

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMÉNEZ DÍAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción: Antonio Maura, 13, Madrid / Administración y Correspondencia: Editorial Científico Médica

TOMO XVII

30 DE MAYO DE 1945

NÚM. 4

REVISIONES DE CONJUNTO

LAS INTOXICACIONES MORTALES POR SETAS (SÍNDROME PHALLOIDE)

J. CALVO MELENDRO

Clínica Médica del Hospital Provincial de Soria.

Director: DR. J. CALVO MELENDRO

Durante los otoños de 1941-1942 tuvimos ocasión de asistir, en el Hospital, a dos familias intoxicadas por la ingestión de setas venenosas, con síndrome phalloide. Es un problema urgente y un cuadro impresionante. No es raro ver desaparecer familias enteras en el curso de muy pocos días. Por la poca frecuencia de estos casos quizá encuentren al médico desprevenido. Al redactar este trabajo pretendemos evitar esto último, al mismo tiempo que comunicar ciertos detalles de nuestras observaciones. El asunto es interesante desde muchos puntos de vista y algunos hechos encontrados por nosotros nos sugieren la posibilidad de dirigir la investigación de una manera que hasta la fecha no hemos encontrado.

La impresión que nos causó la primera familia observada nos llevó a estudiar el problema e hizo que la segunda vez estuviéramos más preparados, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento; también se nos había despertado cierta afición por el aspecto botánico, habiéndonos familiarizado con este asunto por haber recogido en el campo numerosas especies de hongos que en ratos perdidos y simplemente por curiosidad íbamos clasificando; a esto fué debido que en el otoño de 1942 pudiéramos identificar la especie causante de la intoxicación.

En un trabajo clínico como éste no es posible extenderse lo suficiente para dar a conocer las numerosas especies de hongos tanto comestibles como venenosos, pero sí queremos adelantar que es cosa relativamente sencilla, sin tener necesidad de recurrir a los grandes tratados y Atlas de la especialidad se puede, por lo menos, aprender a rechazar las setas venenosas y dentro de éstas saber clasificarlas.

Entre los libros que tenemos manejados podemos recomendar el *Tratado de Botánica* de STRASSBURGER y los de PORTEVIN y VITTENET. El libro español de BLAS LÁZARO es útil en algunos detalles, pero queda un poco anticuado en otros; así, por ejemplo, no habla de la *amanita phalloides*, que es la especie causante de los síndromes más graves.

HISTORIA. — En todas las épocas han tenido lugar desastres ocasionados por esta clase de intoxicaciones. Se cita como la más antigua la observación que HIPÓCRATES refiere en el *Libro de las epidemias* (460 a. antes de Jesucristo). La hija de Pausianas, que, habiendo comido una seta cruda, fué atacada de náuseas, opresión y dolores en el vientre. Eurípides perdió a su mujer, dos hijos y una hija que en su ausencia habían tomado hongos venenosos. Entre los romanos tenían gran aceptación; sabido es, que constituía el plato favorito del Emperador Claudio, cuya muerte es clásico citarla desde el punto de vista medicolegal, puesto que la historia nos cuenta que su mujer, Agripina, le envenenó mezclando setas venenosas a otras que eran su alimento favorito. Dice DUJARRIC DE LA RIVIÈRE que, de creer a JUVENAL, las oronjas (*boletus*) se reservaban a la mesa del amo, mientras que a los amigos de escasa importancia, los parásitos de la mesa, tan numerosos en Roma, debían sufrir las setas de calidad dudosa. SÉNECA se lamentaba de que tantos hombres tuvieran que dedicarse a trabajar para el alimento de un solo vientre. Entre los personajes célebres que murieron por este motivo se encuentran el Papa Clemente VIII (1534), el Emperador Carlos VI de Alemania (1740) y la viuda del Zar Alexis.

Los estudios fisiológicos y químicos casi no aparecen hasta el tratado de PEULET, en 1793, y a partir del comienzo del siglo XIX los micólogos, gracias a los progresos de la clínica, empiezan a ensayar el aislamiento al estado puro del principio activo. El doctor QUÉLET, modesto médico de Hérimoncourt, publicó un trabajo bajo el título de *Les champignons du Jura et des Vosges*, en el cual

describe varias especies nuevas. A principios del siglo actual merecen ser citados, por sus estudios, los nombres de FERRY, GILLOT, SARTORY y MAIRE, entre otros. En los últimos tiempos son notables las investigaciones de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE compendiadas en su libro *Les poison des amanites mortelles*, así como los trabajos del norteamericano WILLIAM W. FORD, y en el aspecto clínico merece citarse a ROCH y LANGERON.

CARACTERES BOTÁNICOS DE LAS ESPECIES VENENOSAS. — Vulgarmente se les conoce con el nombre de setas, *perrechicos* (Vascongadas), *bolets* (Cataluña), *cozumelos* (Galicia), refiriéndose con estos nombres sólo a las especies comestibles. Botánicamente son plantas sin hojas, sin raíces, sin flores y sin clorófila; sus órganos nutritivos, llamados micelios, no son visibles por hallarse alojados debajo de la tierra o en el interior de los troncos.

Para su diferenciación y clasificación tendremos en cuenta el pie y sombrerete, siendo la parte inferior de éste la más importante, que puede estar guarnecida de láminas radiantes del centro a los bordes, atravesada por multitud de agujeros, cubierta de puntas tupidas o recorrida por nervios poco acusados; en el primer caso se trata de un agaricacio; en el segundo, de un poliparáceo o un boletáceo; en el tercero, es un hidnáceo, y en el cuarto, un cantarélido; de este tipo último es el *rosinyol* de Cataluña y Baleares.

Los hongos que producen intoxicaciones mortales pertenecen al género *amanita* (es la raíz este nombre por ser muy abundantes en el monte Amanus, de la antigua Cilicia griega), y son agaricáceos, orden de los basidiomicetos. Tres son las amanitas mortales: *phalloides*, *verna* y *virosa*, de las cuales la primera es la más tóxica. Para conocer estas especies, además de los caracteres del sombrerete nos fijaremos en el pie, cuya extremidad inferior está cubierta por una volva, carácter éste muy importante, pues su sola confirmación basta para que en la práctica rechacemos todas las especies que lo posean, pues solamente existen muy escasas clases de amanitas comestibles; hacia su parte media el pie está rodeado de un collar o anillo también dotado de caracteres propios.

Amanita phalloide. — Sinonimia: *Agaricus bulbosus*, *amanita bulbosa*; nombre vulgar: oronja verde. Sombrerete carnoso, regular, primero convexo, después extendido, brillante, satinado en tiempo seco, un poco viscoso en tiempos húmedos, color verde amarillento o verde oliva, superficie finamente rayada de pequeñas fibrillas morenas o negras, radiantes a partir del centro, margen unido y liso. Láminas: parten del pie como rayos pero están libres, no adheridos al pie; blancas, con un ligero refuerzo amarillo o verdoso. Pie: en su parte superior presenta un anillo largo membranoso, blanco o blanco verdoso, estriado. En su parte inferior volva muy neta en forma de bolsa abierta, membranosa, espesa, resistente, blanca por fuera y blanca verdosa o amarillenta por dentro. Esporos: redondeados o ligeramente ovalados, incoloros, de tamaño $8-11 \times 7-9$ micras. Ningún olor en el momento de recogerla; poco tiempo después, olor nau-

seoso; descomposición rápida; después de desecado, el polvo tiene un olor especial, *sui generis*.

También son peligrosas, aunque probablemente no mortales: la *amanita falsa*, *oronja* o *matamoscas*; la *amanita panthera*, *entoloma livida*, y la *amanita citrina*. JOSSERAND comunica varios casos de envenenamiento con uno terminado por muerte, siendo la causa una *lepiota* (*lepiota helveola*); los síntomas correspondieron al tipo *phalloide*.

La *amanita phalloide* vive al lado de los robles y castaños, algunas veces en los resinosos; en general puede decirse que acompaña al género *Quercus*. Según ciertos autores, como R. MAIRE y FERRY, prefieren



Fig. 1. — *Amanita phalloide*.
(T. de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE.)

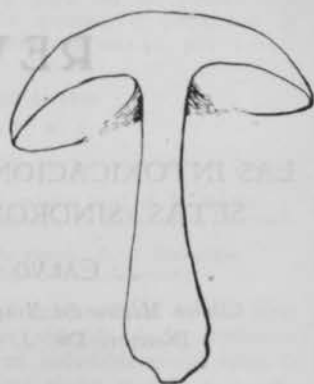


Fig. 2. — Agaricaceo

terrenos calcáreos; pero DUJARRIC DE LA RIVIÈRE dice que nunca calcáreos y siempre síliceos. Realmente esta discusión carece de fundamento: en terrenos puramente calcáreos no existe apenas vegetación; por lo tanto, no es de extrañar que el referido autor nunca la haya visto en esta clase de terrenos. Casi siempre existe una mezcla de cal y sílice, llamándose calcáreosilíceos o síliceocalcáreos, según predomine el primero o el segundo de estos elementos. La segunda de las familias observadas por nosotros recogió las plantas en el monte de las Ánimas, próximo a esta ciudad, cuya vegetación está constituida según se ven en la fotografía principalmente o casi exclusivamente por encina o carrasca (*Quercus ilex*) y geológicamente puede considerarse como un terreno típicamente diluvial, véase figura 7. (Agradecemos a nuestro amigo don Leopoldo Ridruejo, ingeniero agrónomo, la información que amablemente nos hizo a este respecto.)

No hemos encontrado trabajos sobre la existencia y distribución geográfica de la *amanita phalloide* en España, parece ser que existe en toda Europa y también es frecuente encontrarla en América del Norte. Crece durante los meses de septiembre y octubre, prolongándose más o menos en la estación según los años.

