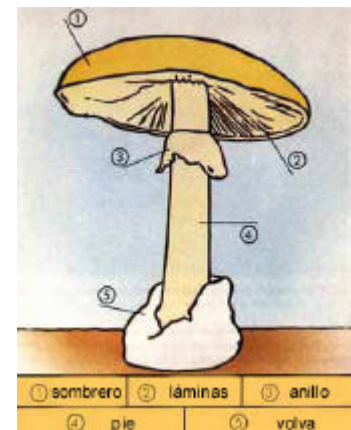


INTRODUCCIÓN

La existencia de los hongos ya eran conocida por nuestros antepasados los cuales les atribuyeron poderes mágicos o religiosos, fabulando leyendas y consejos para su consumo, algunos de los cuales han permanecido hasta nuestros días, provocando numerosas intoxicaciones (micetismos). Testimonios ya aparecen en las tumbas egipcias y en los frescos romanos. Asimismo ya hay noticias de la utilización de hongos alucinógenos en culturas asiáticas y americanas (mayas y aztecas) con fines religiosos (denominados "carne de los dioses"). Algunos envenenamientos ha sido célebres como la muerte de toda la familia del poeta griego Eurípides o la del emperador Claudio por su mujer Agripina para hacer acceder al trono a su hijo Nerón.

Los micetismos o intoxicaciones por setas no sólo se producen por desconocimiento o equivocación, también son consecuencia de intentos de autolisis o drogadicción.

La seta es el órgano reproductor del hongo, equivalente al fruto de las plantas superiores. En la seta se identifican las siguientes estructuras: Sombrero con láminas, pie (que a veces tiene un anillo) y volva. Estas son variables entre las diferentes especies y géneros siendo su conocimiento fundamental para una correcta identificación.



EPIDEMIOLOGÍA

- Intoxicación colectiva en el 80 % de los casos.
- Incidencia: 5-10 casos /millón habitantes/año, es decir, en España 200-400 casos/año:
 - La mitad de las intoxicaciones no llega a los hospitales.
 - De la mitad que consulta, 40% son formas graves del tipo *Amanita phalloides* (mortalidad 10%), 50% tipo gastroenteritis y 10% intoxicaciones de otro tipo generalmente sin gravedad.
- Estacional, en otoño (octubre): de finales de agosto a primeros de diciembre.
- Fin de semana: Solicitan asistencia la madrugada o mañana del lunes.
- Todas las edades, sin diferencia de sexo, aunque la mayoría adultos.

PREVENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES

- Ignorancia y desconocimiento de especies tóxicas.
- Confusión con especies comestibles.
- Uso de falsas normas o pruebas.

ACTITUD EN CASO DE ENVENENAMIENTO (ANAMNESIS)

- Hora de recogida de las setas y hora de ingestión.
- Datos sobre las especies ingeridas (nombre de la seta que supuestamente había sido recogida, color, aroma, lugar de recogida, etc) con el fin de realizar el diagnóstico botánico (identificar la posible seta tóxica).
- Tiempo transcurrido entre la ingestión de setas y la aparición de los primeros síntomas clínicos. No olvidar preguntar si se han consumido en días anteriores o en comidas sucesivas (solapamiento sintomático).
- Forma de preparación de las setas e ingesta de otros alimentos.
- Número de personas que comieron lo mismo y número de intoxicados.
- Recoger y entregar ejemplares sobrantes o, en su defecto, restos que se han tirado a la basura o sobrante que ha quedado en la sartén o en las muestras de los vómitos.
- Mostrar fotos y láminas de setas para facilitar su identificación.

CONSEJOS PRÁCTICOS

- No establecer diagnóstico diferencial en base a la precocidad de los síntomas.
- Procurar obtener restos o ejemplares de setas ingeridas para su identificación.
- Anamnesis detallada.
- Consultar siempre con un micólogo (aun con intoxicaciones de periodo de latencia breve). Los miembros de la Sociedad Aranzadi siempre están dispuestos a ayudarnos (Xabier Laskibar y Pedro Arrillaga).
- Ingreso hospitalario siempre: Observación mínima de 12-18 horas.

CLASIFICACIÓN DE LAS INTOXICACIONES

La intoxicación por setas (micetismo) se clasifica por el intervalo de tiempo que transcurre entre la ingesta y la aparición de los primeros síntomas:

- 1) Latencia breve: Entre media hora y 6 horas. La mayoría no son graves.
- 2) Latencia prolongada: Entre 6 y 24 horas tras ingesta: Son las más graves.

