intoxicación de mayor gravedad si los síntomas tardaban más de 6 horas en aparecer.

El diagnóstico se basa en una evaluación cuidadosa de la historia y las manifestaciones clínicas, y puede ser confirmado mediante pruebas de laboratorio.

La primera tarea es vincular la presentación clínica con la ingestión de setas, ya que la asociación puede ser oscurecida por el retraso en el inicio de los síntomas.

Al entrevistar a los pacientes o familiares se debe obtener una historia detallada relativa a la ingestión, donde se deben incluir preguntas clave como la descripción de la seta consumida, medioambiente donde se cosechó o creció, número de diferentes tipos de setas ingeridas, modo de almacenamiento antes de su consumo, preparación previa a la ingestión, aparición de síntomas similares en personas que han comido la misma seta y tiempo transcurrido entre la ingestión de la seta y la aparición de los síntomas.

Es importante para un diagnóstico precoz sospechar de intoxicación por amatoxinas cuando la aparición de síntomas gastrointestinales es superior a 6 horas, ya que otros hongos que no causan afectación hepática suelen inducir síntomas gastrointestinales 1-2 horas tras su ingestión.

Cuando se presenta un cuadro gastrointestinal tras la ingestión de setas hay que valorar el periodo de latencia hasta la aparición de síntomas.

Si el periodo de latencia es menor a 6 horas hay que realizar una monitorización clínica y en particular del perfil analítico de hígado y riñón durante 24 horas. Hay que descartar síndromes micoatropínicos, glutaminérgicos, neurotóxico, epileptógeno o inmunohemolíticos.

Si el periodo de latencia es mayor a 6 horas o indeterminado probablemente se trate de una intoxicación grave de hepatotoxicidad. En estos casos hay que realizar un monitoreo continuo del perfil hepático y la función renal y tomar la decisión final del trasplante de hígado o no en función de los resultados.

La elevación de las transaminasas y los niveles de bilirrubina en suero son los primeros y más fiables signos de alteración de la función hepática.

Las amatoxinas pueden ser medidas por cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía en capa fina para detectar toxinas en especies o radioinmunoensayo.

El análisis de los niveles en suero de amatoxina no está disponible para su uso rutinario en la práctica clínica. La única prueba de laboratorio específica disponible es la detección de  $\alpha$ -amanitina en orina. La función de este análisis es para confirmar o descartar el diagnóstico, no para clasificar la gravedad. Cuanto más tiempo haya transcurrido desde la ingesta hasta la prueba, menos precisa será esta.

Por último, la identificación por un micólogo de cualquier hongo puede ser crucial para el diagnóstico.

Si se pudiera acceder a la zona donde creció la seta con el fin de encontrar la especie consumida, el método recomendado de muestreo debe ser desenterrar toda la seta con el fin de preservar la arquitectura del bulbo-vástago-tapón y transportarlos en una bolsa de papel seca en su totalidad sin aplastar o refrigerar. Esto reduce el riesgo de autólisis de la muestra y evita la decoloración y la liberación prematura de esporas.

**viii) Grados de intoxicación en función de parámetros de transaminasas e INR:**

|         |  |   |    |                                   |
|---------|--|---|----|-----------------------------------|
| Grado 1 | No se desarrollan indicaciones bioquímicas severas o disfunción renal. Sin coagulopatía.   | Pico transaminasas <1.000 UI/L                  |    |                                   |
| Grado 2 | Aumento moderado de transaminasas.<br>Leve coagulopatía.                                   | Transaminasas 1.000-5.000 UI/L<br>Pico INR <2,0 |    |                                   |
| Grado 3 | Marcada elevación transaminasas.<br>Coagulopatía significativa.                            | Transaminasas >5.000 UI/L<br>INR >2,0           | 3a | Bilirrubinemia leve o ausente     |
|         |  |   | 3b | Bilirrubinemia superior a 5 mg/dl |
| Grado 4 | Fuerte aumento transaminasas.<br>Fuerte descenso función coagulación.<br>Disfunción renal. | INR >3,0  |    |                                   |

Tabla 3. Grados de intoxicación en función de parámetros de transaminasas e INR sin iniciar tratamiento.

Haciendo referencia a la Tabla 3, los pacientes que se encuentran en grado 1 y 2 tienen mejor oportunidad de sobrevivir a esta intoxicación y sólo necesitan un tratamiento sintomático. Los de grado 3 están en riesgo y deben ser trasladados a un centro de atención primaria para un trasplante de hígado. Los pacientes de grado 4 tienen un pronóstico malo, con una probabilidad de muerte del 90%. La supervivencia general requiere de un trasplante de hígado.

## **ix) Tratamiento:**

Antes de la década de 1980 se registró que la tasa de mortalidad después de la ingestión de amatoxinas era superior al 50% de los casos, mientras que durante los últimos 25 años la tasa de mortalidad se ha reducido un 10-20%, debido principalmente a las medidas de apoyo intensivas que han ido incorporando y han resultando eficaces.

No existe ningún antídoto específico eficaz para tratar la intoxicación por amatoxinas.

El tratamiento de la intoxicación por amatoxinas consiste en la atención médica preliminar, las medidas de apoyo, terapias específicas y trasplante de hígado.