VALOR NUTRITIVO DE LAS SETAS. — Es bien sabido que su consumo se hace en grandes cantidades en ciertas regiones, la cantidad de kilogramos introducidos en el mercado de París durante los años

1931-1932 ascendió aproximadamente a diez millones. En España es un alimento bastante estimado sobre todo en algunas regiones, aquí mismo se consume en cantidades bastante grandes. Tiene por lo tanto cierto interés determinar su valor nutritivo. A este respecto hemos encontrado los estudios de LICKINT, QUACKENBUSCH y SCHIENNERT y RESSCHKE. El primero de los cuales señala que contiene del 2 al 5 por 100 de proteínas en estado fresco y del 20 al 45 por 100 desecadas, 0.2-0.4 por 100 de grasas hasta 3.9 por 100 secas; de hidratos de carbono, 2.5-5 por 100 frescas y 30-40 por 100 secas; en subs-

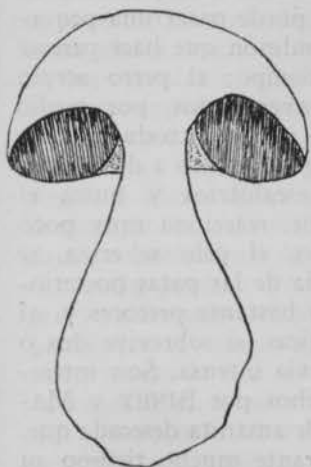


Fig. 3. — Boletaceo

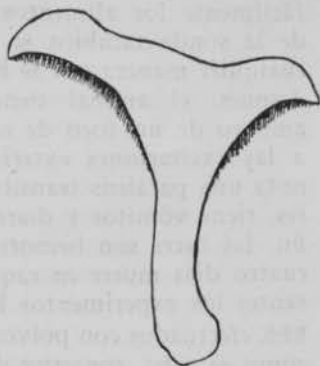


Fig. 4. — Hydneaceo

tancias minerales del 1 por 100 frescas al 7 por 100 secas, siendo particularmente ricas en fósforo y potasio. Contienen las vitaminas A B y D faltando casi completamente la C, el valor calórico

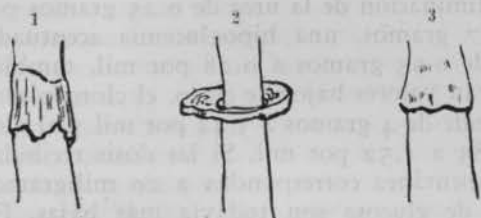


Fig. 5. — (Tomada de PORTEVIN)

1, anillo de Amanita; 2, anillo de Lepiota; 3, anillo de Agaricoceo

se eleva de 30-45 calorías en fresco a 250-300 en seco por cada 100 gramos; concluye el autor que el valor nutritivo es más elevado o por lo menos igual que el de las demás legumbres utilizadas habitualmente. Son fácilmente digeribles por el jugo digestivo sano y tienen acción ligeramente laxante. QUACKENBUSCH estima que las proteínas son incompletas y poseen una buena fuente de vitaminas B y G. En estudios experimentales con una dieta conteniendo el 10 por 100 de setas y siendo éstas la única fuente de vitaminas es deficiente bajo este punto de vista, menos en las vitaminas A, B y D. SCHIENNERT ha investigado el contenido vitamínico en varias especies encontrando en algunas cantidades apreciables de vitamina A que no es destruida por la condimentación, casi nada de vitamina B y nada de la C. Las cagarrias tienen mucha vitamina D.

Pero no cabe duda que aparte del valor nutritivo el perfume de algunas las hace especialmente apete-

cibles, habiendo personas para las cuales constituye un verdadero manjar. Cuando en octubre de 1941 se dieron aquí los primeros casos de envenenamiento con terminación fatal, inmediatamente bajaron mucho de precio en el mercado, pero hubo personas tan aficionadas, y tan seguras de sus conocimientos, que aprovecharon la ocasión y compraron el producto para todo el año. En las excursio-



Figs. 6 y 7. — Sitio del Monte de las Ánimas donde fueron recogidas las setas de una de mis observaciones. Vegetación de encina o carrasca (*Quercus ilex*). Terreno silíceo, típicamente diluvial.

nes al campo suele ser motivo de placer la recolección y para algunas familias pobres un alivio económico y una ayuda alimenticia sobre todo en las épocas de escasez y dificultades. NABELEK manifiesta que en las proximidades de Bratislava abundan los envenenamientos sobre todo en la clase pobre que viven en la periferia de la ciudad, próximos a los bosques, donde abundan las especies venenosas que se confunden fácilmente con las comestibles, siendo numerosas las variedades de *amanita phalloide* y *mappa*. En las dos familias que yo vi una de ellas eran vagabundos que recogieron las setas para ayudarse en su sustento; en la otra fué en un agradable paseo en la tarde del domingo en que un padre de familia salió al campo con la mujer y cinco hijos y se entretuvieron en recoger setas que habían de constituir una cena apetitosa.

EL VENENO DE LAS AMANITAS. — Los primeros estudios se refieren ya al año 1804. En el año 1826, LETELLIER publicó su tesis sobre las propiedades alimenticias, médicas y venenosas de las setas que crecen en los alrededores de París y en las propiedades químicas describió un principio deletéreo, al cual dió el nombre de amanitina cuya substancia no se debilitaba por la desecación ni ebullición y no es descompuesta por los ácidos o los álcalis débiles, soluble en el agua e insoluble en el éter. En 1864 se describe la bulbosina de Boudier y en 1877 la *phalloidina* de Ore, en 1891 la falina de Kobert,

pero los estudios más interesantes sobre este tema son los debidos a WILLIAM W. FORD de la Universidad de Baltimore quien encuentra que un extracto acuoso de *amanita phalloide* es un disolvente muy fuerte de los glóbulos rojos de muchos animales y que este extracto pierde su actividad sometido a la acción del calor, de los ácidos débiles, de los álcalis y del jugo digestivo, pepsina y pancreatina, pero que a pesar de esto el extracto cuando se inyecta a los conejos por vía subcutánea determina lesiones análogas a las que se encuentran en el hombre que sucumbe a esta clase de intoxicaciones. De todo esto FORD deduce que el principio activo hemolizante no puede jugar un papel importante en las intoxicaciones humanas, nada más que en los casos en que se consumen crudos, existiendo, por lo tanto, otro veneno que debe ser el considerado como causante de la muerte; al primero lo llamó *amanita-hemolisina* y al segundo *amanita-toxina*. La *amanita-hemolisina* disuelve completamente los glóbulos rojos del cobaya, conejo, gallina, paloma, perro, cabra y hombre, necesitándose cantidades muy pequeñas para desarrollar este efecto; una milésima de centímetro cúbico para un centímetro cúbico de la emulsina al 5 por ciento de glóbulos rojos de cobaya. La *amanita-toxina* administrada en inyecciones subcutáneas a los conejos y cobayas es muy tóxica, 4 miligramos bastan para matar un animal en 24 a 48 horas. La preparación de estos extractos es fácil (véase detalles en el libro de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE). La *amanita-toxina* es muy soluble en el agua y en el alcohol de 80°, muy poco en el alcohol absoluto, es muy soluble en el éter y en los aceites, resiste en solución acuosa la ebullición durante bastante tiempo, es atacada por los ácidos muy lentamente a la temperatura de laboratorio y muy rápidamente por los ácidos en ebullición. Su composición química no es conocida exactamente, según SCHLESINGER y W. FORD se trata probablemente de un derivado indólico o un fenol combinado con un grupo aminado de tal manera que forme un grupo pirrol o indol.

Es posible que según el lugar y terreno donde crezca la *amanita* cambie la toxicidad; algunos autores sostienen que la *amanita phalloides* no es tóxica en determinados terrenos, como señala KOBERT en Alemania del Norte; en realidad, se conoce muy poco sobre esta cuestión, aunque es muy probable que existan diferencias sin llegar a perder por completo su toxicidad. El distinto pronóstico según los autores pudiera tener esta explicación, en nuestros casos la toxicidad pareció dotada de propiedades extraordinariamente intensas.

Es interesante el poder bactericida que pueda tener este veneno sobre todo después del descubrimiento de la penicilina; existen pocos estudios en este sentido, pero los resultados obtenidos por DUJARRIC DE LA RIVIÈRE son negativos, es decir, no están dotados de efecto alguno sobre el crecimiento microbiano, más bien resultan tener en su constitución algunos elementos favorables al cultivo de ciertos microbios.

Fisiológicamente se han estudiado los efectos sobre el perro, el conejo, el gato y los ratones y

también sobre las cabras y ovejas. Se puede adoptar la intoxicación por vía bucal o parenteral, algunos de estos animales se prestan mal a las experimentaciones por vía bucal, pues por mucho que se disimule en los alimentos no hay manera de hacérselo comer, el gato es muy sensible y no es raro que en las observaciones clínicas encuentre el dato de su muerte muy precoz, pero en las condiciones habituales de laboratorio parece ser que rechaza siempre cualquier mezcla que contenga extracto *phalloide*, la introducción por medio de una sonda hasta el estómago tiene el inconveniente de que por las regurgitaciones puede pasar una pequeña cantidad de líquido al pulmón que hace perecer al animal en muy poco tiempo; el perro acepta fácilmente los alimentos envenenados, por medio de la sonda también se le puede introducir y de cualquier manera que se haga, de cinco a diez horas después, el animal tiene escalofríos y busca el amparo de un foco de calor, reacciona muy poco a las excitaciones exteriores, el pelo se eriza, se nota una parálisis transitoria de las patas posteriores, tiene vómitos y diarrea bastante precoces y, al fin, las heces son hemorrágicas, si sobrevive dos o cuatro días muere en caquexia intensa. Son interesantes los experimentos hechos por BINET y MAREK efectuados con polvos de *amanita* desecada que, como se sabe, conserva durante mucho tiempo su toxicidad, hasta diez años, según algunos autores, con este polvo hace una preparación inyectable, pero también puede darse por vía digestiva, un perro de 15 kilogramos recibe por vía subcutánea una dosis de 10 miligramos por kilogramo de animal, examinan la sangre y encuentran aparte de una eliminación de la urea de 0.25 gramos por mil a 0.77 gramos, una hipoglucemia acentuada que caen de 0.95 gramos a 0.28 por mil, también encuentran valores bajos de cloro, el cloro plasmático desciende de 4 gramos a 3.44 por mil y el globular de 1.85 a 1.52 por mil. Si las dosis recibidas por vía subcutánea corresponden a 20 miligramos, las cifras de glucosa son todavía más bajas. En los conejos inyectados también con la misma dosis permanecen durante ocho a diez horas sin ningún trastorno al cabo de cuyo tiempo parece iniciarse una astenia profunda con debilitamiento en las patas y cabeza y unas convulsiones que estallan por accesos de 30 a 60 segundos, repitiéndose tres o cuatro veces hasta que en una de estas crisis perece el animal, durando en total unas 35 horas aproximadamente, el autor cree que la causa de la muerte es la hipoglucemia; extractos de setas no venenosas han sido estudiados con la misma técnica, conservándose la glucemia normal. Para comprobar su opinión someten los animales así intoxicados a una terapéutica azucarada que después de diversos ensayos ha concretado en inyecciones de suero glucosado al 40 por 100 hechas a la dosis de 20 c. c. repetidas cuatro o cinco veces en el día, la primera puesta a las ocho o diez horas de la inoculación. Con este método ha obtenido nueve curaciones con doce conejos tratados, mientras que los testigos murieron todos. Los mismos resultados obtuvo en el perro que había ingerido una dosis mortal de *amanita phalloide*, pudiendo por una inyección in-

