

Intoxicaciones por *Amanita phalloides* y especies toxicológicamente equivalentes

J. Piqueras

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital General Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

Las intoxicaciones por consumo accidental de especies tóxicas de setas son frecuentes en nuestro medio, especialmente en otoño (tabla I).

Las formas más graves de intoxicaciones por setas, responsable de la mayoría de las muertes por esta causa, son las producidas por especies que, como la *Amanita phalloides* (*farinera borda* en catalán, *oronja verde* en castellano, *il-kor* en vasco), contienen toxinas capaces de lesionar seriamente al hígado. Estas intoxicaciones pueden ser consideradas auténticas urgencias médicas, en las que el correcto diagnóstico y la instauración precoz del tratamiento adecuado tienen un valor considerable.

En este trabajo vamos a exponer los parámetros de mayor interés para el diagnóstico, y las medidas de tratamiento que se han mostrado más eficaces en este tipo de intoxicaciones, basando todo ello en nuestro conocimiento actual de la fisiopatología y la clínica de las mismas.

Etiología de las intoxicaciones por setas hepatotóxicas

Si bien puede considerarse que *Amanita phalloides* (fig. 1) constituye el prototipo de seta hepatotóxica, algunas especies de los géneros *Galerina* y *Lepiota* han sido responsables de graves intoxicaciones, en ocasiones mortales¹⁻³. En todos los casos se trata del mismo tipo de intoxicación, ya que las toxinas (amanitinas o amatoxinas) son comunes para todas ellas.

Por lo que respecta a Cataluña (tabla II), de los 85 casos ocurridos entre 1982 y 1986, un número importante se debieron al consumo de pequeñas especies de *Lepiota* (fig. 2). Hemos determinado por radioinmunoanálisis la concentración de toxinas en ejemplares de *Lepiota brunneoincarnata* y de *Amanita phalloides*, y hemos obtenido unos valores de 2.560 µg por gramo seco de hongo para la *Amanita*⁴ y de 3.150 µg, también por gramo seco, en el caso de la *Lepiota* (datos no publicados).

Las amanitinas actúan produciendo necrosis celular a través de la inhibición de la síntesis del *ácido ribonucleico mensajero* (RNAm) por bloqueo de la enzima específica (RNA-polimerasa II) a la que se unen, molécula a molécula, para impedir su acción⁵. La falta de transcripción así producida lleva a la interrupción de la síntesis proteica. Todas las células nucleadas son, por tanto, sensibles a la acción de estas toxinas. Sin embargo, sólo en aquellas en las que logren penetrar fácil y ampliamente, podrán ejercer su acción las amanitinas. En el caso del organismo humano esto ocurre casi exclusivamente en las células del epitelio intestinal y en los hepatocitos.

Toxicocinética de las amatoxinas

Absorción de las toxinas

Las toxinas son absorbidas a partir de los hongos en el tubo digestivo. Se desconoce la proporción de las mismas que es efectivamente absorbida, si bien parece ser bastante alta⁶.

Secreción biliar y circulación enterohepática

Tanto en animales de experimentación como en seres humanos se ha podido probar que una considerable cantidad de amatoxinas se elimina por medio de la secreción biliar^{7,8}. Estas toxinas se reabsorben de nuevo a nivel intestinal, con lo que se establece una circulación enterohepática. En nuestros pacientes hemos confirmado la presencia de grandes cantidades de toxinas en el producto de la aspiración digestiva (tabla III). Por ello, la instalación de una sonda para aspiración digestiva, especialmente a nivel duodenal, constituye a nuestro entender una medida terapéutica de primer orden. Por otro lado, es posible obtener una interrupción farmacológica del circuito enterohepático de las toxinas mediante el uso de determinadas sustancias. En efecto, en experiencias efectuadas



Fig. 1. Ejemplares de *Amanita phalloides*. (Foto Societat Catalana de Micologia).



Fig. 2. Ejemplares de *Lepiota brunneoincarnata*. (Foto del autor.)

con hígados de rata perfundidos, tanto la penicilina como la silimarina produjeron una importante disminución de la secreción biliar de aminitina⁹.

Excreción renal

Las toxinas son eliminadas por los riñones en grandes cantidades desde las primeras horas de la intoxicación y pueden detectarse en orina incluso antes del inicio de la sintomatología¹⁰⁻¹³.

Ello se debe a que por su bajo peso molecular filtran con facilidad a nivel del glomérulo. Una vez filtradas, se eliminan por la crina sin que al parecer exista reabsorción tubular de las mismas¹⁰. La excreción renal de toxinas, de por sí importante, se intensifica considerablemente si mediante el adecuado aporte de líquidos se incrementa la diuresis¹¹. La diuresis forzada no sólo aumenta la eliminación, sino que disminuye el riesgo de nefrotoxicidad, al acelerar el tránsito de las toxinas, y al discurrir éstas más diluidas.