1. **Asistencia médica preliminar:** Consiste en procedimientos de descontaminación gastrointestinal. La eficacia de estos tratamientos está estrechamente relacionada con una ejecución temprana de los mismos, pero debido al prolongado periodo de latencia asintomático, la utilidad clínica de estas medidas parece ser bastante limitada. El lavado gástrico solo debería considerarse cuando podría llevarse a cabo poco después de la ingestión.
2. **Medidas de apoyo:** El primer objetivo debe ir dirigido a tratar la deshidratación mediante la hidratación con fluidos intravenosos, las alteraciones electrolíticas y la acidosis metabólica.
3. **Medidas específicas:**
  - Procedimientos de desintoxicación: Constan de dos enfoques diferentes: la reducción de la absorción intestinal y la mejora de la excreción.
    - *Desintoxicación oral:* El carbón activado tiene una alta afinidad a la toxina y ayuda a reducir su absorción en el intestino. La aspiración gastroduodenal a través de una sonda nasogástrica se ha recomendado como técnica única o combinada con carbón activado para eliminar los líquidos biliares e interrumpir la reabsorción de las toxinas y la circulación enterohepática. Si la diarrea ha cesado se recomienda el uso de catárticos.

- *Desintoxicación urinaria:* Se recomienda una diuresis de 100-200 ml/h durante 4-5 días para aumentar la eliminación renal de amatoxinas.
  
- *Procedimientos de purificación extracorpórea:*  
Son menos utilizados.
  - MARS: El tratamiento con el Sistema de Recirculación Adsorbente Molecular (MARS) es un método de diálisis del hígado.

Consta de dos circuitos de diálisis separados: el primero consta de albúmina de suero humano en contacto con la sangre del paciente a través de una membrana semipermeable, con dos filtros para limpiar la albúmina después de que haya absorbido las toxinas de la sangre del paciente, y el segundo circuito consiste en limpiar la albúmina del primer circuito antes de que vuelva a contactar con la membrana semipermeable que está en contacto con la sangre del paciente.

Se ha demostrado eficaz en la mejora de la función hepática mediante la eliminación continua de sustancias tóxicas unidas a proteínas. Es más útil si se inicia muy temprano, poco después de que comiencen los síntomas gastrointestinales.

Es el mejor sistema extracorporeal conocido para la diálisis de hígado.

- FPSA: Separación de plasma fraccionado y sistema de adsorción. Es una técnica que se está empezando a establecer en algunos casos aunque siguen realizándose estudios sobre su utilidad en la intoxicación con amatoxinas.

Un estudio sobre la aplicación de FPSA incluyó dos grupos (11 personas en grupo "control" y 9 en grupo "tratamiento") con pacientes intoxicados por amatoxinas. Ambos grupos recibieron los mismos tratamientos a excepción de FPSA.

Varios parámetros de interés fueron controlados diariamente en ambos grupos, y los resultados se evaluaron en función de la supervivencia, la necesidad de un trasplante de hígado, la duración de estancia hospitalaria y la necesidad de hemodiálisis por fracaso renal.

Al final del periodo de estudio se obtuvo que en el grupo “tratamiento” todos habían sobrevivido y tuvieron una estancia media hospitalaria menor que en grupo “control”, donde además había fallecido un paciente.

La terapia de FPSA fue generalmente bien tolerada, sin complicaciones hemodinámicas, respiratorias o hematológicas.

Los niveles de  $\alpha$ -amanitina urinarios se redujeron significativamente en el grupo tratado con FPSA, además de observarse un descenso constante de las enzimas hepáticas. En cuanto a los parámetros de coagulación, no parecen estar influenciados por FPSA.

A pesar de todo ello, el resultado del grupo “tratamiento” no fue significativamente diferente del grupo control debido principalmente al escaso número de pacientes que participaron en el ensayo, aun que si es cierto que se observaron condiciones más favorables en dicho grupo.

La plasmaféresis se utiliza en el tratamiento de las intoxicaciones por amatoxinas, sobredosis de fármacos y algunas intoxicaciones por metales pesados. Su fundamento debe ser confirmado mediante la medición de la eliminación de sustancias y apoyada por la unión de estas a proteínas plasmáticas (>80%) y un bajo volumen de distribución (<0,2 L/kg de peso corporal).

- Quimioterapias:

La mayoría de ensayos indican que silibinina y N-acetilcisteína pueden ser eficaces en el tratamiento de pacientes intoxicados por Amanita phalloides.

- Silibinina:

Es un derivado de la silimarina, soluble en agua, que compite con las amatoxinas por el transporte transmembrana en los hepatocitos e inhibe la penetración de amanitina en los mismos, por lo que tiene un efecto hepatoprotector directo. También parece afectar a la absorción secundaria en el hígado mediada a través de una recirculación enterohepática.

Se trata de un flavonolignan, es decir, un fenol natural compuesto de una parte de flavonoides y otra parte de lignanos, aislado de la planta denominada Silybum marianum, comúnmente llamado “cardo mariano”.

Se recomienda la administración de silibinina si el paciente es detectado dentro de las 48 horas posteriores a la ingesta. Las dosis son de 20-50 mg/kg/día por vía intravenosa y el tratamiento debe continuarse durante 48-96 horas.

También pueden administrarse cápsulas de silimarina en dosis desde 1,4 hasta 4,2 g/día por vía oral.

*Legalon® SIL* es una formulación farmacéutica desarrollada y fabricada por Rottapharm/Madaus, en Colonia, Alemania. Su principal ingrediente activo es silibinina-C-2',3-dihidrógeno succinato, sal sódica, que aparece en la Figura 3. Es un polvo microcristalino que resulta de la esterificación de silibinina con anhídrido succínico para formar su éster de ácido disuccínico hidrosoluble, para la aplicación parenteral.