Esta regla puede no cumplirse en dos situaciones:

- Existe la posibilidad de un síndrome mixto (5%): ingestión de setas que producen síntomas precoces conjuntamente a otras que manifiestan síntomas en forma tardía.
- Consumo repetido con periodos de incubación solapados: Consumo de setas en varias comidas sucesivas, lo cual puede dificultar a que ingesta atribuir los síntomas.

CLASIFICACIÓN SINDRÓMICA

a) Latencia breve:

- Síndrome gastroenterítico (síndrome resinoide o lividiano)
- Síndrome panterínico (micoatropínico o anticolinérgico)
- Síndrome alucinatorio (psicotrópico o narcótico)
- Síndrome muscarínico (micocolinérgico o sudoriano)
- Síndrome nitritoide o coprínico (intoxicación cardiovascular)
- Síndrome hemolítico (incluido el síndrome pascílico)
- Síndrome de intolerancia

b) Latencia prolongada:

- Intoxicación por setas hidracínicas (síndrome giromítrico)
- Intoxicación por setas nefrotóxicas (síndrome orellánico o cortinárico)
- Intoxicación por setas hepatotóxicas (síndrome faloidiano o ciclopeptídeo)
- Nuevos síndromes:
 - Síndrome proximal (*Amanita proxima*, *smithiana*, *pseudoporphyria*)
 - Eritromelalgia o acromelalgia (*Cytocibe amoenolens*, *Clytocibe acromelalga*).
 - Rabdomiolisis (*Tricholoma equestre*, *Russula subnigricans*)
 - Síndrome hemorrágico (síndrome de Szechwan)
 - Intoxicación neurotóxica por *Hapalopilus rutilans*.
 - Encefalopatía por *Pleurocybella porrigens*.

SÍNDROME GASTROENTERÍTICO

A) En nuestra zona geográfica la más frecuente intoxicación por setas es causada por la maltzurra (*Entoloma lividum*), confundida con la popular y muy consumida, pese al gran número de intolerancias conocidas, illarraka o pardilla (*Clitocybe nebularis*) declarada como tóxica.

La *Entoloma lividum*, seta pérfida o engañoso, es frecuente en robledales y hayedos. El sombrero es de color grisáceo y presenta un pie macizo blanquecino. Su olor y sabor son agradables.

El periodo de incubación es de 30 minutos a 4-5 horas. La clínica es de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El tratamiento es sintomático.

B) Algunos hongos por la trehalosa que contienen pueden producir cuadros de intolerancia digestiva habitualmente leves en determinadas personas. Tal es el caso de la *Lepista* o *Clitocybe nebularis*, conocida como illarraka (pago-ziza) o pardilla.

C) No olvidar que algunas especies como la *Russula olivacea*, son comestibles bien cocinadas pero pueden resultar más o menos tóxicas si se consumen crudas o poco hechas (a la plancha o a la parrilla) produciendo un cuadro gastrointestinal algo tardío (a las 6-8 horas).

SÍNDROME FALOIDIANO O HEPATOTÓXICO

INTRODUCCIÓN

Responsable del 2-10 % de las intoxicaciones por setas. Un 40 % de los micetismos que acuden a urgencias hospitalarias son por esta causa. Sin embargo, el síndrome faloidiano, ciclopeptideo o hepatotóxico es responsable de más del 90 % de las muertes por consumo de setas.

ETIOLOGÍA BOTÁNICA

Este síndrome se le ha asociado clásicamente a la *Amanita phalloides* (oronja verde o cicuta verde en castellano; ilkor en vasco; fanera borda o farinot en catalán) pero también lo producen la *Amanita virosa* y la *Amanita verna* además de algunas especies de los géneros:

- *Galerina: marginata* y otras especies.
- *Lepiota: bruneoincarnata, helveola* y otras *Lepiotas* de pequeño tamaño.
- *Pholiotina: filaris*.

Todas ellas responsables de graves intoxicaciones, en ocasiones mortales. Se trata del mismo tipo de intoxicación ya que las toxinas son comunes a todas ellas. En las setas del género *Amanita* los tres grupos de toxinas con diferente mecanismo de acción son: amatoxinas, falotoxinas y falolisinas, siendo tan sólo las primeras las responsables de las intoxicaciones en humanos. Estas setas se pueden confundir con otras comestibles (tabla 1).