En la intoxicación en el humano, la posible persistencia de setas en el tubo digestivo y/o la circulación enterohepática, mantienen niveles detectables de amanitina en sangre hasta 36 horas postingestión, y excepcionalmente hasta las 48 horas¹⁴. Estos niveles son bajos, incluso en el primer día de la evolución. Por el contrario, en el mismo momento pueden hallarse concentraciones urinarias 100 o 150 veces mayores que las registradas en sangre, persistiendo la excreción urinaria de toxinas a niveles progresivamente menores, pero detectables hasta las 72-96 horas¹¹.

TABLA I
INTOXICACIONES POR SETAS
EN CATALUÑA (1982-1986).

Mes	1982	1983	1984	1985	1986
Enero		1			
Junio			1		
Septiembre	8	1	7		10
Octubre			12	1	75
Noviembre	8	25	4	9	12
Diciembre	10	3	1	2	

Distribución por meses.

TABLA II
INTOXICACIONES POR SETAS HEPATOTÓXICAS (1982-1986).
ESPECIES RESPONSABLES

Especies	1982	1983	1984	1985	1986	Total
<i>Amanita phalloides</i>	7	14	6	3	40	70 (82 %)
<i>Amanita verna ? virosa ?</i>	3					3 (3,7 %)
<i>Lepiota brunneoincarnata</i>		4	6		1	11 (13 %)
<i>Lepiota fulvella</i>					1	1 (1,3 %)
Total de casos						85 (100 %)

TABLA III
CONCENTRACIÓN DE AMATOXINAS EN ASPIRADOS GASTRODUODENALES

Hora	Caso 1*	Caso 2*	Caso 3*	Caso 4*	Caso 5**	Caso 6**	Caso 7**	Caso 8**	Caso 9**	Caso 10**
24	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	48
48	33	500	657	ND	ND	ND	208	500	393	ND
60	ND	ND	ND	12	65	500	80	ND	ND	ND
72	ND	ND	154	ND	ND	ND	35	ND	ND	ND
84	ND	ND	ND	ND	20	ND	ND	ND	ND	ND
96	ND	ND	ND	ND	ND	ND	13	ND	ND	ND

*Aspiración duodenal; **aspiración gástrica. ND: no determinado (no muestral). (Valores en ng/ml).

TABLA IV
TRATAMIENTO DE LA INTOXICACIÓN POR SETAS HEPATOTÓXICAS

1. Lavado intestinal, administración de carbón activado y laxantes
2. Aspiración duodenal o gástrica continua
3. Fluidoterapia intravenosa intensa
4. Diuresis forzada: 150/200 ml/h de orina. De ser posible, 400-500 ml/h el primer día
5. Quimioterapia intravenosa con
Penicilina G/sódica: 1 millón U/h
Silibinina: 750 mg/6 h
Ácido tióctico: 100-200 mg/6 h; en suero glucosado y protegido de la luz
6. Riguroso seguimiento: analítico, balance hídrico, constantes, presión venosa central y diuresis
7. Bicarbonato, ClK, vitamina K, plasma fresco: según analítica
8. Plasmaféresis, hemodiálisis o hemoperfusión: en las primeras horas del ingreso

Penetración de las toxinas en las células

Las toxinas penetran en las células intestinales en el momento de su absorción. Al ser las primeras células expuestas, serán las que en primer lugar manifestarán la acción tóxica, mediante un cuadro de intensas diarreas de tipo coleriforme, muchas veces acompañadas de náuseas y vómitos¹².

Se ha probado, por otra parte, en experimentos realizados con animales o con hígados aislados, que las amanitinas penetran con facilidad y en forma rápida en el interior de las células hepáticas^{6,15}. Para ello utilizan un sistema de transporte a través de la membrana, que ha sido identificado recientemente por Kronke et al¹⁶. El hígado debe ser, pues, considerado como el órgano diana de las amatoxinas. Éstas producen una afección hepatocelular de tal magnitud que, de ser lo bastante grande la cantidad de setas ingerida y de no mediar el adecuado tratamiento, se producirá una necrosis hepática que puede conducir al fracaso hepatocelular sobreaagudo y a la muerte del paciente en coma hepático¹⁷. En estos casos, por el

grave trastorno metabólico y biológico, sumado a la repercusión de la hipovolemia y la deshidratación de la fase coleriforme, suele presentarse un fracaso renal combinado con el fracaso hepático, enmarcados ambos en un síndrome de insuficiencia hepatorenal. Ésta y la insuficiencia prerrenal inicial son las únicas expresiones de afección nefrológica, sin que exista una nefropatía propiamente tóxica, es decir, que sea atribuible directamente a la acción de las toxinas^{10,12}.