travenosa de 200 c. c. de suero glucosado al 40 por ciento en un perro de ocho kilogramos obtener una verdadera resurrección, los mismos resultados han obtenido otros autores en trabajos efectuados posteriormente. SERRÉ, en 1943, en la intoxicación experimental con *amanita phalloide* del conejo y cobaya encontró la hipoglucemia constante y marcada en los casos mortales, faltando en las formas ligeras. En los animales que mueren a las 30-40 horas la glucemia baja a las 15 horas bastante rápidamente y antes de la aparición del accidente, después se fija a una cifra muy baja (0,40) hasta la muerte. En este caso el hígado y los músculos están vacíos de glucógeno y existen lesiones intensas de hepatonefritis. GUETROT y MEITES después de estudios experimentales concluyen que la solución decaclorurada, según método de M. LE CALVÉ, es clínica y experimentalmente el tratamiento más simple y eficaz, dicen que la solución hiperglucosada aunque ha sido más estudiada en el laboratorio dará probablemente los mismos resultados, la decaclorurada produce una hipercloruración de 15-20 por 100 temporal y vuelve la glucemia a lo normal, parece que el veneno *phalloide* no es verdadero veneno actuando por un mecanismo de carencia, envenenamiento debido a una causa física de tonicidad: la rotura del equilibrio normal del plasma; opinan que el veneno es un polipéptido muy vecino de la insulina con la cual tiene coincidencias sorprendentes en las propiedades físicas, químicas y fisiológicas. MICHON, LEDOUX y HARMAUD encuentran en el curso de la intoxicación *phalloide* en el hombre, hipocloremia con azotemia elevada. HOLLAND y CHLESTA dicen que las dosis mortales en animales cuando se añade vitamina C, son impedidos los perjuicios capilares. MORETTI da valores hipoglucémicos en clínica humana, en cuatro casos tenían 0,39 a 0,56 miligramos por ciento. PUECH vió asociarse a la hipoglucemia acidosis intensa, pero solamente en una de las víctimas, careciendo de estos síntomas un caso terminado por la curación. PATEY ha podido seguir cotidianamente los trastornos humorales encontrando azotemia de 1,60 al tercer día, valores ligeramente bajos de cloro y reserva alcalina baja, tiene la impresión que se trata de un desequilibrio brutal en el mecanismo regulador del organismo. Quien ha realizado los trabajos más importantes desde el punto de vista fisiológico es DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, experimentando en distintos animales, eligiendo por fin el conejo, en el cual se observa después de la inoculación intraperitoneal, una parálisis inmediata de las patas posteriores, sacudidas clónicas muy marcadas, congestión vascular intensa y muerte rápida. Si la dosis es menos fuerte también se paralizan las patas superiores inmediatamente (este es un síntoma muy constante). La disnea es muy viva, el pelo se eriza, las orejas se congestionan y el animal está somnoliento, al cabo de poco tiempo agitación extrema, poco después brutalmente es atacado de sacudidas clónicas generalizadas; en un cierto número de casos el abatimiento sucede a esta agitación, hay emisión de orinas sanguinolentas, el ojo se vuelve vidrioso y por fin muere. Él llama "dosis mortal" a la correspondiente a la cantidad

de toxina que por vía intraperitoneal mata en cuatro o seis horas un conejo de 1.800 a 2.000 gramos.

En el ratón blanco los síntomas son parecidos. En los monos, que es imposible hacerles tomar cualquier alimento mezclado con extractos de amanita, se le inocula también por vía intraperitoneal, presentando de particular que los fenómenos musculares están aquí en segundo plano, dominando los fenómenos digestivos. Los resultados en el carnero tienen bastante interés, desde luego, tomado el veneno por vía digestiva no presenta ningún síntoma aunque se haya mezclado una gran cantidad a los alimentos, por vía subcutánea a la dosis de 50 c. c. sobrevienen los síntomas al cabo de seis horas, habiendo, entre otras cosas, hemorragias nasales, espuma por la boca, orina teñida de sangre, diarrea y muerte en 30 horas.

Resulta de estas experiencias que el carnero no tiene inmunidad real y DUJARRIC DE LA RIVIÈRE piensa que la ingestión del extracto queda sin efecto porque el veneno es neutralizado por los jugos digestivos. Si se toma jugo gástrico de un carnero y se mezcla con el tóxico éste queda neutralizado después de 30 minutos de contacto en la estufa a 37°. El jugo gástrico de otros animales tomado y puesto en las mismas condiciones, por ejemplo, el de los cerdos, es mucho menos activo. En los cobayas la diferencia de sensibilidad de uno a otro individuo es muy intensa. En los peces cuando se mezcla con el agua donde están a una concentración de 25 a 50 c. c. por litro de agua, sucumben todos en un tiempo variable, pero que no excede de 20 minutos, los síntomas que presentan son movimientos convulsivos, con saltos fuera del agua, alternando con períodos de calma.

Importante son las comprobaciones que el referido autor ha hecho sobre la cronaxia, encontrando que cualquiera que sea el proceder experimental empleado, la modificación se hace en el sentido de una disminución muy apreciable. La toxina *phalloide* tiene también acción sobre los músculos. Ha estudiado la forma de la contracción y ha notado una prolongación manifiesta de la fase de decontracción.

NEUTRALIZACIÓN DEL VENENO "IN VIVO" E "IN VITRO". — Ha este respecto ha realizado trabajos importantes HENRI LIMOUSIN, profesor de la escuela de Medicina y farmacia de Clermont-Ferrand, el cual ha realizado las cosas de la manera siguiente: introducción de una cierta cantidad de *amanita phalloide* cruda o cocida en el estómago de un conejo, el cual sobrevive sin incidente, pero si esta misma cantidad se hace absorber a un gato sucumbe en 48 horas con signos de gastroenteritis extremadamente violenta. Inocula bajo la piel de un conejo medio c. c. de jugo de *amanita phalloide* obtenido por simple expresión de la planta, después de calentada a 120° el conejo muere en 36 horas aproximadamente. Las lesiones histológicas en este último se manifiestan al nivel del hígado con una necrosis masiva y por otra parte son las mismas del gato intoxicado por vía digestiva. En el

conejo se absorben sin perjuicio las setas crudas, opina el autor que existe a nivel de la mucosa gástrica un fenómeno de neutralización específica que puede ser transmitido fuera del organismo. Haciendo ingerir a un gato una mezcla de estómagos crudos de conejo y de *amanitas phalloides* cocidas, los fenómenos que se observan son completamente diferentes que cuando la amanita es tomada por el gato sin la mezcla de estómago. La muerte sobreviene también, pero solamente al cabo de seis días y con signos clínicos diferentes. En lugar de la gastroenteritis aguda y precoz se observa, solamente a partir del tercero o cuarto día, accidentes de orden nervioso con espasmos y rigidez muscular, la muerte se produce hacia el sexto día y no se encuentra en la autopsia lesiones de la célula hepática. El gato muere intoxicado por otro veneno de electividad nerviosa que el estómago no ha podido neutralizar. Esta neurotoxina que atraviesa el tubo digestivo sin producir ninguna lesión en él debe ser también neutralizada por el sistema nervioso del conejo, siendo éste inmunidad nerviosa también transmisible al gato. Haciendo consumir a este último una mezcla de *amanita phalloide* cocida, estómagos de conejos crudos y cerebros, el gato sobrevive. Por lo tanto la hepatotoxina ha sido neutralizada por el estómago y la neurotoxina por el cerebro. Pero MARCEL JOSSERAND ha hecho varias experiencias que tienden a probar que el conejo es sensible al veneno de la *amanita phalloide* absorbido por la boca, ha dado 8 ó 10 gramos de *amanita phalloide* cruda a un conejo de 100 gramos, encontrándole muerto a las tres horas. Con dosis más pequeñas logró mantener en vida más tiempo al animal, pero al cabo de uno o dos días se encontró muy postrado, sin reacciones a la excitación y con paresia posterior, muriendo al poco tiempo de presentarse estos síntomas. En el hígado se encontraron lesiones enormes con profundas cariólisis y hemorragias. Desde luego estas experiencias a parte de otras cosas, permiten concluir la toxicidad indudable para el conejo.

También se han hecho experimentos sobre la neutralización por el sistema nervioso, como en todos los casos de intoxicación se ha visto el predominio marcado de los accidentes nerviosos se ha investigado si los centros nerviosos de los animales que han sucumbido a la inyección de toxina *phalloide* tienen ellos mismos un poder tóxico, la experiencia que DUJARRIC DE LA RIVIÈRE comunicó a la Sociedad de Biología, en 1925, y en su tesis de ciencias (1929) le dieron un resultado positivo. La inoculación intraperitoneal a animales nuevos de una emulsión en suero fisiológico de la materia cerebral de los animales intoxicados determina ordinariamente un envenenamiento más lento. Cuando se inyecta a un animal una mezcla de toxina y materia cerebral fresca la muerte es retardada aunque no impedida.

No parecen haber sido brillantes los resultados obtenidos para neutralizar estos venenos con el de las víboras, éstos se hicieron a partir del descubrimiento de PHISALIX en el año 1898, en que las toxinas de las amanitas poseían sustancias inmunizantes contra el veneno de las víboras.

LOS ENSAYOS DE INMUNIZACIÓN DE DUJARRIC DE LA RIVIÈRE. — Fundándose en los resultados obtenidos por CALMETTE en la inmunización de los conejos contra el veneno fúngico, DUJARRIC DE LA RIVIÈRE ha elegido el caballo para sus estudios a los cuales inyecta una mezcla de *amanita phalloide*, verna y virosa, comenzando por inocular una toxina vieja de dos o tres años y continuando por otra de un año para después pasar a la toxina fresca, utilizada solamente la vía subcutánea, posteriormente utilizó un extracto acuoso no glicerinado y formolado en el momento de la preparación que se coloca en el autoclave para destruir las propiedades hemolíticas y volverle muy poco tóxico por la acción del formol y el calor (estufa 37° durante dos meses). La acción del suero del caballo así inmunizado ha sido estudiado en el conejo y el ratón, encontrando que tiene un valor preventivo indudable, como es fácil darse cuenta inyectando primero el suero bajo la piel y en seguida la toxina en el peritoneo, inyectado simultáneamente también se salva frecuentemente el animal, si se hace dos horas después de la toxina es capaz de neutralizar cuatro dosis mortales. La mezcla de suero y toxina dejada en contacto durante una hora y después inyectada en el peritoneo del conejo es inactiva.

CARACTERES CLÍNICOS. — Conviene tener en cuenta al considerar los aspectos de la intoxicación mortal los síndromes que pueden desarrollarse a consecuencia de las demás clases de hongos que puedan dar lugar a envenenamientos, pareciéndonos útil para esto la clasificación de ROCH, el cual divide las setas venenosas en seis clases: MORTALES: provocando después de una larga incubación la degeneración de las células del organismo (síndrome *phalloide*). PELIGROSOS: que actúan principalmente sobre el sistema nervioso (síndrome muscariano). IRRITANTES: que producen trastornos intestinales asociados o no a perturbaciones nerviosas (síndrome lividiano). HEMOLÍTICOS: cuya propiedad principal es la que les da el nombre. EXCITANTES DE LAS FIBRAS MUSCULARES LISAS Y SETAS COMESTIBLES VUELTAS TÓXICAS POR SU ALTERACIÓN. A la cual se puede añadir los accidentes graves debidos a obstrucción intestinal descritos por LESCHKE, LYNDENBERG y BÖR y los de sensibilización de HELLERSTRÖM, este último autor da dos casos de sensibilización cutánea a hongos comestibles (*boletus edulis*, *boletus lutens*, *lactarium deliciosus* y *calvaria flava*), la hipersensibilidad tenía lugar cuando las comían con reacción de pigmentación morena.