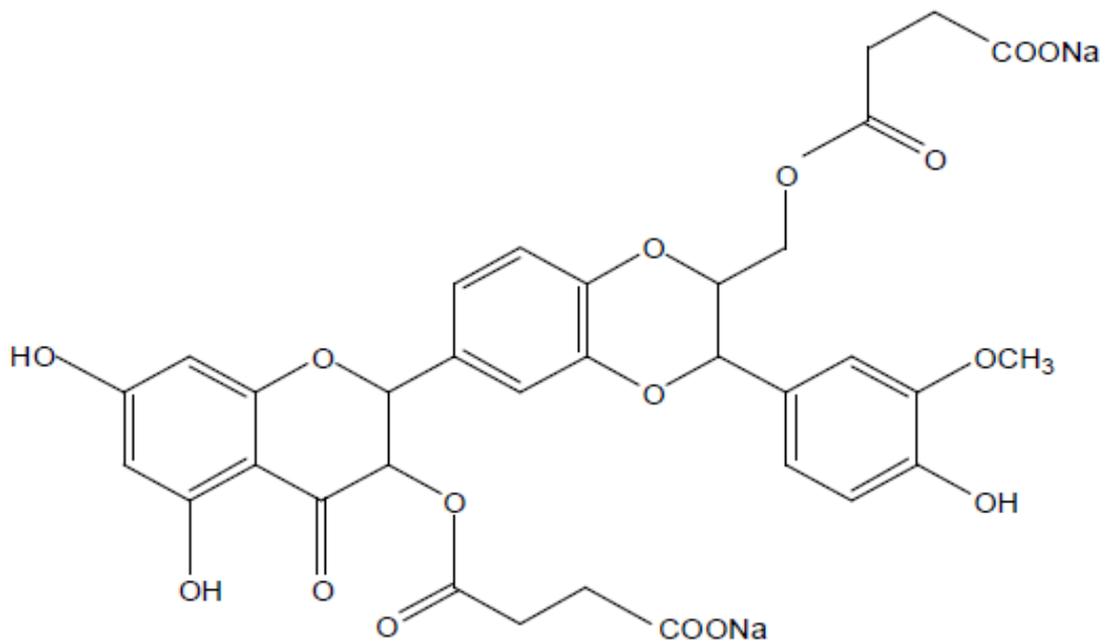


Figura 3. Estructura silibinina-C-2',3-dihidrógeno succinato, sal sódica

Está registrado y licenciado en más de una docena de países europeos específicamente para el tratamiento de la intoxicación por *Amanita phalloides*.

La dosis diaria recomendada es de 20 mg de Legalón® SIL/kg de peso a través de infusión continua durante 24 horas, después de una dosis de carga única de 5 mg/kg el primer día de tratamiento. La supervivencia se ha correlacionado con el momento de inicio del tratamiento.

Legalon® SIL inhibe fuertemente la absorción en los hepatocitos de la amatoxina por inhibición competitiva del mismo sistema transportador (OATP1B3), consiguiendo interrumpir la circulación enterohepática de dicha toxina y favoreciendo su eliminación.

Es generalmente bien tolerado. Desde la introducción del producto en 1984 no se han reportado reacciones adversas graves a dicho fármaco.

La tasa global de mortalidad de los pacientes tratados con Legalon® SIL, con independencia de la gravedad del daño hepático, es inferior al 10%.

Además, parece ser que la silibinina puede inhibir la liberación de TNF- $\alpha$  en el hígado lesionado, y además mejora la capacidad de regeneración del hígado por su estimulación de síntesis de proteínas.

Hay evidencia experimental de que la silibinina puede ejercer sus efectos hepatoprotectores por la inhibición de la unión de la amatoxina a membranas de hepatocitos compitiendo con la amatoxina por el transporte transmembrana.

También hay datos que sugieren que la silibinina puede funcionar disminuyendo la producción de radicales libres de oxígeno y parece tener un efecto antiinflamatorio y antifibrótico.

- Penicilina G:

Parece tener un mecanismo de acción similar a la silibinina, compitiendo con la amatoxina por los sitios de unión a proteínas séricas, desplazando la amanitina de dicha unión y promocionando su excreción y la prevención de su captación hepática. También ayuda a prevenir la progresión de la encefalopatía hepática.

Se utiliza en la administración intravenosa continua de altas dosis de Na/K penicilina G /1.000.000 UI/kg para el primer día y 500.000 UI/kg para los próximos dos días.

Aunque se ha sugerido el tratamiento combinado con silibinina y penicilina, no existen datos clínicos que apoyen que el efecto sea superior a la monoterapia con silibinina.

Otro estudios sugieren que la ceftazidima resulta igual de eficaz o más que la penicilina G, y se administra por lo general 4,5 gramos por vía intravenosa cada 2 horas.

- N-acetilcisteína:

Hay datos que sugieren hepatoprotección por los antioxidantes, y de este modo se apoya el uso de eliminadores de radicales libres tales como N-acetilcisteína, que se administra generalmente por vía intravenosa, en una dosis de 150 mg/kg durante 15 minutos vía intravenosa, seguido de 50 mg/kg durante 4 horas vía intravenosa, seguido de 100 mg/kg durante 16 horas vía intravenosa.

La infusión de la dosis inicial de más de 30 a 60 minutos, en lugar de 15, puede reducir la incidencia de reacciones anafilactoides.

Muchas otras sustancias como antibióticos, antioxidantes, ácidos tiócticos y hormonas, se utilizaban en el pasado para tratar estas intoxicaciones, aunque poco a poco han dejado de utilizarse dado la aparición de técnicas más modernas. Dentro de estas técnicas que cada vez están más en desuso se pueden encontrar:

- ◆ El ácido tióctico proporciona un efecto terapéutico sobre la hepatotoxicidad por amatoxina, actuando como un agente de barrido de radicales libres y evitando la peroxidación de lípidos de la membrana celular.
- ◆ La cimetidina es un inhibidor del citocromo P450, agente antioxidante, que generalmente se administra junto con penicilina G a una dosis de 300 mg por vía intravenosa cada 8 horas.
- ◆ La vitamina C inhibe la peroxidación de lípidos y se utiliza como hepatoprotector.