Sintomatología clínica

Clásicamente se consideran cuatro períodos evolutivos en el cuadro clínico de la intoxicación por *Amanita phalloides*:

1. *Período de incubación*. Es el período libre de síntomas a partir de la ingestión de las setas. En general suele ser superior a las 6 horas. En nuestra experiencia ha sido en promedio de 13 horas, con valores extremos de 30 horas y de 2 horas. Los valores más largos suelen corresponder a casos más leves, si bien no puede establecerse como norma general¹².

2. *Fase intestinal o período coleriforme.* Consiste en una gastroenteritis grave, caracterizada por diarrea abundante e intensa, en general acompañada por náuseas, vómitos y dolor abdominal. La importante pérdida de líquidos y electrolitos secundaria a este cuadro intestinal provoca muy pronto una importante deshidratación, acompañada muchas veces de acidosis metabólica. Como consecuencia es frecuente que se instaure una oliguria. En este momento el riñón responde siempre a la reposición de líquidos y se logra sin problemas una buena diuresis¹⁰. No obstante, si este desequilibrio no es oportunamente corregido puede, en el curso de algunas horas, por la hipovolemia y la hipoperfusión renal consiguiente, ser causa de una lesión renal auténtica. Las medidas de rehidratación adquieren así, en la fase coleriforme, un doble sentido terapéutico: evitar la lesión renal y facilitar la eliminación urinaria de las toxinas¹¹.

En esta fase de la evolución la bioquímica hepática es normal y no se observan trastornos de la coagulación. A la vista de esos resultados, constituye un error el descartar que se trate de un síndrome hepatotóxico: en estas primeras horas es cuando mayor utilidad tienen las medidas encaminadas a expulsar las toxinas del organismo, por lo que nunca debe demorarse un tratamiento enérgico y adecuado a la espera de la aparición de una afección hepatocelular. Cuando se inicia el descenso del tiempo de protrombina, la lesión hepática puede ser ya tan grave que lleve al fallecimiento, pese a todas las medidas que se emprendan a partir de su detección.

3. *Fase de mejoría aparente.* Suele coincidir con el segundo día tras la ingestión de las setas (24-48 horas) y es en cierto modo artificial, ya que se debe al tratamiento sintomático y al aporte de líquidos.

4. *Fase de agresión visceral.* Hacia el tercer día de la evolución se presenta un súbito empeoramiento. Aparece subictericia, hepatomegalia blanda y dolorosa, empeora el estado general y en ocasiones se asocia una diátesis hemorrágica. La analítica mostrará signos de una intensa afección hepática con citólisis (hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas, alargamiento del tiempo de Quick e hipoglucemia). En las formas más graves se llega a una fase terminal con encefalopatía hepática, que puede conducir a una grave coma y al fallecimiento del paciente.

Hacia el quinto día de la evolución se inicia un descenso de los valores enzimáticos, que si se acompaña de una recuperación de la actividad protrombínica indica el restablecimiento de

la función hepática. En este caso, se normaliza la analítica tras unas semanas y los pacientes se restablecen totalmente. En nuestra experiencia hemos efectuado un seguimiento, en muchos casos hasta los seis meses e incluso el año, sin observar secuelas. No obstante, la posibilidad de una hepatitis crónica secundaria a esta intoxicación ha sido observada por otros autores^{18,19} en algunos casos.

Por el contrario, una caída rápida de las enzimas con una disminución brusca de la hepatomegalia, y valores persistentemente bajos del tiempo de Quick, tiene un significado pronóstico desfavorable, ya que sugieren la existencia de necrosis hepatocelular masiva.

Diagnóstico

El diagnóstico debe realizarse precozmente, antes de la aparición de afección hepática. En general, el cuadro clínico (diarreas, etc.) es sugestivo, en especial cuando el período de latencia tras la ingestión supera las seis horas.

El estudio de las setas o sus restos puede contribuir a confirmar el diagnóstico. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la ausencia de especímenes tóxicos en el material aportado por la familia no descarta la posibilidad de ingestión de especies tóxicas.

El diagnóstico de confirmación, mediante el estudio de la presencia de amatoxinas en orina o aspirado digestivo, sería definitivo. Sin embargo, por el momento sólo hemos podido efectuarlo retrospectivamente, mediante un radioinmunoanálisis²⁰ (RIA). No obstante, esperamos que próximamente existirá la posibilidad de determinar amatoxinas en forma urgente mediante cromatografía líquida²¹, o con el uso de una nueva técnica de RIA, ya comercializada y disponible en nuestro país²².