En general, es fácil diagnosticar un envenenamiento por setas, pero esto no es bastante, debemos distinguir por qué género ha sido provocado, pues el pronóstico es distinto y también el tratamiento. Leyendo las observaciones publicadas se saca la impresión de que los casos relatados como debidos a la *amanita phalloide* no son del todo convincentes y de ahí probablemente la diferencia en el pronóstico y en los efectos terapéuticos, aunque también pudiera tener explicación por el hecho que anteriormente hemos consignado de la diferencia de toxicidad según el terreno. GILLOT no pudo reunir en su tesis más que 72 observaciones autén-

ticas, siguiendo un criterio riguroso en la selección de los casos publicados y rechazando todos aquellos en los que había una falta de precisión o una ausencia total de indicaciones sobre las setas consumidas por los enfermos. AZOULAY insiste sobre la necesidad de determinar la especie causante.

Diremos desde el principio que clínicamente se pueden distinguir con bastante seguridad el síndrome *phalloide* de los demás, aunque naturalmente el ideal sería poder identificar en todos los casos la especie causante, pero hay que reconocer que esto pocas veces puede llevarse a cabo por lo menos con la rapidez que requiere la urgencia del caso, sobre todo cuando el médico no conoce los caracteres botánicos o no existe un laboratorio próximo habituado a estos análisis. Si podemos encontrar resto de la planta ya hemos visto que no es difícil clasificarla teniendo en cuenta sus caracteres botánicos, si esto no es posible hemos de atenernos al estudio clínico. A continuación relatamos sus principales características.

SÍNDROME "PHALLOIDE". — La aparición tardía de los primeros accidentes es el síntoma más típico e importante; entre la ingestión de las setas y las primeras molestias se extiende un período de incubación absolutamente silencioso cuya duración aproximada es de diez a doce horas, tiempo que puede variar hasta seis horas como *mínimum* y 48 como *máximo*. Se indica que este tiempo puede abreviarse cuando el principio tóxico se disuelve en una salsa. En cuatro casos de MORETTI osciló entre 18 y 26 horas, en seis casos de REINANER de una a cuatro horas (aquí fué *amanita porphyrea*). Sin embargo, hemos de decir que el período de 10 a 12 horas se da casi sin excepción, en todas nuestras observaciones fué éste el tiempo transcurrido, menos en una de ocho horas. Nos parecen dudosos los casos publicados con un período de dos a tres horas y aquéllos que pasan de veinte. Si la comida se hizo a mediodía no es raro que pueda efectuarse la cena sin ningún malestar cuando la ingestión tuvo lugar por la noche lo típico es que aparezcan las primeras molestias al amanecer como en nuestras observaciones.

Lo primero que se siente es un malestar indefinido, seguido de vómitos dolorosos y diarrea fétida a veces se añaden vértigos, trastornos de la visión, sudores abundantes y sensación de debilidad en los cuatro miembros, la diarrea puede ser desde el principio sanguinolenta y añadirse dolores intensos de vientre y tenesmo rectal. Con los vómitos, diarrea y sudores abundantes se llega a un estado de deshidratación extrema con oliguria muy próxima a la anuria, el cuadro se parece al del cólera, contribuyendo a este parecido la hipotermia y cianosis, así como el enfriamiento de las extremidades y calambres dolorosos en las pantorrillas.

Los fenómenos nerviosos son muy impresionantes: el enfermo se encuentra en inmovilidad absoluta con postración total, adinamia profunda, ansiedad en la mirada y palidez intensa del rostro, pero la inteligencia se suele conservar íntegra hasta el final. Se citan casos de estupor psíquico realizando un verdadero estado de obnubilación que llega

en ocasiones a la letargia, en un caso de CASELLI hubo inconsciencia, calambres y coma, igualmente en otro de OLMER y ROUGON.

El pulso desde los primeros momentos está muy acelerado, débil y casi imperceptible, siendo menos frecuente que el pulso se conserve en buen estado al comienzo, en estos casos, cuando se instala la debilidad del pulso es anuncio de pronóstico fatal, se citan enfermos, sin embargo, con taquicardia y gran hipotensión que terminaron curando.

Los dolores del comienzo asentados colectivamente en el hipocondrio derecho se consideran como signos de hepatitis que a veces se aprecia a la palpación, pero por regla general los signos hepáticos son tardíos y sólo se perciben cuando la evolución se prolonga varios días, hacia el quinto día se suele comprobar ictericia de más o menos intensidad que había sido considerada como hemolítica, pero que parece ser debida a la degeneración del parénquima hepático, su frecuencia es pequeña, una vez cada cuarenta, hay publicados algunos con atrofia amarilla aguda y hepatonefritis, otras veces existe púrpura discreta; albuminuria ligera con cilindros hialinos y epiteliales es frecuente.

Se han señalado también trastornos oculares con midriasis y miosis o anisocoria, ambliopía y amaurosis.

En las fases terminales hipo, paresia o parálisis de los miembros, sacudidas musculares, espasmos, convulsiones pseudotéticas y *trismus*.

Se pretende dividir las formas clínicas según predominen los síntomas gastrointestinales o los nerviosos como la adinamia, el estado comatoso, delirio y convulsiones, también se describen formas cardíacas, hepáticas y renales.

En el niño es casi siempre muy grave y de evolución abreviada hacia la muerte, sucumbiendo por colapso cardiovascular, aunque no haya ingerido más que pequeñas cantidades de *amanita*. En el caso de PEROM, citado por DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, dos niños que habían únicamente mojado su pan en la salsa de las setas murieron al cabo de 50 y 59 horas respectivamente.

En la mujer embarazada se encuentran pocas observaciones que hagan referencia a las características que se desarrollan en este estado, señalándose solamente que el envenenamiento puede determinar el aborto. Hay contradicción en lo que se refiere a la posibilidad que el tóxico pase a la secreción láctea y sea capaz de afectar al lactante. CASTELLANI vió un niño intoxicado con una sola tetada tomada después de la ingestión de setas por la madre.

Son interesantes los estudios experimentales de FIESSINGUER y LAUR sobre la variabilidad de las vísceras en los distintos estados fisiológicos, encontrando un cuadro diferente en la hembra embarazada, y contra lo que pudiera suponerse lógicamente, este estado protege al organismo y le hace más resistente debido principalmente a una mayor reacción del hígado, teniendo lugar los mismos fenómenos durante el período de lactancia. Estudian los referidos autores las influencias hormonales llegando a la conclusión que la hormona antehipofisaria juega un papel muy importante en la reacción hepatopoyética, sin descartar otras influencias,

entre las cuales reservan un lugar importante a la sobrecarga glucogénica de las hembras en gestación y lactancia que coloca a las células hepáticas en hiperresistencia. Consideran que estas nociones experimentales se encuentran muy alejadas de la patología humana, pero que son pruebas perentorias, demostrativas de que en toxicología las mismas dosis en circunstancias variables no determinan forzosamente los mismos efectos. Nos parece oportuno hacer resaltar estos hechos, puesto que en nuestras observaciones, sucedieron las cosas de tal manera que parecen confirmar estos puntos de vista ya que, como veremos más adelante, la única superviviente en las observaciones que relatamos, fué una mujer embarazada.

Según la EVOLUCIÓN se pueden distinguir formas AGUDAS, SOBREAGUDAS, LENTAS, CURABLES y FRUSTRADAS. Las primeras duran dos o tres días que suele ser lo más frecuente, en las sobreagudas la muerte tiene lugar en 24 horas, no es del todo raro verlas al lado de las otras y tienen lugar predominantemente en niños, las lentas pueden tardar en ocasionar la muerte, hasta 30 días, citándose casos de 9, 11 y 28 días respectivamente, constituyen lo que se llama la muerte tardía, no siendo extraño que vayan precedidas de periodos de REMISIÓN duradera hasta de nueve días (BEUGNIES), otras veces las fases de calma se repiten intercaladas con recidivas. No se sabe con seguridad si esta muerte tardía puede ser debida a uremia de marcha rápida. En un caso de BELZONS el enfermo había entrado en franca convalecencia cuando sobrevino repentinamente hematemesis grave y repetida, determinando el resultado fatal. En las formas curables se ha dicho que son debidas a la falta de parálisis de los centros vasomotores, lo cual no parece tener fácil explicación cuando a pesar del pulso acelerado y filiforme tiene lugar la curación. En nuestro caso curado es cierto que nunca tuvo la tensión tan baja como el resto de los enfermos ni el pulso adquirió los caracteres anteriormente señalados para la terminación fatal. Puede ocurrir que la ingestión de una cantidad mínima de producto tóxico ocasione formas frustradas reducidas a algunos trastornos gastrointestinales, sin embargo, ya hemos referido antes que cantidades mínimas determinan efectos mortales.

La CONVALECENCIA es siempre muy penosa y larga en el curso de la cual se siente debilidad extrema con fenómenos paralíticos muy lentos en su reparación o bien con dolores violentos en los músculos. En nuestra enferma, sin embargo, la convalecencia, aunque larga, fué poco penosa y desprovista de fenómenos paralíticos. LE CALVÉ vió convalecencias muy largas, pero con reposición completa.

Las SECUELAS pocas veces han sido señaladas entre ellas nefritis crónica, azotémica.

DIAGNÓSTICO. — Ya hemos dicho que generalmente será muy fácil diagnosticar una intoxicación por setas, lo más probable es que el diagnóstico venga ya hecho por los acompañantes, puesto que es de conocimiento vulgar la existencia de estos casos y en seguida ponen en relación la enfermedad

con la ingestión de las setas tenida lugar unas pocas horas antes, apoya esta creencia de las familias el hecho de que a veces cuando llaman al médico se ha muerto alguno de los animales domésticos (perros o gatos) que participaron del mismo alimento. Como los vómitos son frecuentes sucede que entre el líquido y alimentos expulsados se encuentran trozos de setas, si bien esto suele darse más en las intoxicaciones debidas a otros géneros o especies menos tóxicas que las amanitas phalloide, por ser éste un síndrome de aparición tardía se ha hecho ya la evacuación del estómago en el intestino, no obstante, en mis observaciones al hacer los lavados de estómago salían trozos a pesar de haber transcurrido veinticuatro horas.

Tendremos muy presentes los rasgos clínicos más esenciales que ya hemos relatado, sobre todo el comienzo tardío, casi siempre a las diez o doce horas, hay que desconfiar de los casos de aparición muy precoz, antes de las seis u ocho horas y de los demasiado tardíos; de gran significación son también la diarrea sanguinolenta, los dolores abdominales y la conservación del sensorio íntegramente, así como el estado de *shock*.