*Helleborus niger* es un remedio homeopático para los pacientes en estados bajos de vitalidad con enfermedad hepática grave. Las indicaciones para *Helleborus niger* son: discurso del paciente lento, memoria debilitada, pensamiento lento, mirada perdida, imprudente, mostrar indiferencia y apatía hacia el placer y lento para responder.

*Arsenicum album* se utiliza para la prevención de daños en el hígado o la reparación según lo indicado por los marcadores enzimáticos séricos. El mecanismo del efecto beneficioso subyacente del tratamiento complementario con el Arsenico album y el fósforo no se conocen.

El uso de jarabe de ipecacuana se ha cuestionado dado su incapacidad para vaciar efectivamente el estómago y estar contraindicado en depresión del estado mental y riesgo de convulsiones.

#### **4. Trasplante de hígado:**

El envenenamiento por amatoxinas puede progresar en fallo hepático agudo y finalmente la muerte si no se realiza un trasplante de hígado. La tasa de mortalidad después de ingerir amanita phalloides oscila entre el 10-20%.

Los pacientes con lesión hepática grave deben ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos y estar en contacto con un centro de trasplantes de hígado.

Hay dos opciones quirúrgicas: trasplante ortotópico de hígado (OLT) y trasplante de hígado parcial auxiliar (APOLT).

El trasplante ortotópico de hígado es un procedimiento bien establecido que requiere durante mucho tiempo la inmunosupresión para prevenir el rechazo al injerto.

En el trasplante de hígado parcial auxiliar sólo una parte de hígado nativo se elimina y el resto se deja "in situ"; el trasplante proporciona asistencia temporal hasta que el hígado nativo se recupera y la inmunosupresión puede ser retirada.

Existe cierto dilema a la hora de encontrar el momento adecuado para realizar el trasplante, ya que si se realiza demasiado pronto el paciente podría haber sobrevivido y recuperado su calidad de vida sin necesidad del mismo, y si la búsqueda de un donante se realiza demasiado tarde puede morir antes de que un hígado esté disponible.

Dada la existencia en muchos países y centros de listas de espera para un trasplante de hígado, el uso de nuevas terapias como MARS podría ser útil, así como opciones quirúrgicas alternativas ya mencionadas como APOLT.

Al realizar un análisis retrospectivo de los resultados de una amplia serie de casos de intoxicación por amatoxinas, se establecieron como predictores para indicar la necesidad de trasplante de hígado, independientemente de la presencia de encefalopatía hepática, un índice de protombina inferior al 25% en asociación con una creatinina sérica mayor de 106 mmol/L entre los 3-10 días posteriores a la ingesta, además de las siguientes indicaciones:

- Indicaciones para trasplante de hígado:

Combinación de:

- Disminución de la actividad de protombina >50%
- Marcados aumentos en las concentraciones de actividad aminotransferasa sérica y amoníaco
- Hipofibrinemia
- Disminución del factor V
- Acidosis
- Hipoglucemia

- Contraindicaciones para trasplante de hígado:

- Enfermedad cardiovascular que no puede ser corregida y es un riesgo prohibitivo para la cirugía
- No cumplimiento de los criterios oncológicos para la curación
- Consumidor habitual de alcohol o drogas. La mayoría de los programas requieren un periodo mínimo de abstinencia de por lo menos 6 meses con la participación en un programa de rehabilitación y abstinencia estructurado y apoyo social adecuado para mantener la sobriedad.
- Edad avanzada y SIDA, dependiendo del caso.
- Mayores de 65 con múltiples comorbilidades.

El embarazo no debe considerarse como una contraindicación para el trasplante, aunque después de esta operación haya un mayor riesgo de parto por cesárea y nacimiento de niño prematuro.

Todos los individuos sintomáticos y asintomáticos que hayan consumido amatoxinas, o se sospeche su consumo, deben ser evaluados lo más rápidamente posible y tratados profilácticamente para prevenir la absorción de las toxinas.

### **Complicación por acidosis metabólica:**

Durante el tratamiento pueden surgir complicaciones como por ejemplo la aparición de acidosis metabólica, sobre todo en aquellos casos en los que se usen medicamentos que contengan propilenglicol. Esta acidosis conlleva un riesgo significativo para la mortalidad.

El propilenglicol se utiliza como vehículo para la estabilización de varios fármacos hidrofóbicos. Su vida media es de alrededor de 4 horas y su aclaramiento total del cuerpo es de aproximadamente 0,1 L/kg/h.

La hemodiálisis es eficaz para reducir rápidamente los niveles de propilenglicol en suero. La administración de bases también se ha postulado para aumentar la excreción renal de los metabolitos, pero no debería ser mantenida en el tiempo a excepción de casos en que la acidosis láctica severa esté presente y la diálisis no esté disponible.

**x) Embarazo:**

En el caso de varias embarazadas afectadas por esta intoxicación, no se indicó el aborto ni se observó ningún daño en el feto, ya que las amatoxinas no cruzan la barrera placentaria incluso durante la fase aguda de intoxicación. Por tanto el nacimiento y desarrollo de los bebés procedieron sin incidentes.

Sin embargo, debido al riesgo teratogénico durante los 3 primeros meses, no se pueden sacar conclusiones precipitadas que lleven a descartar complicaciones.