La *Amanita phalloides* crece en verano y otoño, en grupos separados en bosques de coníferas, hayedos y robledales. Tiene la forma típica de las amanitas, con anillo alrededor del pie y una volva que envuelve la base. Su color más característico es el verde oliva, si bien puede variar desde el blanco o amarillo verdoso hasta el pardo oliváceo. Las láminas son apretadas, libres, blancas con reflejos amarilloverdosos. El pie es blanco y tiene un anillo membranoso y estriado. Acaba en un bulbo redondeado envuelto por una volva membranosa. Tienen un olor y sabor agradables.

Se puede confundir con algunas *rúsculas* (*Russula*) o gibelurdiñas de color verde (como la *Russula heterophylla, virescens* y variedad verde de *cyanoxantha*) pero éstas no tienen anillo ni volva. El sombrero es fácilmente separable de un golpe en la *Amanita*; y si se parte el pie con los dedos se observa que es de consistencia fibrosa mientras que en las *rúsculas* se rompe como la tiza. También se puede confundir con algunos *agaricales* (*Tricholoma, Psalliota*), que tienen anillo pero no volva y tienen las láminas rosadas o marrones. La volva puede estar tapada y no ser visible por lo que se deben de arrancar enteras estas setas para poderlas diferenciar correctamente.


 Osakidetza <small>DONOSTIA OSPITALEA HOSPITAL DONOSTIA</small>	INTOXICACIONES POR SETAS	IT-114_PG07_06
		Fecha: 6/10/2009 Revisión: 0
		Página 4 de 11

Tabla 1. Setas acusantes de síndrome faloidiano.

SETA CAUSANTE:	CONFUNDIDA CON:
Amanita phalloides	Russula virescens, Russula heterophylla, Russula cyanoxantha, Russula vesca, Tricholoma equestre, Tricholoma portentosum.
Amanita verna, Amanita virosa	Agaricus campetret y otros Agaricus, Leucogarius leucothites, Calocybe gambosa.
Lepiota helveola, Lepiota brunneoincarnata y otras Lepiotas de pequeño tamaño (Lepiota fulvella, langei, lastanea, griseovirens, pseudohelveola, joserandi, subincarnata, brunneolilacina, kuehneri, lilacea y otras)	Macrolepiotas de pequeño tamaño.
Galerita marginata y otras Galeritas (venenata, autumnalis)	Kuehneromyces mutabilis
Pholiotina filaris	Psilocibe sp., Panaeolus sp.

Tabla 2. Nomenclatura popular o Topónimos de las setas que pueden confundirse con la *Amanita phalloides*

Latín	Español	Euskera	Catalán
Russula virescens	Gorro verde, Seta de cura, Rúsula verde	Gibelurdiña, Korosoa	Cualbra lloira, Lloira verda
Russula heterophylla	Rúsula heterófila;	Giberberde orrizuria	Lloira, Cualbra lloira
Russula cyanoxantha	Rúsula de los cerdos, carbonera	Urretxa, Gibelurdiña, Urretx-gibelurdiña	Puagra lloira, Cualbra, Lloira aspra
Russula vesca	Rúsula comestible	Gibelarroza goiztiarra, Teila-perretxikua	
Tricholoma portentosum	Capuchina, portentosa	Ziza ilun-hankahoriska	Fredolic gros
Tricholoma equestre	Seta de los caballeros, Tricoloma ecuestre	Zaldun-ziza orrihoria	Verdegol, Groguet

FISIOPATOLOGÍA Y TOXICOCINÉTICA

Las amanitinas o amatoxinas (alfa, beta y gamma) son los tóxicos responsables de la hepatotoxicidad, en especial la primera de ellas. Son octapéptidos bicíclicos (ciclopéptidos), hemolíticos y termoestables, además de poseer las siguientes características:

- Tienen una fácil absorción por tubo digestivo, penetrando en las células intestinales y provocando una diarrea de tipo coleriforme.
- Por circulación portal llegan a hígado, penetrando en los hepatocitos y se unen bloqueando la RNA-polimerasa II con lo que inhiben la síntesis de RNAm y provocando la necrosis celular por interrupción de la síntesis proteica al faltar la transcripción. Aunque todas las células nucleadas del organismo pueden ser sensibles a estas toxinas las más susceptibles son los hepatocitos y los enterocitos; en menor grado las células del parénquima renal, testicular, pancreático, linfocitos y macrófagos.
- Tras su captación hepática se eliminan vía biliar de forma proporcional a la cantidad captada por el hígado. Una vez llegan al intestino pueden absorberse de nuevo por lo que queda constituido una recirculación entero-hepática de gran importancia en el mantenimiento de la intoxicación.
- En la sangre circulan de forma libre y sin unión a proteínas plasmáticas. Los niveles plasmáticos son bajos y se hacen inmensurables a las 48 horas de ingestión. Se eliminan por vía renal de forma rápida y prácticamente total (80-90%) sin haber reabsorción tubular, por lo que en orina se observan concentraciones hasta 100 veces superiores a las sanguíneas, sobre todo en las primeras 24 horas. Las cantidades encontradas en aspirado duodenal son muy elevadas y persisten hasta las 96 horas, cuando las determinaciones séricas y urinarias se han negativizado. Por vía digestiva se excreta aproximadamente un 10%.