En cuanto al diagnóstico diferencial, en general pocas veces se nos planteará otro problema que no sea el de discernir entre la intoxicación por amatoxinas y otras intoxicaciones por setas de menor gravedad, que cursan también con un cuadro digestivo. En estos casos, el período de latencia es más corto, y la intensidad de los síntomas es en general menor²³. Indudablemente, en la fase coleriforme deberán descartarse otras causas de gastroenteritis aguda (infecciones y toxiinfecciones en general), mientras que en la fase de afección visceral, el diagnóstico diferencial deberá establecerse con otras causas de inflamación hepática aguda, especialmente otras intoxicaciones (paracetamol, tetracloruro de carbono, fósforo).

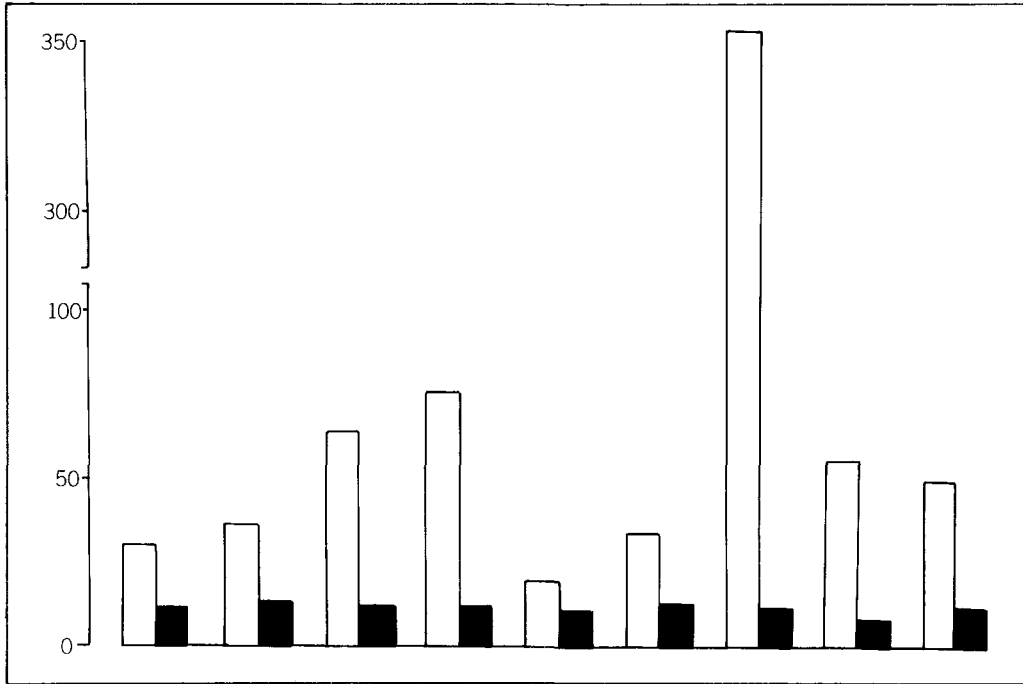


Fig. 3. Cantidades de amatoxinas eliminadas en 9 pacientes. Ordenada expresada en microgramos; en orina de 24 horas (blanco); plasmaféresis (sombreado).

Tratamiento (tabla IV)

Fundamentalmente debe ir dirigido a dos objetivos: a) el restablecimiento del balance hidroelectrolítico, y b) la desintoxicación del organismo, evitando la absorción de las toxinas y buscando la eliminación de las ya absorbidas. Podremos sistematizar el tratamiento en cuatro aspectos que vendrán a cubrir uno, otro o ambos objetivos.

Tratamiento sintomático y de soporte

Se establecerá una fluidoterapia intensa y un control analítico del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico, los niveles de glucemia, la función hepática, la función renal y la hemostasia. Se monitorizarán adecuadamente las constantes, la presión venosa central (PVC) y la diuresis (con sondaje vesical si es preciso).

Eliminación de las toxinas del tubo digestivo

El cuadro coleriforme suele producir un lavado natural del tubo digestivo, por lo que no es conveniente inhibir farmacológicamente los vó-

mitos y las diarreas. Puede ser por el contrario, adecuado el provocar un lavado intestinal total mediante la perfusión por sonda de grandes cantidades de líquidos²⁴. La sonda será después utilizada para la aspiración continua del tubo digestivo, y para administrar periódicamente carbón activado. Éste se unirá no sólo a las toxinas eliminadas por la bilis, sino a las que probablemente segregan las paredes del duodeno y del yeyuno proximal⁶. La administración de dosis repetidas de absorbentes por vía oral se apoya en la experiencia de Berg et al, que observaron que podía incrementarse el aclaramiento total de fenobarbital mediante dosis repetidas de carbón activado²⁵.

Eliminación de las toxinas del organismo

Existen dos vías naturales de eliminación que deben ser utilizadas y/o potenciadas: la vía biliar y la urinaria.