Una vez comprobado que se trata de una intoxicación por setas es necesario para identificar la especie venenosa además de tener en cuenta los caracteres clínicos recoger los trozos eliminados en los vómitos o bien los restos de la comida y estudiar los caracteres botánicos, teniendo en cuenta todo lo que a este respecto hemos dicho al principio del trabajo. Si no es posible recoger estos restos tendremos de buscar los esporos en las heces o sustancias vomitadas. Para estos estudios se puede proceder de las siguientes maneras: Examinando la superficie de las laminillas con una lupa fuerte y en buenas condiciones de luz obteniendo así el color del polvo que constituyen los esporos. El trozo de sombrerete que hayamos obtenido se colocará sobre una hoja de papel montado a caballo en una parte blanca y otra negra que habremos ennegrecido con tinta china, se deja reposar unas doce a catorce horas, los esporos caen lentamente y forman líneas radiales correspondientes a los intervalos de las laminillas, se levanta con cuidado y se puede ver directamente o con la lupa el color del polvo constituido por los esporos. Otro proceder, menos seguro, es el del pincel de Azoulay, consistente en humedecer un pincel de acuarela y meterle suavemente entre las laminillas, acumulándose los esporos sobre los pelos del pincel. Se hace en seguida un estudio microscópico con aumentos de cuatro a quinientos diámetros en seco y disponiendo de unas buenas láminas y mucho mejor si se tiene práctica se identificará la especie a la cual pertenecen los esporos obtenidos por cualquiera de los procedimientos indicados. También puede contribuir a la identificación el efecto de ciertos reactivos químicos sobre los esporos. No siempre, sin embargo, podrán obtenerse pruebas concluyentes. A nosotros nos dió buen resultado el procedimiento de dejar reposar sobre un papel el sombrerete sobre el cual teníamos ya alguna experiencia que adquirimos a partir de la primera observación dedicándonos al estudio de estos asuntos. Hemos estudiado los caracteres botánicos de unas

cuarenta especies distintas recogidas en los montes de esta provincia. Importante es el estudio hecho por CHRETIEN y LEBLOIS, quienes han probado la toxicidad de diversas amanitas para el perro, viendo que sólo es tóxica para este animal la *phalloides*. De confirmarse estos hallazgos sería un hecho de gran valor diagnóstico; en una de las familias observadas por nosotros la primera víctima de la intoxicación fué el perro que tenía en la casa, por lo tanto, ya sólo con éste hubiera sido suficiente para el diagnóstico de la especie venenosa.

Las ALTERACIONES HUMORALES nos servirán de complemento teniendo en cuenta que como dijimos en el estudio fisiológico existe hipoglucemia muy acentuada, hiperazotemia, hipocloremia y reserva alcalina baja, perturbaciones todas ellas que recuerdan la uremia extrarrenal por deshidratación e hipocloremia. Más adelante trataremos el problema de ponerlas en relación con una posible insuficiencia suprarrenal.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. — Se señalan como características macroscópicas ausencia de la rigidez cadavérica, dilatación de las pupilas y livideces cadavéricas constantes, además ausencias de coagulación de la sangre. En el corazón, pulmones y tubo digestivo predominan congestiones y hemorragias, miocardio pálido a veces con degeneración grasienta. En el hígado se ve aumento de volumen casi siempre con degeneración grasienta muy intensa, comparable a la de la intoxicación fosfórica, conteniendo de un 50 a 70 por 100 de grasa. Bazo con descomposición rápida, ordinariamente congestionado, en hígado congestión y degeneración grasienta. En nuestras observaciones había también pequeños focos hemorrágicos en la superficie del corte, también vimos las cláusulas suprarrenales algo grandes y congestionadas.

EXAMEN HISTOLÓGICO. — La principal lesión que muestra el estudio microscópico es la degeneración grasienta que puede afectar el riñón, diafragma, los músculos de la lengua, pectorales, deltoides y músculos abdominales, además del hígado y arteriolas del cerebro, pudiendo también afectar al endotelio de los capilares. Los órganos más intensamente afectados por esta degeneración son el hígado y riñón y se citan casos en las cápsulas suprarrenales y páncreas. HERZOG ha observado una importante destrucción de las células del hígado en los puntos no infiltrados por la grasa, aunque casi todas las células suelen sufrir la degeneración grasienta. SCHÜRER y MILLER señalan todo esto como absolutamente característico del envenenamiento por *amanita phalloides*, pero otros autores consideran que se la puede encontrar en otras intoxicaciones, de todas maneras no puede estimarse como patognomónica. En los glomérulos renales la congestión no es tanta como en las nefritis ordinarias, en los tubos contorneados gotas de substancia coloide aparecen en el citoplasma, en el asa de Henle las células sufren tumefacción turbia. Como las alteraciones metabólicas y el cuadro clínico tienen un cierto parecido con la insuficiencia suprarrenal aguda obtu-

vimos en nuestras observaciones las cápsulas suprarrenales para su estudio histológico aunque las referencias bibliográficas no señalaban esta orientación y como veremos después en el informe histológico encontramos muy pequeñas alteraciones. WILLIAM FORD y DUJARRIC DE LA RIVIÈRE han realizado experimentos en animales para el estudio de las lesiones anatomopatológicas confirmando en términos generales los hallazgos encontrados en el hombre.

Los trabajos anatomopatológicos de NABELEK coinciden con lo que hemos expuesto anteriormente: este autor encontró en sus observaciones degeneración grasosa del hígado y riñones, hemorragias en las mucosas y sangre incoagulable. Recientemente (1943) han realizado investigaciones en este sentido SERRÉ y CAZAL encontrando en la intoxicación experimental cariólisis que se traduce por intensa cariorresis en el hígado mientras que las cromatinas euclásicas, timo y órganos linfoides permanecen indemnes en las cápsulas suprarrenales numerosas mitosis, la mayoría normales que se parecen a las mitosis tardías descritas después de la acción de venenos carioclásicos (tripaflavina, colchicina, saponina) o a las mitosis de regeneración observadas en el curso de diversas intoxicaciones, en otros experimentos realizados por el mismo autor encuentra el hígado y los músculos vacíos de glucógeno y lesiones intensas de hepatonefritis de grado diverso desde tumefacción turbia hasta degeneración granulosa o vacuolar, pero dice no grasosa, citólisis completa, los núcleos sufren en el hígado una destrucción carioréxica intensa.

PRONÓSTICO. — Dentro de la gravedad del proceso oscilan extraordinariamente las cifras de mortalidad encontradas por los diversos autores, a mi parecer esta divergencia está ocasionada por una falta de exactitud en la identificación de la especie causante, siendo muy probable que muchos casos de los comunicados como debidos a la *amanita phalloides* no lo sean, así se ve que MORETTI en cuatro casos vió curar a todos, siendo dados de alta a los pocos días completamente bien, entre otras cosas inspiran dudas estas observaciones por el hecho de haber empezado los síntomas de las dieciocho a las veintiséis horas, cosa poco frecuente y además, es bien sabido, que cuanto más tarde empiezan los vómitos mayor cantidad de veneno se suele absorber, y por lo tanto mayor es la gravedad. Los nueve enfermos de LECALVÉ terminaron ocho por la curación que él atribuye al tratamiento intenso por cloruro sódico. RAYEL da cuatro curaciones en cinco casos. PUECH en tres casos perdió dos. NABELEK encontró cuatro muertos en cinco personas envenenadas. Sin citar más se ven las grandes diferencias de unos autores a otros, como anteriormente decíamos. En general, el tanto por ciento de mortalidad oscila desde el 50 al 80 por 100. A continuación copiamos unas cuantas estadísticas en las cuales se ha procurado incluir solamente los casos seguros o muy verosímiles.

GILLOT	74	%
ROCH.	49.34	»
BERTRAND y SARTORY	64	»
MARTÍN SANS	45	»

En los datos que pueden servirnos de orientación diagnóstica está la glucemia, cuanto más baja peor pronóstico; experimentalmente comprueba SERRÉ que la hipoglucemia es muy marcada y constante en los casos mortales y falta en las formas ligeras; de los tres casos de PUECH el único que se salvó fué el que no tuvo hipoglucemia. De los síntomas clínicos valorables en este sentido consideran los autores que la mayor frecuencia del pulso e hipotensión es signo de peor pronóstico y que cuando un enfermo conservaba relativamente bien estos dos síntomas y de repente comienza el pulso filiforme es signo de muerte próxima. Ateniéndonos a nuestra experiencia tenemos que decir lo siguiente: Cuanto antes hayan comenzado los síntomas mejor pronóstico, la única enferma que se salvó en nuestras observaciones empezó a vomitar dos horas antes que los demás y presentó muy ligera aceleración del pulso, la tensión arterial no bajó de 9 mm., cifra alta con relación a los demás; tenemos que señalar también que el embarazo parece ser una condición atenuante de la intoxicación, mejorando el pronóstico.

FRECUENCIA DE ESTAS INTOXICACIONES. — Hemos de decir que afortunadamente son bastante raras, puesto que el consumo de setas es a veces en ciertas regiones extraordinariamente grande, así por ejemplo vemos que en el año 1931 fueron vendidos en los mercados de París 4.819.930 kilos y en 1932 5.563.981, y sin embargo, es muy pequeño el número de intoxicados, por ejemplo FAUVREL daba para Francia, hasta 1924, 78 envenenamientos (nos referimos siempre a la *amanita phalloides*). Para Alemania, en el período comprendido de 1916 a 1920 se refieren 41 casos. En los Estados Unidos hay referencias de 30 casos en 1905 y de 22 muertes en los alrededores de Nueva York, por un período de diez días, en el año 1906, durante las grandes lluvias de septiembre. En 1915, 30 casos en Baltimore, en la estación de agosto a septiembre. En el Japón se han visto durante ocho años 490 casos. Hay que hacer resaltar las dificultades para obtener estos datos, puesto que en las estadísticas figuran casi siempre en el conjunto de intoxicaciones alimenticias.

En España no conocemos datos sobre este particular. Comunicaciones o publicaciones no hemos encontrado ninguna; no obstante, el doctor VÁZQUEZ, de Madrid, nos ha dicho que casi todos los años tiene que intervenir, en su calidad de médico forense, en autopsias de alguna familia muerta a consecuencia de intoxicaciones por setas. En el Hospital Provincial de Soria no se recuerda haber visto ningún caso hasta los actuales, habiéndomelo comunicado así mi compañero de Hospital, ya jubilado, el doctor IÑIGUEZ; en la provincia, solamente de los médicos que he preguntado en este sentido el doctor VILLANUEVA, del Burgo de Osma, me dijo haber visto hace ya veinte o veinticinco años una familia muerta en estas circunstancias. El doctor HONORATO SOTILLOS, de Yelo, que lleva más de treinta años ejerciendo en su partido, dice se consumen todos los años cantidades grandes y nunca ha visto intoxicaciones.

Durante los otoños de los años 1943 y 1944 he

buscado insistentemente en el sitio donde fueron cogidas las setas por la familia observada en el año 1942, y por otros montes de la provincia, la *amanita phalloides*, no habiendo podido encontrarla; esto me sugiere la idea de que quizá se necesiten condiciones climatológicas especiales que solamente se dan algunos años. Los otoños del 1941 y 1942 fueron húmedos al principio y después hizo una temperatura muy buena, con días de mucho sol.

PATOGENIA. — Teniendo en cuenta las cualidades fisiológicas del veneno, la experimentación, el cuadro clínico y las lesiones anatomopatológicas, trataremos de aclarar la génesis de esta intoxicación.

Tres posibilidades se nos ofrecen a la vista:

1.º El veneno determinaría una lesión en las cápsulas suprarrenales en su porción cortical, creando una insuficiencia de estas glándulas que daría lugar al cuadro clínico; hace pensar esto la similitud con la insuficiencia suprarrenal aguda, ya que también aquí encontramos hipotensión, adinamia, postración, vómitos y alteraciones humorales bastante semejantes; pero, como hemos visto, las lesiones suprarrenales encontradas en la experimentación animal en clínica humana son tan escasas que permiten desechar esta hipótesis.