Todo ello explicaría porqué la colocación de una sonda de aspiración constituiría una medida terapéutica además de complementarse con la administración periódica de carbón activado (adsorbe las toxinas que escapan al aspirado y las segregadas del yeyuno proximal). Además la eliminación preferentemente renal justificaría el uso de la diuresis forzada. También es posible interrumpir farmacológicamente el circuito entero-hepático de las toxinas mediante el uso de determinadas sustancias (penicilina, silibinina).

En un ejemplar adulto de *Amanita phalloides* (25 g. de peso) existen entre 5 y 11 mg de amatoxinas, lo que supone de 200 a 400 mcg por gramo de seta fresca. La mayor parte de las amatoxinas se encuentran en el píleo o sombrerillo. La dosis letal para el ser humano es muy baja y se calcula en 0.1 mg/kg de amatoxinas, lo que significa que un solo ejemplar de 20-30 g puede producir la muerte de un adulto previamente sano, de no mediar el tratamiento adecuado.

CLÍNICA

Clásicamente se ha dividido en cuatro fases o periodos:

- 1) Período de incubación o latencia:** Período libre de síntomas, superior a 6 horas, generalmente oscila entre 8 y 12 horas. Un tiempo inferior a 6 horas no excluye la intoxicación por setas hepatotóxicas ya que o bien puede existir un síndrome mixto debido a la ingesta conjunta de setas de toxicidad tardía y temprana o bien que haya comido y cenado de las mismas setas tóxicas. Los casos de más de 15 horas suelen ser más leves. Hasta un 50 % de los intoxicados presentan alteración de las transaminasas en este periodo clínico y un 25 % cierto grado de insuficiencia hepatocelular valorado por un descenso de la actividad protrombínica.
- 2) Período coleriforme o fase intestinal:** Es cuando la mayoría de los intoxicados acude a urgencias. Se caracteriza por un cuadro de gastroenteritis aguda con diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos, la cual puede llevar a una deshidratación, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda prerrenal (15%). Dura 48 horas de media (de 1 a 5 días). El tratamiento es la rehidratación para evitar la lesión renal y facilitar la eliminación urinaria de las toxinas. En esta fase la bioquímica hepática y la coagulación pueden no estar aún alteradas (50% de los casos) lo cual no significa que haya que demorar el tratamiento energético oportuno si existe sospecha o constancia de intoxicación por setas hepatotóxicas.
- 3) Fase de mejoría aparente:** Suele coincidir a las 24-48 horas tras la ingesta de las setas al mejorar la sintomatología digestiva además del tratamiento sintomático y de rehidratación. A pesar de ello, se puede objetivar una grave alteración de los parámetros de función hepática y renal.
- 4) Fase de agresión visceral:** Hacia el tercer día hay un empeoramiento apareciendo ictericia, hepatomegalia blanda y dolorosa, empeoramiento estado general y diátesis hemorrágica. La analítica muestra una insuficiencia hepática severa con histolisis: hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia (severa cuando la GPT es superior a 1000 UI/l), hipoglucemia y descenso actividad protrombínica. La expresividad de esta última fase es muy variable. Hacia el quinto día suele iniciarse un descenso de las transaminasas junto con la recuperación de la actividad protrombínica lo cual indica un restablecimiento de la función hepática generalmente sin secuelas (aunque hay casos descritos de hepatitis crónica secundaria). Si, por el contrario, hay una caída brusca de transaminasas, persistiendo un descenso de la actividad protombínica y hay una disminución brusca de la hepatomegalia indica una necrosis hepatocelular masiva: Encefalopatía hepática, oligoanuria, pancreatitis, CID y fallo multiorgánico que lleva al fallecimiento, que suele tener lugar entre los días 6 y 9. La evolución suele ser tan rápida que no es raro que falte tiempo para plantearse la posibilidad de trasplante hepático como medida extrema de tratamiento. Si se supera esta fase se alcanza a normalidad analítica y funcional, aunque se han descrito algunos casos de hepatitis crónica.