Eliminación biliar. Ya hemos indicado que la colocación de una sonda a nivel duodenal (sonda lastrada tipo Bartelheimer), o en su defecto una sonda nasogástrica, permitirá la aspiración

de importantes cantidades de toxinas (tabla III). La administración de carbón activado, por otro lado, completará el tratamiento yendo a unirse a las toxinas que discurran por la luz intestinal, procedentes de las circulaciones enterohepática y enteroentérica.

Eliminación urinaria. La diuresis forzada constituye un método muy eficaz de eliminación^{10,11,26}. Para obtener una diuresis intensa deberá efectuarse un aporte muy grande de líquidos. Con el riguroso seguimiento del balance hídrico, de la PVC y de la diuresis puede lograrse la eliminación de grandes cantidades de toxinas en forma segura. De ser preciso se apoyará la función renal con diuréticos.

Métodos de depuración extrarrenal. En los casos que presumamos más graves, y siempre dentro de las primeras 36-49 horas, deberá asociarse a la diuresis un método extrarrenal de depuración: plasmaféresis, hemodiálisis o hemoperfusión²⁶. De acuerdo con nuestra experiencia²⁷, la diuresis forzada constituye el método de elección para la eliminación de toxinas (fig. 3).

Quimioterapia

Se han utilizado numerosos fármacos como complemento terapéutico.

Penicilina. Su eficacia a nivel clínico y experimental parece fuera de duda²⁶. Actúa por inhibición farmacológica de la circulación enterohepática de las toxinas por un mecanismo no conocido⁹. Debe administrarse siempre, excepto en los casos de alergia probada a la misma.

Silibinina. Es el isómero hidrosoluble de los tres que constituyen la silimarina²⁹, producto natural obtenido a partir del cardo *Sylibum marianum* (L. Gaertn). Como la penicilina, inhibe el circuito enterohepático de las toxinas⁹, pero a diferencia de aquélla, se conoce hoy día que actúa por inhibición del sistema de transporte de las toxinas en la membrana del hepatocito¹⁶. Además, estimula la síntesis de RNA, por lo que se comporta como antagonista de las mismas³⁰. En sus revisiones recientes del tema, tanto Floersheim³¹ como Parish et al³² consideran que el uso de penicilina y silibinina constituye la quimioterapia de elección. Hruby, por su parte, ha efectuado un estudio multicéntrico que ha incluido 220 casos de intoxicación en hospitales de Alemania, Francia, Suiza y Austria, entre 1979 y 1982. Los pacientes fueron tratados con silibinina y la mortalidad global fue de tan sólo el 9,5 %³³. Por todo ello, creemos que este fármaco debe ser incluido en el proto-

colo de tratamiento de estas intoxicaciones. Para conseguirlo, lo mismo que el ácido tióctico, del que hablaremos a continuación, debe recurrirse a los servicios de medicamentos extranjeros. En efecto, la silibinina para administración intravenosa está comercializada como sal disódica del éster succínico en diversos países de Europa (Austria y Alemania entre otros), pero no en España.

Ácido tióctico. Este fármaco (ácido alfalipoico o ditiooctanoico) fue utilizado por vez primera por el japonés Nakai en un paciente con hepatitis tóxica³⁴. Este fármaco es una coenzima activo en la decarboxilación de los cetoácidos y en la oxidación del ácido pirúvico en el ciclo de Krebs. Utilizado por vez primera en intoxicaciones por setas en Checoslovaquia³⁵, existe una abundante experiencia con su uso¹². No obstante no haberse probado en forma concluyente su eficacia, creemos que debe mantenerse en el protocolo de tratamiento. Nosotros lo hemos utilizado en más de 70 pacientes con una favorable impresión (datos no publicados).

Insulina y hormona de crecimiento. Su utilización para intensificar la regeneración hepática está siendo experimentada por el grupo del Prof. Socha, de Varsovia (comunicación personal). Por el momento debe considerarse en fase de investigación clínica.

Pronóstico y mortalidad

Dada la potencial gravedad de estas intoxicaciones, sería imprudente intentar identificar sujetos de bajo riesgo. No obstante, puede ser útil establecer al ingreso de un paciente un pronóstico basado en los siguientes puntos: a) cantidad de setas ingeridas; b) período de incubación (es especialmente largo en los casos más leves); c) tiempo transcurrido entre la ingestión y la llegada al hospital, y d) concentración urinaria de toxinas al ingreso.

Ya en la fase de agresión visceral, el parámetro más importante para el pronóstico evolutivo de la hepatopatía es el nivel de actividad protrombínica o tiempo de Quick. El descenso marcado del mismo (valores inferiores al 10 %) se asocia a gran mortalidad. Igual sentido tiene el inicio precoz de la coagulopatía (al final del primer día o en las primeras horas del segundo).