**xi) Prevención y control:**

Es importante fomentar la educación en relación con los efectos de las setas silvestres especialmente durante los meses de primavera y verano, y la eliminación de hongos en áreas de juegos infantiles al igual que limitar el tiempo que los niños permanecen sin estar vigilados.

Se debería educar a las masas para reconocer a ciertos hongos venenosos. No se deben recoger, ni mucho menos consumir, setas que no se hayan identificado con certeza.

A la hora de recoger setas, no se debe recoger ejemplares juveniles, ya que son más difíciles de identificar y podrían confundirse con especies tóxicas.

Tampoco se debe recolectar ejemplares rotos o mordisqueados por animales ya que se dificulta su identificación, ni recoger ejemplares que crezcan en las zonas próximas a industrias, carreteras, ciudades o suelos tratados.

xii) **Características de otra seta hepatotóxica y hepatorenal importante:**

(1) **Cortinarius orellanus:**

Se le llama orellanus por ser el color parecido al de la orella, cuyo polvo rojizo era utilizado por los indios para teñir su piel, y de ahí el nombre de "pieles rojas".

Es un hongo común en Noruega y se conoce hasta el norte de Nordland. Crece en bosques de abetos ácidos y húmedos, principalmente en los bosques de hoja caduca a lo largo de la costa del sur de Noruega, aunque es un hongo generalizado en el continente europeo.

En este hongo se encuentra una toxina llamada orellanina, que desencadena efectos nefrotóxicos severos. La dosis tóxica de este hongo es muy baja, y su envenenamiento se produce principalmente por accidente.

Los síntomas de intoxicación después de consumir estas setas tienen un largo periodo de latencia característico, de entre 3 y 17 días.

Después de un periodo de latencia de 2-5 días se producen síntomas como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dolor en el costado, de poliuria a oliguria, sed, escalofríos y dolor de cabeza. Durante los 2 días siguientes, aproximadamente, desarrollan insuficiencia renal aguda con oliguria progresiva a anuria, aumento de la creatinina sérica y urea, albuminuria y hematuria.

Los riñones son los órganos diana primarios de la orellanina. Esta tiene un alto grado de unión al tejido del túbulo proximal, y acaba por originar nefritis tubulointersticial con necrosis de los túbulos renales e inflamación, mientras que en la mayoría de los casos los glomérulos no se ven afectados.

La mayoría de los pacientes acaban con insuficiencia renal crónica.

No hay un tratamiento específico; el tratamiento temprano consiste en medidas destinadas a prevenir la absorción en el intestino, como el vaciado gástrico y el carbón vegetal. Se considera apropiado dar una segunda dosis de carbón 4 horas después de la primera.

Otro tratamiento sintomático se centrará principalmente en la insuficiencia renal, y en otras posibles complicaciones que puedan surgir, como la hiperpotasemia o edema pulmonar.

En algunos casos se aplicó tratamiento continuo con hemodiálisis periódicas cada 48 horas, y a pesar de ello no se objetivó una mejoría de la función renal a largo plazo.

La orellanina no puede eliminarse por hemodiálisis o hemoperfusión después del comienzo de los síntomas.

### **3) Objetivos:**

- Objetivo principal:
  - Conocer a través de la revisión sistemática de la literatura el tipo de setas que tras su ingestión producen un cuadro de insuficiencia hepática y las consecuencias de ingerir las mismas.
- Objetivos secundarios:
  - Establecer la frecuencia de casos de intoxicaciones hepatotóxicas por setas en el siglo XXI
  - Conocer la distribución de las setas hepatotóxicas
  - Determinar el cuadro clínico que causan dichas setas
  - Conocer pautas de actuación tras su ingestión

### **4) Material y métodos:**

- Diseño:

Para alcanzar los objetivos propuestos se ha realizado un estudio descriptivo transversal bibliográfico de los artículos encontrados mediante revisión sistemática de la literatura.

Se ha recopilado información de cada artículo y se ha confeccionado un resumen de los principales resultados hallados, atendiendo a variables de distribución epidemiológica, patogenia, tratamiento, diagnóstico, prevención y control.

### Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron los artículos que trataban sobre la presencia de casos de intoxicaciones hepatotóxicas por consumo de setas en humanos, publicados en años posteriores al 2000.

Se excluyeron los artículos que trataban sobre esto mismo en animales, los publicados en años anteriores al 2000, y los que describían el consumo de setas de cuadro no tóxico.

No se limitó ni la edad ni el sexo de los afectados para la recopilación de los casos. Tampoco se limitó el país de procedencia de los artículos.

- Obtención de datos:

Para la obtención de los datos utilizados en este estudio se ha realizado una consulta directa vía Internet de la literatura científica recogida en la base de datos PubMed, obteniendo un total de 41 artículos con información adecuada para obtener los objetivos propuestos.

Las palabras clave utilizadas fueron: “hepatotoxic mushroom poisoning” (intoxicación hepatotóxica por setas), “Amanita phalloides”, “pathogeny Amanita phalloides” (patogenia Amanita phalloides), “hepatotoxic mushroom poisoning treatment” (tratamiento de intoxicación hepatotóxica por setas), “distribution amanita phalloides” (distribución de setas hepatotóxicas), “diagnosis Amanita phalloides” (diagnóstico de setas hepatotóxicas), “Amanita phalloides poisoning cases” (casos de intoxicación por Amanita phalloides).

### **5) Resultados:**

Tras una revisión sistemática de la literatura se han recogido un conjunto de datos que se agrupan en la Tabla 4, adjunta en las dos siguientes páginas (28-29), formando un total de 9 casos aislados en los cuales hay afectados un total de 13 pacientes por intoxicación hepatotóxica aguda causada por la ingestión de setas.