DIAGNÓSTICO

Debe realizarse precozmente antes de que aparezca la afectación hepática: El cuadro clínico sugestivo (gastroenterítico), en especial cuando el periodo de latencia es superior a 6 horas. El estudio de las setas o de los restos de las mismas por medio de fotos o láminas representativas, incluso requiriendo la colaboración de un micólogo experto si existen dudas razonables.

De aportarse setas sospechosas existe una prueba macroquímica sencilla para detectar amanitinas que se puede realizar fácilmente en el servicio de urgencias, conocida como el “test del papel de periódico” o test de Wieland o Meixner, que se basa en una reacción producida por el hidroxilo del grupo indólico de las amatoxinas y la lignina que hay en el papel de periódico en presencia de ácido clorhídrico concentrado, consistente en la aparición de una coloración azul: Se deja caer una gota de jugo de seta (se exprime ésta) en un fragmento blanco de papel de periódico (no satinado y sobre una zona desprovista de letras) y cuando se ha secado se aplica una gota de ácido clorhídrico concentrado. En pocos minutos (10-15) se desarrolla una mancha de color azul turquesa que demuestra la presencia de amatoxinas. No es fiable al 100 % pues la *Amanita virosa* da falsos negativos y algunas especies inofensivas dan falsos positivos, pero constituye un elemento más de valoración.

La confirmación mediante el estudio de la presencia de amatoxinas en orina o aspirado digestivo sería definitiva: en las primeras 48 horas siempre se detectan, aun en los casos leves y tienen además cierto valor pronóstico. Sin embargo los métodos analíticos adecuados hoy día sólo están disponibles en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona (teléfono del laboratorio de toxicología: 93-227 54 00) en época otoñal (de septiembre a diciembre) donde realizan un radioinmunoanálisis (RIA) de la orina. Esta técnica es muy sensible pero poco específica. No hay falsos negativos si se realiza dentro de las 48 horas post-ingesta) pero puede haber falsos positivos que no desarrollen hepatotoxicidad. Aunque las amanitinas en orina suelen negativizarse a las 48 horas de la ingesta, en algún caso pueden mantenerse hasta 4-5 días. El valor de referencia es 5 ng/ml pero hay que interpretarlo con precaución, pues hay buenas evoluciones a pesar de un mal pronóstico analítico.

- Valores inferiores a 3 ng/ml en orina de las primeras 24-48 horas post-ingesta indican ingesta leve o no ingesta.
- Valores de 3-25 ng/ml en la orina de las primeras 24 horas o 3-15 ng/ml de las 24-48 horas pueden comportarse como intoxicaciones leves o graves.
- Valores de amatoxina en orina superiores a 25 ng/ml de las primeras 24 horas o de 15 mg/ml de las 24-48 horas son potencialmente mortales, especialmente si son superiores a 100 ng/ml.

Existe un kit comercializado “Amanitin ELISA” que permite la detección de amanitinas de forma rápida pero tiene un alto coste.

Debido a que las muestras muchas veces son difíciles de estudiar (trituras, cocinadas e incluso procedentes del contenido gástrico) se han desarrollado métodos moleculares de identificación genética de setas (técnicas de análisis de ADN de ampliación génica) que permiten diferenciar las diferentes especies.

TRATAMIENTO

Fundamentalmente dirigido a dos objetivos: El restablecimiento del balance hidroelectrolítico y la desintoxicación del organismo, evitando la absorción de toxinas y buscando la eliminación de las ya absorbidas.


- 1) **Tratamiento sintomático y de soporte:** Se establecerá una fluidoterapia intensa y un control analítico de los equilibrios hidroelectrolítico y acidobásico, los niveles de glucemia, la función hepática, la función renal y la hemostasia. Monitorización adecuada de constantes vitales y diuresis. Valorar vitamina K intravenosa (Konakion®) cada 12 horas.