En cuanto a la mortalidad, que alcanzaba cifras del orden del 30 % en la primera mitad de este siglo³⁶, ha descendido paulatinamente con la aplicación de tratamientos cada vez más adecuados. En efecto, en 1982 Floersheim et al³⁷ publican una serie de 205 casos, con una mortalidad del 22,4 %.

Poco después, Hruby³³ obtiene en el estudio multicéntrico que antes hemos señalado, una mortalidad global del 9,5 %. Finalmente, en Catalunya ha descendido esa cifra a menos del 6 %, al haber fallecido sólo cinco de las 85 personas intoxicadas desde 1982 hasta la actualidad.

En definitiva, es muy importante establecer precozmente el diagnóstico y proceder de inmediato al ingreso de estos pacientes para realizar el tratamiento adecuado. Obrando así, incluso en los casos en que la intoxicación sólo se sospeche, lograremos mantener y hasta mejorar esos resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- BERKSON B. Treatment of four delayed-mushroom poisoned patients with thioctic acid. En: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T, eds. *Amanita toxins and poisoning*. Nueva York, Gerhard Wizstrock, 1980; 203-207.
- PIQUERAS J. Intoxicación de tipo ciclopéptico (Falloidiano) producida por pequeñas Lepiotas. *Butll Soc Catalana Micol* 1984; 8: 33-37.
- HAINES J, LICHSTEIN E, GLICKERMAN D. A fatal poisoning from an amatoxin containing Lepiota. *Mycopathologia* 1985; 93:15-17.
- PIQUERAS J. Concentración de amatoxinas en ejemplares de *Amanita phalloides* (Vaill.:Fr) Secr. recolectados en España. *Bol Soc Micol Madrid* 1987; Vol. 11 (en prensa).
- WIELAND T. The toxic peptides from *Amanita* mushrooms. *Int J Peptide Protein Res* 1983; 22: 257-276.
- FAULSTICH H. Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. *Arch Toxicol* 1985; 56: 190-194.
- FAUSER U, FAULSTICH H. Beobachtungen zur therapie der knollenblätterpilzvergiftung. *Deust Med Wochenschr* 1973; 98: 2.259.
- BUSI C, FIUME L, COSTANTINO D, LANGER M, VESCONI S. *Amanita* toxins in gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom *Amanita phalloides*. *New Eng J Med* 1979; 300: 800.
- JAHN W, FAULSTICH H, WIELAND T. Pharmacokinetics of (³H-) Methyl-Dehydroxy-Methyl-Amanitin in the isolated perfused rat liver. En: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T, eds. *Amanita toxins and Poisoning*. Nueva York, Gerhard Wizstrock, 1980; 79-87.
- COSTANTINO D, LANGER M, VESCONI S. Il trattamento di emergenza e l'intossicazione phalloidea. Nuove prospettive in rapporto alla cinetica delle amatosine nell'uomo. *Recent Prog Med* 1980; 6: 649-685.
- SESE J, PIQUERAS J, MORLANS G, MERCADE V, VALLS X, HERRERO A. Intoxicación por *Amanita phalloides*. Diagnóstico por radioinmunoanálisis y tratamiento con diuresis forzada. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 660-662.
- PIQUERAS J. Intoxicación por setas tipo *Amanita phalloides*. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 330-340.
- HOMANN J, RAWER, BLEYL H, MATTHES KJ, HEINRICH D. Early detection of amatoxins in human mushroom poisoning. *Arch Toxicol* 1986; 59: 190-191.
- BUSI C, FIUME L, COSTANTINO D et al. Determination des amanitines dans le sérum de patients intoxiqués par l'amanite phalloide. *Nouv Press Med* 1977; 6: 2.855-2.857.
- FISCHER M, FAULSTICH H, SCHMAL W, HILBER C. Autoradiographic localization of amatoxins in the pig liver. En: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T, eds. *Amanita toxins and poisoning*. Nueva York, Gerhard Wizstrock, 1980; 98-105.
- KRONCKE KD, FRICKER G, MEIERS PJ, GEROK W, WIELAND T, KURZ G. Alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. *J Biol Chem* 1986; 27: 12.562-12.567.
- CZIGAN P, ZIMMERMANN R, LEUSCHNER U, STIELH A, KOMMERELL B. Clinical, biochemical and morphological alterations in patients with *Amanita phalloides* intoxication. En: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T, eds. *Amanita toxins and poisoning*. Nueva York, Gerhard Wizstrock, 1980; 131-136.
- GUARDIA J, PEDREIRA JD, VILASECA J, BENET JM, LEÓN C. Hepatitis por tóxicos químicos y hongos. *Rev Clin Esp* 1978; 150: 341-344.
- FANTOZZI R, LEDDA F, CARAMELLI LL et al. Clinical findings and follow-up evaluation of an outbreak of mushroom poisoning-Survey of *Amanita phalloides* poisoning. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 38-43.
- FAULSTICH H, ZOBELEY S, TRISCHMANN H. A rapid radioimmunoassay using a nylon support for amatoxins from *Amanita* mushroom. *Toxicon* 1982; 20: 913-924.
- PASTORELO L, TOLENTINO D'ALTERIO M. Determination of o-amanitin by high-performance liquid chromatography. *J Chromatograph* 1982; 233: 398-403.
- ANDRES RI, FREI W, GAUTSCHI K, VONDERSCHMITT J. Radioimmunoassay for amatoxins by use of a rapid, ¹²⁵I-tracer-based system. *Clin Chem* 1986; 32: 1.751-1.755.
- PIQUERAS J. Las intoxicaciones por setas. *Tribuna Médica* 1982; 960: 43-45.
- TENENBEIN M. Whole bowel irrigation for toxic ingestion. *Clinical Toxicology* 1985; 23: 177-184.
- BERG MG, BERLINGER MG, GOLDBERG MJ, SPECTOR R, JOHNSON GF. Acceleration of the body clearance of phenobarbital by oral activated charcoal. *New Engl J Med* 1982; 307: 642-644.
- LANGER M, VESCONI S, IAPICHINO G, COSTANTINO D, RADIAZZANI D. Die frühzeitige Alimination der *Amanita* toxine in der Therapie der Knollenblätterpilzvergiftung. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 117-123.
- PIQUERAS J, DURÁN-SUÁREZ JR, MASSUET L, HERNÁNDEZ-SÁNCHEZ JM. Mushroom poisoning. Therapeutic apheresis or forced diuresis. *Transfusion* 1987; 27: 116-117.
- FLOERSHEIM GL. Therapie der Knollenblätterpilzvergiftung. *Deust Med Wochenschr* 1983; 108: 866-867.
- VOGEL G. The anti-*Amanita* effects of Sylmarin. En: Faulstich H, Kommerell B, Wieland T, eds.