2.º Siendo la *amanita-toxina* un tóxico con bastante afinidad al sistema nervioso, podría pensarse que se fijara en él como lo hace la estricnina y todos los demás síntomas, colapso vasomotor, trastornos gastrointestinales, etc., fueran secundarios; las lesiones viscerales serían debidas a trastornos neurotróficos; es indudable que se encuentran algunas lesiones, como ya hemos visto, en las células nerviosas, señalando algunos autores degeneración de estos elementos sin reacción inflamatoria. Esta patogenia es la que da como más verosímil LANGE-RÓN. Por poco que se piense encuentra uno inexplicable, entre otras cosas, esa profunda degeneración adiposa de las células hepáticas, no encontrando precedentes en la patología, pues si bien existen degeneraciones hepatolenticulares, es indudable que son cosas completamente distintas.

3.º La explicación que nos parece más verosímil con arreglo al estado actual de nuestros conocimientos, nos parece la siguiente: la *amanita-toxina* tiene una afinidad especial por el hígado, puesto que tanto en el hombre como en los animales la necrosis de las células hepáticas y la degeneración adiposa están enormemente extendidas en este órgano. Es muy posible que los trastornos intestinales de diarrea y gástricos de vómitos sean secundarios a una primitiva lesión hepática, como lo hace pensar el período absolutamente silencioso de doce horas, señalando este tiempo el necesario para que el tóxico llegue al hígado y determine las primeras lesiones de destrucción celular cuyos productos autolíticos invadirían entonces el torrente circulatorio, al mismo tiempo que localmente se produciría una congestión hepática determinante de los dolores en hipocondrio derecho de que se quejan los enfermos, y por vía refleja los vómitos y evacuaciones intestinales. Los productos de autólisis celular hepática darían lugar al estado de *shock*. En mis observacio-

nes el cuadro clínico que se observa en todos los casos, sin ninguna excepción, es típicamente un *shock* o colapso circulatorio exactamente igual que en los traumatismos, quemaduras y algunas enfermedades infecciosas, y en cuya patogenia, como es sabido, intervienen los productos de desintegración tisular, aunque todavía no se pueda saber qué sustancia química es exactamente la ocasionante. Nada parece en contra de esta manera de interpretar las cosas. La diarrea sanguinolenta que algunas veces se instala precozmente tiene explicación dentro del *shock*, pues siendo éste, más bien que una relajación vascular, una salida del plasma fuera de los vasos por alteración de la permeabilidad capilar (H. SCHWIEGK), nada tiene de extraño que en ciertas ocasiones deje paso, además de las albúminas, a los hematíes, existiendo de hecho lesiones hemorrágicas en los estados de *shock* debidos a otra etiología. No parece probable que tan tempranamente se asocie ya una insuficiencia hepática con diátesis hemorrágica. Casi todos los enfermos mueren en esta primera fase y a causa del *shock*; pero los que logran salir se desarrolla en ellos una ictericia y los estados típicos de la hepatargia; la muerte tardía que antes hemos referido en el cuadro clínico tiene este motivo. La hipocloremia, hiperazotemia o reserva alcalina baja se dan también en el *shock* y en estos casos pueden ser sencillamente ocasionadas por la pérdida de agua y cloruro sódico que tiene lugar en todos. La hipoglucemia puede tener explicación teniendo en cuenta que el tóxico ataca masivamente las células hepáticas, agotándoles sus reservas de glucógeno; recordemos a este respecto que SERRÉ, en sus trabajos experimentales, encuentra el hígado y los músculos vacíos de glucógeno. De los demás órganos afectados lo es principalmente el riñón, aunque ya en grado mucho menos intenso, como hemos visto, y sin la masividad que tiene lugar en las intoxicaciones que atacan preferentemente este órgano; nos parece, por lo tanto, muy probable que las lesiones renales sean consecuencia de las lesiones hepáticas, hecho relativamente frecuente y que explica el cuadro de las hepatonefritis que tienen lugar en ciertos síndromes postoperatorios y algunas enfermedades de hígado (FITZHERBERT BOYCE, NONNENBRUCH, etc.).

PROFILAXIS.— Este capítulo, que ocupa gran extensión en algunas monografías y ha dado lugar a muchas preocupaciones y estudios dirigidos en este sentido, podría realmente resumirse en muy poca cosa; sencillamente podría decirse: NO TOMARLAS; pero hay que reconocer la imposibilidad de llevar a la práctica, y de una manera absoluta, este consejo; por lo tanto, no nos queda más remedio que ocuparnos del asunto para tratar de proteger a los recalcitrantes consumidores de setas, que, al parecer, sienten tanta satisfacción en ello.

Creo exagerada la opinión de M. ROCH cuando dice que las setas venenosas contribuyen a la selección natural de la Humanidad, suprimiendo a los imprudentes, presuntuosos, imbéciles y empíricos.

En el Congreso Internacional de Botánica que tuvo lugar en París en el año 1900, los miembros del Congreso votaron ciertas conclusiones para la

prevención de las intoxicaciones fúngicas, que a continuación copiamos: "Considerando que las personas muertas cada año por estas intoxicaciones son víctimas de las ideas falsas extendidas en el público relativas a la manera de distinguir las buenas y las malas setas, proponemos: 1.º, que en las escuelas primarias los maestros enseñen a sus alumnos algunas nociones elementales sobre los hongos y hagan resaltar el peligro de recogerlos sin conocerlos bien, disipando las ideas falsas que reinan actualmente sobre este punto; 2.º, que en la representación de los hongos (grabados, litografías, moldes) se llame la atención especialmente sobre las especies mortales pertenecientes al género *amanita*, pues observaciones precisas demuestran que éstas son siempre seguidas de muerte; 3.º, que no se expongan públicamente a la venta más que aquellas setas cuya exactitud haya sido comprobada por personas competentes."

Según los acuerdos de esta misma Sociedad, la educación del público debiera hacerse por carteles, dibujos, museos, exposiciones, excursiones, cine, etcétera. Además de la enseñanza elemental que ya hemos referido, se hará otra enseñanza técnica en los Institutos de Segunda Enseñanza y otra superior en las Facultades de Medicina. En su tesis doctoral el doctor LE ROY manifestaba: "es deplorable la salida de los médicos de las Facultades de Medicina sin haberles hablado jamás de las setas venenosas. Ni una sola lección es consagrada a las *amanitas* durante los cinco años que los estudiantes pasan por la escuela de Medicina; los libros clásicos apenas mencionan esta intoxicación; los grandes tratados, tan extensos sobre cosas accesorias, son de una brevedad lamentable sobre este punto." DUJARRIC DE LA RIVIÈRE manifiesta en su libro que le parece demasiado severo este juicio, pues son varios los profesores que durante el curso enseñan nociones detalladas sobre las intoxicaciones fúngicas.

Todos los Institutos de Higiene debieran poseer maquetas y hacer exposiciones durante las estaciones en que se hace la recolección de estas plantas.

En varias ciudades francesas existen reglamentos municipales sobre la venta de setas comestibles, entre ellas París, Lyon, Dijón, etc. En Suiza existe reglamento en Ginebra, y en Italia, en Roma. En el año 1930 existía en Darmstadt una Sociedad alemana para medicina de las setas, a la cual debían comunicarse todos los casos de intoxicación; esta misma Sociedad daba consejos y mandaba especialistas a todas las regiones del país que lo necesitaran.

Es muy necesario convencer al público de la falsedad de los medios más o menos fantásticos que circulan como buenos para distinguir las especies venenosas; incluso el famoso proceder de Gérard debe ser proscrito, por no hacer inofensivas las especies del grupo *phalloide*, habiendo autores que indican el misterio de la muerte de este autor, creyéndola probablemente debida a ser víctima de su procedimiento. En el libro español de BLAS LÁZARO e IBIZA sobre *Hongos comestibles y venenosos*, se da como bueno este procedimiento, diciendo que aun suponiendo el desconocimiento absoluto de las especies, preparando los hongos se pueden comer sin riesgo alguno, pues aunque entre ellos hubiese algu-

no venenoso habría perdido previamente sus principios tóxicos. Consiste simplemente en macerarlos con agua acidulada con un poco de vinagre o en agua con sal; se emplean para 500 gramos cortados en fragmentos de mediano tamaño un litro de agua acidulada con dos o tres cucharadas de vinagre y otras dos de sal, se dejan dos horas, se tira el líquido y se substituye por agua común. Repetimos que actualmente se considera este procedimiento por todos los autores como inseguro, creyendo LANGERÓN que este proceder, preconizado en el año 1851, se daba entonces como eficaz debido a que todavía no estaban bien individualizadas ciertas especies, entre ellas la *amanita phalloides*, que entonces se confundía bajo el nombre de *agaricus bulbosus*. Otro proceder también funesto es el de la moneda de plata, que se echa con las setas cuando éstas están cociendo, debiendo ennegrecerse si son venenosas y conservarse blanca si son buenas; pero, como se sabe, la plata sólo es ennegrecida en contacto del hidrógeno sulfurado y éste existe solamente cuando comienza la putrefacción, presentándose entonces, sean buenas o malas. Tampoco sirve el pelar el sombrerete, pues si bien es cierto que una buena parte de los principios tóxicos están localizados en la epidermis coloreada, queda en el resto de la planta suficiente veneno para ocasionar la muerte. Tampoco es posible fiarse del buen aspecto o buen olor, ni mirar como inofensivas a las plantas más jóvenes, siendo precisamente éstas las que no deben recogerse por no tener entonces los caracteres botánicos suficientemente desarrollados para su identificación. Lo mismo da que sean consumidas en estado fresco o después de conservadas durante largo tiempo, pues el principio tóxico se conserva perfectamente incluso durante años, como ya anteriormente hemos relatado.

Un buen procedimiento sería dejar comer los alimentos a algún animal doméstico, como por ejemplo el perro; pero tampoco es seguro, puesto que podría ocurrir que en la parte preparada no cayera ninguna seta venenosa y posteriormente en las preparadas para la alimentación de las personas hubiera alguna, que, desde luego, sería suficiente para determinar efectos fatales dada la enorme toxicidad.

Queda sólo como seguro el conocimiento de los caracteres botánicos, cosa desde luego no difícil y que puede dar una seguridad absoluta, con tal de que sean examinadas una por una todas ellas, eliminando en principio los trozos, que, por no estar completa la planta, no es posible tener seguridad; de aquí que lo más importante nos parezca la enseñanza en las Escuelas, Institutos y Facultades de Medicina.

El procedimiento de la moneda había sido utilizado en la segunda de las familias observadas por nosotros, no habiéndose ennegrecido. Se trataba de unas personas, según ellos, grandes conocedores de las especies comestibles, que durante toda su vida habían recogido en el campo, recordando la madre que desde niña iba al campo con su padre, muy experto, y de quien ella había aprendido.

TRATAMIENTO. — Puede darse el caso de que el médico sea llamado antes de empezar los primeros

síntomas, debido a que un animal, por ejemplo el gato, que es muy sensible, sucumba rápidamente, o que haya sido descubierta incidentalmente la presencia de plantas venenosas en los restos de comida no utilizada. En este caso la indicación imprescindible es evacuar el estómago por medio de vomitivos o lavados de estómago. Lo más frecuente será, sin embargo, que avisen cuando ya se han presentado las primeras manifestaciones; entonces refieren muchos autores la inutilidad de intentar evacuar el estómago, puesto que siendo un síndrome de presentación tardía, este órgano estará ya vacío; contra esta manera de pensar tengo que manifestar el hecho de que mis enfermos sometidos a lavado de estómago, aun después de veinticuatro horas de la ingestión eliminaban todavía algunos trozos de hongos.