- 2) **Eliminación de las toxinas del tubo digestivo:** En cuanto a la medicación sintomática, el cuadro coleriforme produce un lavado natural del tubo digestivo por lo que, en general, no es conveniente inhibir las diarreas ni los vómitos, sino incluso potenciarlas, reponiendo siempre las pérdidas que supongan tales síntomas digestivos.
- 3) **Eliminación de las toxinas del organismo:** Existen dos vías naturales que deben ser utilizadas y/o potenciadas: la vía biliar y la vía urinaria.
- Eliminación biliar:** La colocación de una sonda nasogástrica, idealmente nasoduodenal, permitirá la aspiración de importantes cantidades de toxinas. Además el carbón activado completa el tratamiento al unirse a las toxinas que discurren por el tubo intestinal procedentes de la circulación enterohepática y enteroentérica. Por el contrario se colocará una sonda nasogástrica con aspiración continua al menos hasta 72 horas tras ingesta (en ocasiones hasta las 96-120 horas post-ingesta). Se interrumpirá la aspiración cada 3-4 horas para la administración periódica de carbón activado (25-50 gramos) conjuntamente con purgantes o catárticos como sulfato sódico o magnésico (15-30 gramos), diluido todo en 250-300 ml de agua o suero fisiológico. Luego se dejará pinzada la sonda durante 30-60 minutos para que el carbón activado se desplace por el tubo digestivo. Si presenta diarrea disminuir dosis o suspender el laxante.
 - Eliminación urinaria:** La diuresis forzada neutra constituye un método eficaz de eliminación. Conseguir 3-4 ml/kg/h de orina durante el primer día, manteniéndola hasta las 36-72 horas post-ingesta (tabla 3).
 - Métodos de depuración extrarrenal:** No se ha demostrado de forma inequívoca que la depuración extrarrenal (hemodiálisis, hemoperfusión o plasmaféresis) sea beneficiosa en la evolución de los pacientes). Su indicación sería antes de las 36 horas tras la ingesta, en casos potencialmente muy graves o si el paciente presenta una insuficiencia renal orgánica.

Tabla 3. Pauta de diuresis forzada neutra.

Al ingreso:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Cateterismo uretral. 2) Manitol 250 cc. Al 10% en 20 minutos
Si función renal conservada:	<ol style="list-style-type: none"> 1) Suero fisiológico: 1500 cc. en 1 hora. 2) Suero glucosado 5%: 500 cc. en 1 hora. 3) Furosemida 20 mg (1 ampolla). 4) Rotatorio: <ul style="list-style-type: none"> - S.fisiológico 500 cc. en 1 hora. - Bicarbonato 1/6 M 250 cc. en 1 hora. - Glucosado 5% + 20 mEq ClK en 1 hora. 5) Manitol al 10% 250 cc en 20 minutos. 6) Repetir Rotatorio. 7) Ajustar individualmente niveles de ClK.

- 1) Hemoperfusión en adsorbentes (carbón activado o polímeros como la amberlita), en las primeras 36 horas post-ingesta en casos presumiblemente graves y aquellos que no respondan a la terapia inicial de forzar diuresis.
- 2) La plasmaféresis para eliminar de la circulación sistémica las toxinas ligadas a proteínas (lo cual no sucede en este caso) junto a los factores inmunomoduladores y metabolitos tóxicos endógenos.
- 3) Hemodiálisis estandar: El peso molecular de las amatoxinas hace ineficaz la hemodiálisis estándar. Recientemente se está utilizando la diálisis extracorpórea con albúmina (MARS) al combinar la eficacia de la hemodiálisis convencional (capacidad de eliminar toxinas en las fases precoces) con la eliminación de toxinas ligadas a proteínas así como de los mediadores inflamatorios e inmunológicos asociados al daño hepático en fases más tardías.

 Osakidetza <small>DONOSTIA OSPITALEA HOSPITAL DONOSTIA</small>	INTOXICACIONES POR SETAS	IT-114_PG07_06
		Fecha: 6/10/2009 Revisión: 0
		Página 8 de 11