- Amanita toxins and poisoning. Nueva York, Gerhard Witzrock, 1980; 180-187.
30. SONNENBICHLER J, ZETL I. Mechanism of Silibinin action. V. Influence of Silibinin on the synthesis of Ribosomal RNA, mRNA, and tRNA in rat. Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem 1984; 365: 550-556.
 31. FLOERSHEIM GL. Treatment of human amatoxin mushroom poisoning. Myths and advances in therapy. Medical Toxicol 1987; 2: 1-9.
 32. PARISCH RC, DOERING PL. Treatment of Amanita mushroom poisoning: a review. Vet Hum Toxicol 1986; 28: 318-322.
 33. HRUBY KL. Der klinische einatz von Silibinin bei der Knollenblätterpilzvergiftung. Forum Dr Med 1984; 6: 23-26.
 34. NAKAAI S. Liver-function-promoting agents by experimental liver perfusion. I: Effect of thioctic acid on the detoxifying function of the liver. Chem Abst 1960; 54: 11.274.
 35. KUBICKA J. Traitement des empoisonnements fongiques halloidiens a Tchecoslovaquie. Acta Mycol 1968; 4: 373-377.
 36. ALDER AE. Erkennung und Behandlung von Pilzvergiftungen. Deust Med Wochenschr 1961; 86: 1.121-1.127.
 37. FLOERSHEIM GL, WEBER O, TSUCHUMI P, ULBRICH M. Die Klinische Knollenblätterpilzvergiftung (*Amanita phalloides*): Prognostische faktoren und Therapeutische massnahmen. Schweiz Med Wochenschr 1982; 112: 1.169-1.177.