En dicha tabla se recoge información acerca del número de casos, el año y lugar en que ocurrieron, los síntomas que se desarrollaron, el tratamiento antidotico y otros tratamientos recibidos, las muertes ocasionadas y el tipo de seta ingerida.

Tabla 4. Revisión sistemática de la literatura en los últimos 16 años de intoxicaciones hepatotóxicas agudas causadas por setas.

| Autor                             | Nº casos | Año  | Lugar          | Síntomas   | Tratamiento antidótico  | Otros tratamientos   | Muertes | Seta ingerida       |
|-----------------------------------|----------|------|----------------|--|---|--|---------|---------------------|
| Lym JG et al <sup>2</sup>         | 3        | 2000 | Corea          | Nauseas, vómitos, diarrea<br>Insuficiencia hepática                                  | -   | Trasfusión de plasma fresco<br>Carbón activado<br>Ventilador<br>Hemodiálisis     | 1       | Amanita virosa      |
| Boyer et al <sup>9</sup>          | 1        | 2001 | Francia        | Nauseas, vómitos, diarrea acuosa<br>Insuficiencia hepática                           | Silibinina (Legalon)<br>N-acetilcisteína<br>Neomicina<br>Fungizone                  | Hidratación intravenosa<br>Vitamina y oligoelementos                             | 0       | Amanita phalloides  |
| Thaler et al <sup>8</sup>         | 1        | 2008 | Suiza          | Nauseas, vómitos, diarrea<br>Insuficiencia hepática                                  | N-acetilcisteína<br>Silibinina  | Carbón activado  | 0       | Amanita phalloides  |
| Nici et al <sup>3</sup>           | 1        | 2011 | Estados Unidos | Nauseas, vómitos, diarrea,<br>calambres abdominales<br>Insuficiencia hepática        | Penicilina G<br>Famotidina<br>Bicarbonato de sodio<br>N-acetilcisteína              | Hidratación intravenosa<br>Carbón activado<br>Vitamina C<br>Trasplante de hígado | 1       | Amanita bisporígena |
| Méndez-Navarro et al <sup>7</sup> | 2        | 2011 | México         | Nauseas, vómitos, diarrea<br>acuosa, calambres abdominales<br>Insuficiencia hepática | Antibióticos y<br>analgésicos<br>Tegaserod<br>Ceftazidima<br>Ácido ursodesoxicólico | Hidratación intravenosa  | 1       | Amanita bisporígena |

|                             |   |      |          |   |  |  |   |                    |
|-----------------------------|---|------|----------|---|--|--|---|--------------------|
| Chen et al <sup>4</sup>     | 1 | 2012 | Texas    | Nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea acuosa<br>Insuficiencia hepática, insuficiencia renal  | Ciprofloxacina<br>Loperamida<br>N-acetlcisteína<br>Penicilina G                                  | -  | 0 | Amanita phalloides |
| Erden et al <sup>5</sup>    | 1 | 2013 | Turkia   | Nauseas, vómitos, diarrea, debilidad<br>Fallo multiorgánico (Insuficiencia hepática, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria, encefalopatía hepática) | Silibinina<br>N-acetilcisteína<br>Penicilina G<br>Ácido alfa lipóitico                           | Lavado gástrico<br>Carbón activado<br>Cloruro de sodio<br>Dextrosa<br>Multivitaminas | 1 | Amanita phalloides |
| Frass et al <sup>10</sup>   | 2 | 2014 | Bulgaria | Vómitos, ardor abdominal, diarrea con sangre y moco<br>Insuficiencia hepática, insuficiencia renal  | Silibinina (Legalon)<br>N-acetilcisteína<br>Pantoprazol<br>Epinefrina<br>Sufentanilo y midazolam | Fósforo<br>Carbón activado<br>Concentrado de lactulosa                               | 0 | Amanita phalloides |
| Rahmani et al <sup>11</sup> | 1 | 2015 | Irán     | Nauseas, vómitos, diarrea acuosa<br>Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática   | Silibinina   | Hemodiálisis<br>Plasma fresco congelado  | 1 | Amanita phalloides |

## **6) Discusión:**

Según los años en que han sido registradas, solo dos de los casos ocurren antes de 2008, y los otros siete casos suceden después de esta fecha, prevaleciendo el año 2011 con dos casos.

En cuanto al lugar donde han ocurrido los distintos casos se encuentran con mayor número de estos Europa y América, con tres casos en cada uno, seguido de Asia con dos casos, sin incluir en esta clasificación el caso de Turquía, que forma parte del continente Europeo y Asiático.

Al relacionar los casos se observa que hay síntomas que aparecen en todos ellos, como son las náuseas, vómitos, diarrea acuosa e insuficiencia hepática.

Haciendo alusión a los tratamientos antidoticos aplicados sobresalen tres de ellos: la N-acetilcisteína aplicada en seis de los nueve casos, la silibinina aplicada en cinco de los nueve casos y la penicilina G aplicada en tres de los nueve casos. Se puede observar que en todos los casos que no tuvieron muertes contaron con la administración de N-acetilcisteína, y tres de estos cuatro casos con la administración de silibinina.

En cuanto a los otros tratamientos no antidóticos se pueden destacar cuatro: la utilización de carbón activado aplicado en cinco de los nueve casos, la hidratación intravenosa aplicada en tres de los nueve casos, la transfusión de plasma fresco aplicada en dos de los nueve casos y, por su importancia en el tema de la intoxicación hepatotóxica, el trasplante de hígado, que solo ha sido aplicado en un caso.

Haciendo alusión a las muertes, se han registrado cinco defunciones de un total de trece pacientes, pudiendo atribuir una de ella a Amanita virosa, dos a Amanita bisporígena y dos a Amanita phalloides.