- 4) **Antídotos:** No existe ninguna sustancia conocida que antagonice a las amatoxinas su mecanismo molecular de actuación, es decir, una vez que han alcanzado el interior de la célula. Sin embargo existen fármacos que bloquean la entrada de las toxinas en el hepatocito. Su uso debe mantenerse hasta 96-120 horas tras la ingesta para interrumpir el efecto de la circulación entero-hepática.
- a. **Penicilina:** Eficacia probada, actúa por inhibición farmacológica de la circulación enterohepática de las toxinas, desplaza a la amanitina de su unión a las proteínas plasmáticas, permitiendo su eliminación renal. Dosis de penicilina G sódica 0.3-1 millón UI/kg/día en perfusión continua o distribuida en dosis cada 4 horas (en un adulto de 70 kg, 21 millones UI a pasar en 24 horas o 3.500.000 UI cada 4 horas, o de forma más sencilla 1 millón UI/hora, es decir, 24 millones en 24 horas). En caso de alergia a penicilina no hay alternativa.
 - b. **Silibinina** (Legalon®, vial de 350 mg): Isómero hidrosoluble de la silimarina, flavolignona extraída de la leche del cardo mariano (*Sylibium marianum*) que inhibe el circuito enterohepático de las toxinas. Actúa por inhibición del sistema de transporte en la membrana del hepatocito y estimula la síntesis de RNA por lo que se comporta como antagonista de las toxinas. Administración: 20-50 mg/kg/día distribuida en 4 dosis (para una persona de 70 kg, sería 350 mg cada 6 horas) de 2 horas de duración cada una, durante 3-5 días.
 - c. **Ácido tióctico:** Actúa como coenzima sobre la descarboxilación de los cetoácidos y la oxidación del ácido pirúvico en el ciclo de Krebs. Excluido de la mayoría de los protocolos, si se dispone podría administrarse a dosis de 10-20 mg/kg/día repartido cada 6 horas hasta que desaparezcan los signos de afectación hepática.
 - d. **Otros fármacos:** Diversas sustancias entre las que se encuentran la N-acetil-cisteína, antibióticos como las cefalosporinas, antiulcerosos como la cimetidina o derivados vegetales como la aucubina parecen tener algún tipo de acción protectora en intoxicación por amatoxinas pero se puede atribuir a la multiespecificidad del sistema de transporte utilizado por las amatoxinas en la membrana del hepatocito y ninguna ha demostrado superioridad respecto a la combinación penicilina-silibinina.
- 5) **Trasplante hepático:** En caso de fracaso hepatocelular severo como medida extrema, siendo sus indicaciones:
- a) Coagulopatía severa (descenso acusado o precoz del factor V, de la antitrombina AT III o del tiempo de protrombina < 20%, INR > 6.5).
 - b) Ascenso importante de transaminasas (superior a 5000).
 - c) Encefalopatía hepática grado III ó IV.
 - d) Inestabilidad hemodinámica.

Existen diferentes escalas o criterios para el trasplante hepático en el fallo hepático fulminante, siendo uno de los más utilizados en Europa el del King's College Hospital:

- a) Tiempo de protrombina > 100 segundos (INR > 6.5) con independencia del grado de encefalopatía o
- b) Tres de los siguientes datos con independencia del grado de encefalopatía:
 1. Edad < 10 años o > 40 años.
 2. Duración de la ictericia previa al inicio de la encefalopatía > 7 días.
 3. Tiempo de protrombina > 50 segundos (INR > 3.5)
 4. Bilirrubinemia > 18 mg/dl.

PRONÓSTICO

Los factores asociados a mal pronóstico son los siguientes:

- 1) Edad y hepatopatía previa: Pronóstico grave en niños hasta 10 años, mayores de 65 años y hepatópatas crónicos.
- 2) Cantidad de setas ingeridas y especies: Igual o mayor de 50 gramos (aproximadamente 2 setas de *Amanita phalloides*). La dosis letal de amnitina para el ser humano es 0.1 mg/kg (la cantidad de toxina presente en la *Amanita phalloides* es de 0.2-0.4 mg/g de seta). Las setas del género *Lepiota* son tanto o más que las de *Amanita* y, por el contrario, el género *Galerina* tiene menor toxicidad relativa.
- 3) Precocidad de aparición de síntomas: Las formas con latencia superior a 15 horas son más leves y las de menos de 9 horas más graves.
- 4) Insuficiencia renal inicial. Función renal alterada, oliguria y deshidratación.
- 5) Tiempo transcurrido entre la ingesta y el inicio de tratamiento.
- 6) Concentración de amatoxinas en orina de las primeras 24-36 horas: Valores entre 120 y 700 ng/ml se asociaron a más graves intoxicaciones, mientras que valores menores a 70 ng/ml suelen ser de menor gravedad.
- 7) Coagulopatía: Un tiempo de protrombina o una AT III menor al 30% o un factor V menor del 15% entre las 36 y 48 horas de evolución son indicadores de fallo hepatocelular.
- 8) Ictericia, hipoglucemia y coma: Los dos primeros signos suelen presentarse en el segundo o tercer día mientras que el coma suele ser un dato muy desfavorable que se produce más tardíamente.
- 9) Actividad colinesterasa: Parece demostrada la relación aunque es inespecífica, de los bajos niveles de este enzima y la mayor gravedad de las intoxicaciones.
- 10) Isoenzimas de la fosfatasa alcalina: La fracción hepática 2 parece correlacionada con el grado de lesión hepática.