Sólo como referencia histórica citaremos los tratamientos por mucílagos, gelatinas, tanino, yoduro de potasio, carbón y el absceso de fijación.

No son raros los autores partidarios de realizar una gran sangría, hasta 500 centímetros cúbicos dice LANGERÓN, y repetir la extracción de esta misma cantidad al cabo de una hora si no se ha notado mejoría. Teniendo en cuenta la interpretación patogénica que hemos dado anteriormente de la intoxicación, nos parece contraindicada la sangría; en un estado de *shock* con disminución del volumen de sangre circulante empeoraremos la situación. Para calmar los dolores atroces, que algunas veces sienten, se indica la administración de morfina a dosis de varios centigramos; en mis casos no hubo necesidad de recurrir a esto, por no existir dolores violentos. Todo esto constituye parte del TRATAMIENTO SINTOMÁTICO que, además de calmar los dolores, se dirigirá a combatir la deshidratación, colapso cardiovascular, hipocloremia, hipoglucemia, hiperazotemia, anuria e insuficiencia hepática.

Para rehidratar se emplearán grandes cantidades de líquido en forma de suero salino o glucosado, en inyección intravenosa subcutánea y gota a gota, llegándose por algunos autores a dosis enormes, por ejemplo RABINA, resumiendo un artículo de ROCH, dice deben darse 500 centímetros cúbicos de una solución de glucosa al 20 por 100, dos litros de suero salino subcutáneo y dos litros de suero glucosado fisiológico intravenoso. Casi todos los autores aconsejan hacer reclusión, fundados en la existencia de hipocloremia, siendo LE CALVÉ el que mayores éxitos refiere, pues pretende haber salvado ocho enfermas simplemente con dar pequeños sorbos, a intervalos cortos, de agua salada a saturación, comenzando en seguida la mejoría en todas las enfermas, deteniéndose los vómitos, que hasta entonces eran incoercibles, así como la diarrea, y empezaron a ser tolerados alimentos diversos; dice que bien sea por vía intravenosa o bucal, este tratamiento es el de elección. Hemos de decir que, impresionados por estos efectos tan sorprendentes señalados por este autor, lo realizamos en nuestros enfermos, sin observar ninguna mejoría apreciable, a pesar de haber dado, como él dice, cada media hora y después cada hora un vaso de agua fría adicionada de una cucharada pequeña de cloruro sódico. De los tónicos cardíacos se ha recurrido a todo

y en grandes dosis: estricnina, cafeína, esparteína, aceite alcanforado, digitalina, ouabaína, coramina, cardiazol, etc. ERVENICH refiere éxitos con grandes dosis de coramina, si bien en sus observaciones no se trataba de *amanita phalloides*, sino de *amanita pantherina*. Nosotros empleamos dosis repetidas hasta cuatro veces en las veinticuatro horas, de coramina, en inyección intravenosa de 5 centímetros cúbicos, sin notar ningún efecto favorable; también dimos estrofantina intravenosa a dosis de medio miligramo dos veces en las veinticuatro horas, y 3 centímetros cúbicos de aceite alcanforado, que se repetía cada dos horas, permaneciendo la tensión arterial y la frecuencia del pulso sin modificación alguna. De muy buenos resultados es el empleo de soluciones hipertónicas de glucosa intravenosa, fundándose en los trabajos experimentales de BINET y MAREK que ya hemos referido en el estudio fisiológico del veneno. MORETTI trató cuatro casos dando dos veces al día inyecciones de glucosa al 20 por 100 intravenosas, cada vez de 30 centímetros cúbicos, 100 gramos de sacarosa por la boca y 1.000 centímetros cúbicos de suero glucosado en enema; dice fueron curados todos, pudiendo elevar la glucemia a lo normal desde 0,39 a 0,56 miligramos por 100 que tenían antes de este tratamiento. También empleamos en nuestros enfermos este procedimiento, dándoles 20 centímetros cúbicos intravenosos, dos veces al día, de solución glucosada al 20 por 100, y un litro de suero glucosado en inyección subcutánea, aparte de otro litro de suero salino fisiológico también en inyección subcutánea y 40 centímetros cúbicos intravenosos de solución de cloruro sódico al 15 por ciento, con el mismo resultado desfavorable que todos los demás tratamientos referidos. BLANK, en el año 1920, logró éxitos administrando 124 gramos de glucosa en 500 centímetros cúbicos de agua en inyección intravenosa.

No completamente satisfactorios son los resultados comunicados por el tratamiento con suero antiphalloide de DUJARRIC DE LA RIVIÈRE; desde luego, no son muchos los casos tratados por este procedimiento, pues son raras las ocasiones en que se ha podido tener a disposición en el momento oportuno. La manera de obtenerlo ya anteriormente la hemos referido. El autor dice haber depositado muestras del suero en una veintena de localidades francesas donde parecían más frecuentes los envenenamientos; pero éstos han surgido al azar en diversos sitios a los cuales no ha podido mandar el suero con la urgencia necesitada. No obstante, recoge las observaciones favorables, algunas poco demostrativas, de SECOUNE y PAUL PETIT, en Burdeos; RAYEL, en Dombasle-sur-Meurthe; MARTIN-SANS LAPORTE y FABRE, de Toulouse; BONNET, de Tarare; J. LELONG, de Mans, y tres enfermos seguidos por DUJARRIC DE LA RIVIÈRE seguidos de curación; también recoge algunos casos desfavorables. Posterior a esta revisión existen varios casos más, aunque no muchos, pues siempre se lucha con la dificultad de proporcionarse oportunamente el suero; entre ellos están los de PERRIN, que administró el suero en una primera serie de tres casos a las cuarenta y ocho horas de la ingestión, curando los tres.

y en una segunda de cuatro personas intoxicadas por *amanita citrina* y *rubescens*, tres de los cuales recibieron el mismo medicamento al cuarto día de la intoxicación, cuando ya estaban algo mejor, continuando bien.

Tratamiento por grandes dosis de vitamina C fué llevado a cabo por HOLLAND y CHLOSTA, influyendo favorablemente el curso de la enfermedad, pero no dicen qué especie fué la causante; experimentalmente prueban que una dosis de veneno mortal de *amanitas* no determina perjuicios capilares añadiendo esta vitamina. Sobre el tratamiento en general de las intoxicaciones por hongos ha tratado en nuestro país el doctor YAGÜE.

ÓRGANOTERAPIA. — Los fundamentos de esta terapéutica los hemos expuesto en la parte fisiológica. La ejecución de este tratamiento debe realizarse de la manera siguiente, según las indicaciones del autor: Se preparan siete cerebros frescos de conejo común partidos en trozos pequeños y mezclados íntimamente a tres estómagos de la misma clase de animales, también triturados y sin lavar; no hay inconveniente en añadir algo de azúcar a la mezcla, y se suministra lentamente a cucharadas pequeñas, sin que haya inconveniente en repetir la dosis otra vez durante el mismo día. Piensa el autor que así se neutralizan las toxinas de la *amanita phalloides*, teniendo en cuenta que éstas no son incorporadas a la circulación bruscamente, sino que se fijan muy verosimilmente en el aparato digestivo, donde actuarían el cerebro y estómago de conejo, neutralizando los venenos adheridos a la pared gastrointestinal, transformándolos en otros compuestos desprovistos de toxicidad. En octubre de 1931, LIMOUSIN trató una familia de servicios compuesta de cuatro personas: el padre y la madre, de 56 años; una hija de 26 y un hijo de 24, con un síndrome phalloide típico, pero sin identificación botánica de la especie causante, pues el autor refiere que al padre se le mostraron *amanitas phalloides* frescas, las cuales reconoció él como idénticas a las consumidas por su familia. Ciertamente que la sintomatología descrita por el autor es típica, así como las lesiones anatomopatológicas demostradas en una autopsia que realizó. Sin embargo, el comienzo fué mucho más tardío que en nuestras observaciones, puesto que tomadas por la noche en la cena, no aparecieron los síntomas hasta las tres de la tarde del día siguiente. De todas maneras, nos parece poco segura la afirmación de que se tratara de una intoxicación por *amanita phalloides*. En la segunda observación tampoco hubo identificación botánica y el autor dice que verosimilmente se trataba de *amanitas phalloides*. Tampoco se especifican los caracteres botánicos en las observaciones tercera y cuarta. En cuatro casos de BERNHARD, con seguridad de *amanitas phalloides*, no se vió ningún resultado favorable del tratamiento de Limousin.

En general en todos los trabajos y publicaciones se echa de menos una precisión en los caracteres de las especies venenosas; en estas condiciones es muy difícil formar juicio sobre la eficacia de los tratamientos e igualmente sobre el pronóstico. En la segunda serie que observamos pudimos hacer el tra-

tamiento de Limousin, sin que viéramos ningún resultado apreciable. Teóricamente ya parece muy dudoso que el veneno tarde tanto tiempo en atravesar la pared intestinal y que allí mismo se pueda hacer la neutralización. Se carece de experiencia sobre la eficacia cuando en las primeras horas de la sintomatología se aplica este procedimiento; casi siempre se ha recurrido tarde; los mismos enfermos de LIMOUSIN empezaron a hacer el tratamiento al tercer día de la intoxicación, siendo verdaderamente sorprendente su eficacia, teniendo en cuenta los conocimientos que poseemos sobre la fisiología del veneno. Aparte de esto, en los niños es imposible hacerse tomar; aunque, desde luego, los mayores lo toman sin gran esfuerzo y lo toleran bien.

ENSAYO DE TRATAMIENTO PATOGENICO. — Si, como nosotros pensamos, las primeras manifestaciones son ocasionadas principalmente por los productos de desintegración tisular que el veneno ocasiona en el parénquima hepático electivamente y que dan lugar a un estado de *shock* terminado casi siempre por la muerte, nos parece que la principal tarea será combatir el *shock* haciendo transfusiones de plasma o productos albuminoideos que compensen las pérdidas de esta substancia por alteración de la permeabilidad capilar, sin necesidad de recurrir a transfusión de sangre total, puesto que más bien en estos estados existe un espesamiento de la sangre y no hay pérdida de eritrocitos, sino simplemente disminución de la cantidad de sangre circulante. Si se logra vencer esta primera fase habrá necesidad de recurrir a hacer un tratamiento de insuficiencia hepática que nos evite la muerte en hepatargia. Esto es lo que nos parece fundamental en el tratamiento hasta que se descubra un antídoto de la amanita-toxina o se pruebe de una manera indudable la eficacia del suero antiphalloide. Este tratamiento patogénico no es incompatible con todo el tratamiento sintomático que anteriormente hemos relatado.

OBSERVACIONES PERSONALES

Primera familia estaba compuesta por matrimonio y tres hijos. El padre no cenó con el resto de la familia el día de la intoxicación; la mujer tenía 42 años y los hijos 18, 14 y 12 respectivamente. Se trataba de vagabundos que accidentalmente se detuvieron en las afueras de un pueblo próximo a esta capital. Los chicos de 14 y 12 años murieron antes de su ingreso en el Hospital.