DISCUSIÓN

- L. MARRUECOS: Me ha llamado la atención su comentario de que mientras algunas técnicas de depuración activa como la hemoperfusión o la plasmaféresis no estarían indicadas debido al gran volumen de distribución del tóxico, sí podría ser útil la diuresis forzada, que en realidad actúa sobre el mismo compartimiento que la hemoperfusión o la plasmaféresis. No acabo de comprender muy bien por qué estas modalidades de depuración merecen distinta consideración.
- J. PIQUERAS: Particularmente opino que cuando está indicada la diuresis forzada también lo puede estar la hemoperfusión, aunque a diferencia de ésta la diuresis forzada puede prolongarse sin ningún problema durante muchas horas. Otro de los problemas actuales es que no se dispone de una técnica adecuada para determinar los niveles hemáticos en el paciente intoxicado. Debemos basarnos en las concentraciones urinarias.
- J. DESOLA: Quisiera preguntarle su opinión sobre los trabajos aparecidos en los últimos años acerca del tratamiento de las intoxicaciones por *Amanita phalloides* con oxigenoterapia hiperbárica. Concretamente, en un análisis retrospectivo de la eficacia de las distintas modalidades terapéuticas en una serie de más de 200 pacientes, los autores llegan a la conclusión de que el único tratamiento eficaz es la penicilina, mientras que la oxigenoterapia hiperbárica aparece en segundo lugar. Me interesaría conocer su opinión al respecto.
- J. PIQUERAS: Efectivamente, conozco este análisis multicéntrico retrospectivo, que a mi juicio presenta graves limitaciones, puesto que muchos de los factores capaces de influir en la evolución de los pacientes no pudieron controlarse. Entre otros, por ejemplo, asocian la diuresis forzada con una mayor mortalidad, pero ocurre que en muchos hospitales, al ingresar un paciente deshidratado se pautan 12 l intravenosos por una parte y una diuresis de 450 ml/h durante 24 h por otra y después no consta que se haya hecho diuresis forzada, o no se informa así. Otro ejemplo es el ácido tióctico. Aunque en mi opinión no es un agente eficaz, lo cierto es que en algunos países era difícil de conseguir, por lo que solía reservarse para aquellos casos de especial gravedad con aumento de las transaminasas y disminución del tiempo de protrombina. Es decir, no puede afirmarse que el ácido tióctico se asociara a mayor mortalidad, puesto que su uso se restringía a los casos más graves, con el inevitable sesgo que ello supone. No obstante, este estudio tiene gran interés y es posible que los pacientes en situación de shock hipovolémico o hipoperfusión hística se beneficien de la oxigenoterapia hiperbárica por un mecanismo inespecífico.
- P. MUNNE: Creo que la respuesta clarifica la pregunta. Quería hacerle una pregunta al Dr. Piquerías: ¿cómo explica que la penicilina, que teóricamente actúa desplazando a la amanitina de su punto de unión con la albúmina, sea beneficiosa en el tratamiento de la intoxicación por *Amanita phalloides*, a menos que considere que ello facilita un mayor aclaramiento renal?
- J. PIQUERAS: El único patrón experimental suficientemente ensayado es el modelo de hígado de rata perfundido, donde la penicilina inhibe la secreción biliar de toxinas, es decir, interrumpe farmacológicamente el circuito enterohepático.

- S. ERILL: En la proteínas de la superficie de la membrana celular del hepatocito existen puntos de fijación parecidos, aunque no idénticos a los de la albúmina, y aunque es un tema que no está del todo resuelto se sostiene que la captación por el hepatocito de distintas sustancias, toxinas, fármacos, etc., puede depender de la capacidad de reconocimiento de las proteínas por estas sustancias. Si la penicilina actuará compitiendo con estos *loci*, no en la albúmina sino en la superficie del hepatocito, ésta podría ser una explicación.
- P. MUNNÉ: En relación con los sistemas de depuración de amanitinas la gran controversia está entre plasmaféresis sola o plasmaféresis más diuresis forzada. Realmente las cifras de aclaramiento por diuresis forzada parece que son mucho mayores que las obtenidas por plasmaféresis. Lo que me extraña es que siendo tan espectaculares estos resultados no exista una unanimidad en el tratamiento con diuresis. La situación sería distinta en los casos de intoxicación grave, donde posiblemente no exista ninguna discrepancia en utilizar las dos técnicas.
- S. ERILL: Quisiera hacer un comentario referido a la anterior presentación del Dr. Bigorra. En la lista de tóxicos en los que se demostraba

experimentalmente que la ausencia de calcio del medio extracelular tenía efectos protectores, se encontraba la faloidina. La privación del calcio del medio extracelular era un método extraordinariamente eficaz, se conseguía un 100 % de supervivencia de estos hepatocitos, y por lo tanto creo que es obligado que se realicen estudios sobre la utilización de antagonistas del calcio en este tipo de intoxicaciones. Me consta que hasta el momento actual no se ha realizado ningún tipo de estudio experimental. Otro aspecto al que quería referirme es que se ha hablado repetidamente del problema que representan los vómitos en la administración continuada de carbón activado. Evidentemente, éste debe ser un vómito de origen local, no cabe involucrar quimiorreceptores. Cabe preguntarse si la administración de pequeñas cantidades de atropina en estas circunstancias no sería capaz de prevenir el vómito, en tanto que la atropina suprime experimentalmente vómitos por estimulación local. Por supuesto, hay algunos tipos de intoxicaciones en los que la administración de atropina estaría del todo contraindicada, pero habría otros en que sería indiferente, y aun otros, por ejemplo en el caso de la digoxina, en que podría representar una ventaja.