En relación a la **mortalidad** por intoxicación por setas hepatotóxicas, que ha descendido con el uso de medidas más adecuadas de soporte y tratamiento. Mientras hace unos años era alrededor del 80%, sobre todo en casos de niños, se cifra en la actualidad en 5-10 %. Ante el diagnóstico de sospecha o de posible intoxicación por amatoxinas ni las pruebas de laboratorio ni la opinión de un micólogo son necesarias para proceder a aplicar las primeras medidas como la rehidratación, la diuresis forzada y la aspiración digestiva.

BIBLIOGRAFÍA

Arrillaga P, Laskibar X. Setas tóxicas e intoxicaciones. Sociedad de Ciencias Aranzadi. 2006. Munibe, suplemento 22.

Barbara L. et als. A fatal sunday brunch: Amanita mushroom poisoning in a Gulf Coast family. American Journal Gastroenterology 1996; 91: 581-583.

Berger K, Guss D. Mycotoxins revisited: Part I. JEM 2005; 28: 53-62.

Berger K, Guss D. Mycotoxins revisited: Part II. JEM 2005; 28: 175-183.

Catalina MV et als. Toxicidad hepática por ingesta de setas: curso clínico y nuevas perspectivas de tratamiento. Gastroenterol Hepatol 2003; 26 (7): 417-420.

Diaz J. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. Crit Care Med 2005; 33: 419- 426.

Diaz J. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. Crit Care Med 2005; 33: 427- 436.

Kenneth F, Martin H. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. Amerina Journal Gastroenterology 1998; 93: 139-143.

McPartland J. et als. Mushroom Poisoning. American Family Physician 1997; 55: 1797-1812.

Pinillos M et als. Intoxicación por alimentos, plantas y setas. Anales del Servicio Sanitario de Navarra 2003; 26 (supl 1): 243-260.

Piqueras J. Intoxicaciones por setas (I). FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria 1995; 2: 386-397.

Rainone F. Milk thistle. American Family Physician 2005; 72: 1285-1288.

Saviuc P et als. Champignons toxiques: les nouveaux syndromes. JEUR 2003; 16: 13-17.

Saviuc P, Flesch F. Intoxications aigës par les champignons supérieurs et leur traitement. Presse Medicale 2003; 32: 1427-1435.

Suárez J et als. Toxomicología práctica para médicos. Sinonimias autonómicas. Revista Clínica Española 1995; 195: 256-266.

Wellington K, Jarvis B. Silymarina: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. BioDrugs 2001; 15: 465-489.

Vetter J. Toxins of Amanita phalloides. Toxicol 1998; 36: 13-24.

Resumen de la atención ante la sospecha de micetismo.

- 1) Anamnesis detallada. Atención especial si el periodo de latencia (ingesta setas a inicio síntomas) es superior a 6 horas. Ojo con síndromes mixtos y solapamiento.
- 2) Procurar obtener ejemplares o restos de las setas (cocinados, de la basura, etc) para ayudar a su identificación.
- 3) Consultar siempre con micólogo:
 - Sociedad Aranzadi: Xaber Laskibar y Pedro Arrillaga.
- 4) Realizar una analítica siempre.
- 5) Si sospecha de intoxicación por setas, ingreso hospitalario siempre: Observación mínima de 12-18 horas.
- 6) Si sospecha intoxicación por *Amanita phalloides* iniciar tratamiento aunque esté asintomático:
 - Inicialmente no intentar cortar los vómitos y diarrea.
 - Colocar SNG con aspiración suave continua.
 - Carbón activado 25-50 g/4h por la sonda, interrumpiendo el aspirado 1 hora tras su administración.
 - Sulfato magnésico 15-30 g/4h salvo si diarrea importante, con lo que será suficiente una dosis diaria o incluso se obviará.
 - Penicilina G 0.3-1 millón UI/kg/día durante 72 horas. Así, para un adulto de 70 kg, 24 millones de UI en un SF de 500 cc a pasar en 24 horas.
 - Silibilina (Legalón®) 20-50 mg/kg/día durante 3-5 días. Para un adulto de 70 kg: Un vial (350 mg) en 100 cc de suero cada 6 horas a pasar en 2 horas cada dosis.
 - Controles analíticos inicialmente cada 8 horas. La fase agresión visceral se inicia partir de las 36-48 horas post-ingesta.
 - Solicitar amanitinas en orina a Hospital Clínico de Barcelona (tfno: 932275400) y hablar con nuestro Laboratorio para su envío.