Y para finalizar la tabla nos encontramos con el tipo de seta ingerida, destacando que todas ellas son del género Amanita, y más en concreto en seis de los casos se trata de Amanita phalloides, en dos casos Amanita bisporígena y en un caso Amanita virosa.

Si partimos del tipo de seta ingerida podemos destacar ciertos aspectos entre ellas. Por ejemplo, en estos casos donde se ingirió Amanita phalloides se observa que no se realizó ningún trasplante de hígado, que un caso desarrolló fallo multiorgánico, que otro caso no conto con suficiente tratamiento o no ha sido descrito, y que su distribución predomina en Europa.

En el caso de ingestión de Amanita virosa no figura tratamiento antidotico ni trasplante de hígado, desenlazó en muerte y figura en Asia.

Por último, en los casos que se ingirió Amanita bisporígena hay pleno de muertes, en uno de los dos casos se realizó trasplante de hígado, en ambos se desarrollaron calambres abdominales, ninguno de los dos contó con tratamiento de silibinina y ambos figuran en América.

## **7) Conclusiones:**

- 1- La revisión sistemática de la literatura es una buena opción para la recopilación de información, ya que permite analizar y comparar las evidencias que aportan los distintos estudios.
- 2- La intoxicación humana con Amanita phalloides se asocia con una morbilidad severa y una alta tasa de mortalidad por insuficiencia hepática progresiva.
- 3- Conocer las características de su aspecto resulta muy importante para evitar su consumo por confusión con otras especies no tóxicas, dado que esta es la principal causa de su ingestión, y la cocción no destruye sus toxinas.
- 4- Abundan en bosques nativos de robles y pinos en América, en especial en la costa Oeste, y en bosques de robles, encinas, fagáceas y coníferas en Europa, por lo que los recolectores aficionados de setas deben tenerlo en cuenta.
- 5- El periodo de latencia y el análisis de perfiles bioquímicos de hígado y riñón, además de una anamnesis detallada, son los pasos más fundamentales para la adopción de las mejores prácticas clínicas.
- 6- Es urgente la adopción de protocolos de intervención claros y de fácil acceso a todos los profesionales de la salud, ya que en bastantes ocasiones se confunden sus síntomas con otros cuadros clínicos, como el gastroenterítico, de forma que no se reacciona adecuadamente.
- 7- La identificación del transportador de captación para amatoxinas y sus derivados en los hepatocitos humanos puede contribuir a la mejora de las intervenciones terapéuticas para el envenenamiento por Amanita phalloides.
- 8- Son necesarios más ensayos de FPSA, además de más ensayos controlados aleatorios, con un número mayor de pacientes, para averiguar el sistema de desintoxicación óptimo así como el adecuado número de ciclos de tratamiento.

## 8) **Bibliografía:**

1. Kirchmair M, Carrilho P, Pfab R, Haberl B, Felgueiras J, Carvalho F et al. Amanita poisonings resulting in acute, reversible renal failure: new cases, new toxic Amanita mushrooms. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 1380-1386.
2. Lim JG, Kim JH, Lee CY, Lee SI, Kim YS. Amanita virosa induced toxic hepatitis: report of three cases. *Yonsei Med J.* 2000; 41: 416-421.
3. Nici A, Kim S. Amanita bisporigena induced hepatic failure: a fatal case of mushrooms ingestion. Hindawi Publishing Corporation. 2011; 3: 140-143.
4. Chen WC, Kassi M, Saeed U, Frenette CT. A rare case of amatoxin poisoning in the State of Texas. *Case Rep Gastroenterol.* 2012; 6: 350-357.
5. Erden A, Esmeray K, Karagöz H, Karahan S, Gümüşçü HH, Basak M et al. Acute liver failure caused by mushroom poisoning: a case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J.* 2013; 6: 85-90.
6. Romano GM, Iannona L, Novas MV, Carmarán C, Romero AI, Lopez SE et al. Hongos tóxicos en la ciudad de Buenos Aires y alrededores. *Med (Buenos Aires).* 2013; 73: 406-410.
7. Méndez-Navarro J, Ortiz-Olvera NX, Villegas-Rios M, Méndez-Tovar LJ, Andersson KL, Moreno-Alcantar R et al. Hepatotoxicity from ingestion of wild mushrooms of the genus Amanita section Phalloideae collected in Mexico City: two case reports. *Annals of hepatology.* 2011; 10: 568-574.
8. Thaler T, Aceto L, Kupferschmidt H, Müllhaupt B, Greutmann M. First intoxication with freshly picked Amanita phalloides in Winter time in central Europe. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008; 17: 111-117.
9. Boyer JC, Hernandez F, Estorc J, De La Coussaye JE, Bali JP. Management of maternal Amanita phalloides poisoning during the first trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. *Clin Chem.* 2001; 47:5: 971-974.
10. Frass M, Zagorchev P, Yurukova V, Wulkersdorfer B, Thieves K, Zedtwitz-Liebenstein K et al. Two cases of fulminant hepatic failure from Amanita phalloides poisoning treated additively by homeopathy. *Ochsner J.* 2014; 14: 252-258.

11. Rahmani F, Bakhtavar HE, Ghavidel A. Acute hepatorenal failure in a patient following consumption of mushrooms: a case report. *Iran Red Crescent Med J.* 2015; 17: 203-213.
12. Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P. Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning. *Int J Hepatol.* 2012; 511--519
13. Wolfe BE, Richard F, Cross HB, Pringle A. Distribution and abundance of the introduced ectomycorrhizal fungus *Amanita phalloides* in North America. *New Phytol.* 2010; 185: 803-816.
14. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeumen S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J. Treatment of *Amanita phalloides* intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®). *J Gastrointest Liver Dis.* 2012; 21: 171-176.
15. Svendsen BS, Gjellestad A, Eivindson G, Berentsen G, Jacobsen D. Alvorlige soppforgiftninger med giftslorsopper og hvit fluesopp. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 2002; 122: 777-780.
16. Hallen HE, Luo H, Scott-Craig JS, Walton JD. Gene family encoding the major toxins of lethal *Amanita* mushrooms. *PNAS.* 2007; 104: 19097-19101.
17. Wolfe BE, Pringle A. Geographically structured host specificity is caused by the range expansions and host shifts of a symbiotic fungus. *ISME J.* 2012; 6: 745-755.
18. Mengs U, Pohl RT, Mitchell T. Legalon SIL: The antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Curr Pharm Biotechnol J.* 2012; 13: 1964-1970.
19. Stasyk T, Lutsik-Kordovsky M, Wernstedt C, Antonyuk V, Klyuchivska Olga, Souchelnytski S et al. A new highly toxic protein isolated from the death cap *Amanita phalloides* is an L-amino acid oxidase. *FEBS J.* 2010; 277: 1260-1269.
20. Azzolin L, Antolini N, Calderas A, Ruzza P, Sciacovelli M, Marin O et al. Antamanide, a derivative of *Amanita phalloides*, is a novel inhibitor of the mitochondrial permeability transition pore. *Plos ONE.* 2011; 6: 178-191

21. Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. *J Toxicol Sci.* 2006; 91: 140-149.
22. Dueñas Laita A, Nogué Xarau S, Martín Pérez B, Burillo Putze G. Intoxicación por *Amanita phalloides*. *An Pediatr.* 2014;80:130-2.
23. Rogart JN, Iyer A, Robert ME, Levy G, Strazzabosco M. Type I autoimmune hepatitis presenting with acute liver failure in the setting of wild mushroom ingestion. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42: 662-666.
24. Brandao JL, Pinheiro J, Pinho D, Da Silva C, Fernandes E, Fragoso G et al. Intoxicação por cogumelos em Portugal. *Acta Med Port.* 2011; 24: 269-278.
25. Parnmen S, Sikaphan S, Leudang S, Boonpratuang T, Rangsiruji A, Naksuwankul K. Molecular identification of poisonous mushrooms using nuclear ITS region and peptide toxins: a retrospective study on fatal cases in Thailand. *J Toxicol Sci.* 2016; 41: 65-76.
26. Kintziger KW, Mclay P, Watkins S, Schauben J, Weisman R, Lewis-Younger C, Blackmore C. Wild mushroom exposures in Florida, 2003-2007. *Public Health Rep.* 2011;126. 57-65
27. Verma N, Challa A, Kumar S, Dhiman RK, Chawla YK. Wild mushroom poisoning in North India: case series with review of literature. *JCEH.* 2014; 4: 361-365.
28. Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, Korkmaz I, Aktas C, Güven FMK. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. *Clinics.* 2012; 65: 491-496.
29. Nordt SP, Manoguerra A, Clark RF. 5- year analysis of mushroom exposures in California. *West J Med.* 2000; 173: 314-317.
30. Barbee GA, Berry-Cabán CS, Barry JD, Borys DJ, Ward JA, Salyer SW. Analysis of mushroom exposures in Texas requiring hospitalization, 2005-2006. *J Med Toxicol.* 2009; 5: 111-121.
31. Karahan S, Fellow R, Erden A, Fellow R, Cetinkaya A, Avci D et al. Acute pancreatitis caused by mushroom poisoning: a report of two cases. *J Invest Med High Impact.* 2016: 1-3.

32. Álvarez tundidor S, González López A, Nava Rebollo A, Andrés Martín B, Diego Martín JV, Santana Zapatero H et al. Intoxicación por setas: síndrome orellánico. *Nefrología*. 2011; 31: 495-496.
33. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 56-58.
34. Gatselis NK, Liamis G, Makaritsis KP, Dalekos GN. Metabolic acidosis during treatment of mushroom poisoning: a diagnostic pitfall. *Intern Med*. 2012;51: 1077-1080.
35. Chew KS, Mohidin MA, Ahmad MZ, Nizam TH, Kamauzaman T, Mohamad N. Early onset muscarinic manifestations after wild mushroom ingestion. *Int J Emerg Med*. 2008; 1: 205-208.
36. Mottran AR, Lazio MP, Bryant SM. *Lepiota subincarnata* J.E. Lange induced fulminant hepatic failure presenting with pancreatitis. *J. Med. Toxicol*. 2010; 6: 155-157.
37. Jo WS, Hossain MA, Park SC. Toxicological profiles of poisonous, edible, and medicinal mushrooms. *Micobiology*. 2014; 42: 215-220.
38. Epis S, Matinato C, Gentili G, Varotto F, Bandi C, Sassera D. Molecular detection of poisonous mushrooms in different matrices. *Mycologia*. 2010; 102: 747-754.
39. Smith MR, David RL. Mycetismus: a review. *Gastroenterol Rep*. 2015: 1-6.
40. Iwafuchi Y, Morita T, Kobayashi H, Kasuga K, Ito K, Nakagawa O et al. Delayed onset acute renal failure associated with *Amanita pseudoporphyria* hongo ingestion. *Intern Med*. 2003; 42: 58-65.
41. Lima ADL, Costa Fortes R, Garbi Novaes MRC, Percário S. Poisonous mushrooms; a review of the most common intoxications. *Nutr Hosp*. 2012; 27(2): 402-408.