Los primeros síntomas empezaron a notarlos a las ocho de la mañana, consistentes en fuertes dolores de vientre, acompañados de vómitos incoercibles y diarrea, gran aplanamiento y depresión, en este estado pasaron las veinticuatro primeras horas, dos de los hijos murieron aproximadamente a las treinta y seis horas, la madre y uno de los hijos fueron ingresados en el Hospital aproximadamente a las cuarenta horas del comienzo de los síntomas. Los dos presentaron el mismo cuadro clínico a la exploración: obnubilación mental, ligera defensa muscular en vientre más intensa en epigastrio y ambos hipocóndrios, discreta hepatomegalia, pupilas en miosis. Las deposiciones eran líquidas con fetidez, 100 pulsaciones en la madre y 98 en el chico, en este tensión de 9,5 mx. y 7,5 mm., en la madre no puede tomarse por no percibirse. El pulso se hizo en seguida filiforme y después imperceptible, la tensión al principio de 9,5 mx. dejó de notarse, murieron a las cuarenta y ocho horas de su ingreso.

Se les había inyectado suero salino y glucosado alternando cada tres horas 300 centímetros cúbicos por vía subcutánea, cada seis horas 20 centímetros cúbicos de solución hipertónica de glucosa y cloruro sódico, cada tres horas 2 centímetros cúbicos de Coramina intravenosa.

La segunda familia ingresó en octubre de 1942; estaba compuesta por matrimonio de 36 y 34 años respectivamente y cuatro hijos. El día 13 habían estado de paseo por la tarde en el monte de las Ánimas, situado en la periferia de la ciudad, hicieron abundante acopio de setas para la cena. Se consideraban perfectos conocedores de las especies comestibles. La hija menor no cenó aquella noche por encontrarse indispuesta, cedió su cena al perro. Cenaron a las ocho de la noche, la madre que estaba embarazada de cinco meses empezó a las cuatro de la mañana a notar vómitos, mareos, diarrea y dolor en el vientre, los mismos síntomas sintió el resto de la familia menos la niña que no había cenado, hacia las ocho de la mañana. A las tres de la tarde fueron purgados con aceite ricino, todos los síntomas persistieron en el mismo estado, en este día por la tarde murió el perro que había tomado los alimentos de la niña anteriormente enferma, a la mañana siguiente falleció la hija mayor, por la tarde del segundo día fueron llevados al Hospital.

El padre tenía 90 pulsaciones, sensorio normal, tensión 6 mx. y 4 mm. La madre 112 pulsaciones, sensorio normal y tensión 10,5 mx. y 6 mm. En la niña de ocho años 140 pulsaciones, 130 en el niño de nueve años, en los dos sensorio normal, la tensión arterial no se pudo tomar, en uno de los niños defensa muscular intensa en epigastrio, en todos pupilas en miosis, en el padre los párpados están algo caídos. Persiste la misma sintomatología con heces sanguinolentas y fétidas, ligera ictericia en el padre, anuria en todos menos en la madre, aunque tiene también acentuada oliguria, se conserva el sensorio hasta la muerte, que tiene lugar en el niño de ocho años a las cuarenta y ocho horas, en la niña a las cincuenta y seis y en el padre a las sesenta y nueve del comienzo de los síntomas. La glucemia fue de 0,58 y 0,64. Urea en sangre de 1,65, 2,05 y 1,30 g. por mil. El tratamiento que se hizo a esta familia está ya referido anteriormente. En el lavado de estómago salieron todavía algunos restos de setas. Los chicos tomaron muy mal la papilla de estómagos y cerebros crudos de conejo, el padre la tomó toda.

La madre tuvo en orina ligera albuminuria y algunos hematíes y células de riñón, escasos cilindros granulosos, 1,10 de urea en sangre y 0,70 de glucosa por mil. Se la hizo el mismo tratamiento que a los demás, tomándose muy bien la papilla de estómagos y cerebros, siguió teniendo fuertes dolores en el vientre, diarrea sanguinolenta alrededor de ocho deposiciones diarias, la tensión arterial oscilaba constantemente y en los días sucesivos entre 9,5 mx. y 6 mm., el pulso de 80 a 90 pulsaciones por minuto, lo que más la molestaban eran los dolores en el vientre que casi iba aumentando de intensidad, en el quinto día se encontró urobilinuria intensa, en el séptimo día ligera ictericia, fueron disminuyendo poco a poco el número de deposiciones y los dolores a partir del séptimo día a los diez días, nos manifestó que hasta entonces sólo había visto los bultos sin poder distinguir nada y que desde entonces ya veía bien, en el once echó sangre por la nariz, en el trece día se encontraba muy bien y las deposiciones sólo eran dos de consistencia normal, a los quince días habían regresado todos los síntomas, encontrando cifras normales de urea y glucosa en sangre y nada anormal en orina, la tensión arterial era 10 mx. y 6 mm., a los treinta días fue dada de alta. El embarazo continuó su curso normal, notando los movimientos fetales durante todo el curso de la enfermedad, posteriormente ha tenido un chico normal y la enferma se encuentra en la actualidad completamente bien.

En el examen *post mortem* se encontró el hígado muy aumentado de volumen, congestionado, y al corte con aspecto de degeneración grasienta y múltiples focos hemorrágicos de muy pequeño tamaño, el bazo también algo aumentado de volumen y congestivo, riñón de volumen normal pero con pequeños focos hemorrágicos. Macroscópicamente nada de particular en encéfalo, corazón y pulmón. En el hígado se apreciaba (Dr. SUÁREZ LÓPEZ) todo el parénquima hepático con profundas alteraciones, en primer lugar la arquitectura lobulillar hepática ha desaparecido como consecuencia de ellas, las células hepáticas han sufrido intensa infiltración grasienta de sus protoplasmas que las transforman en corpúsculos esféricos integrados por una gruesa gota de grasa y débil película que la rodea. En muchos lugares dicha infiltración lipídica se acompaña de fenómenos regresivos y necrobiosis, llegando a la destrucción total de las células hepáticas (zonas de necrosis total). En estas zonas de necrosis aparecen en forma masiva y difusa infiltraciones hemorrágicas y diapedésicas, con lo que dichas zonas están ocupadas por las masas de hematíes extravasados, a causa de ellos se debe la coloración roja que toman los

preparados por la eosina y el color obscuro de amplias zonas de la glándula hepática en su inspección macroscópica, en muchos de los sitios de necrosis hemorrágica los únicos elementos celulares indemnes son los leucocitos y macrófagos inmigrados en ellas y las células de Kupfer, las cuales aparecen aquí como cuerpos redondeados y alargados conteniendo abundancia de material pigmentario hemático y biliar. En otros lugares de los preparados y entre estas masas amplias de necrosis y necrobiosis aparecen a modo de islotes perdidos los espacios porta-biliares con su substrato conjuntivo, los cuales muestran su

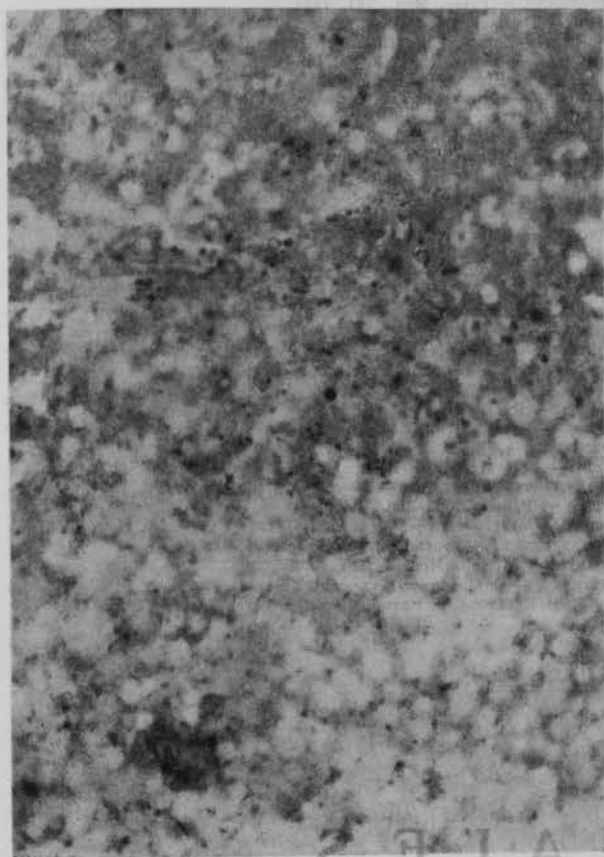


Fig. 8. — Corte de hígado

estructura indemne. Finalmente en las zonas donde los fenómenos de necrobiosis son menos intensos se pueden observar las trabéculas hepáticas cargadas de esférulas y gotas gruesas de material lipídico. Entre estas trabéculas disociadas de células hepáticas se observan los capilares venosos enormemente dilatados formando a modo de amplias lagunas conteniendo algunos hematíes.

Cápsulas suprarrenales: A nivel de la porción medular no se aprecian alteraciones de importancia, solamente aparecen algunos discretos infiltrados nodulares de linfocitos y macrófagos locales situados entre los elementos celulares de esta porción central de la glándula. A nivel de la corteza se observa en las células de la *pars fasciculata* y *reticularis* un discreto acúmulo de pigmento amarillo en sus protoplasmas, así como un aspecto turbio y tumefacto de éstos (degeneración turbia). Los capilares sinuales de estas porciones corticales muestran fenómenos de parálisis. En los elementos de su pared, a juzgar por la amplitud de su calibre en algunas escasas células de la zona *fasciculata* se observan figuras mitóticas (estrella hija, estrella madre) normales. En el caso que nos ocupa no existe una mayor manifestabilidad de estos fenómenos mitóticos de lo que sucede en los casos normales. Diagnóstico histológico: Ligera lesión tóxica (degeneración turbia) en las células de la segunda y tercera zona de la cortical, con pigmentación discreta de ellas, reacción linfocitaria discreta del estroma conjuntivo de la porción medular. Fenómenos marcados de parálisis de los capilares sinusoidales corticales.

En nuestras observaciones resaltan los hechos siguientes: La gran toxicidad del veneno, puesto que

de nueve casos murieron ocho; la inutilidad de los tratamientos, pareciéndonos poco probable que el tratamiento órganoterápico de Limousin sea eficaz. No pudimos hacer el tratamiento con suero antitóxico, del cual se carece en absoluto. Las enormes lesiones degenerativas, necróticas y hemorrágicas existentes en hígado principalmente. El hecho notable de que, contra lo que pudiera suponerse, el embarazo existente en una de las enfermas pareció ser la causa atenuante en la gravedad del proceso, ya que fué la única que se salvó. Nos parece probable que la predisposición al vómito existente en el embarazo o la acción mecánica del útero sobre el estómago pudo determinar la aparición más precoz de los síntomas en esta enferma, que fué la única que a las ocho horas empezó a tener vómitos, pudiendo ser que esta circunstancia la hiciera eliminar una cantidad apreciable del tóxico, pero no se puede desechar la posibilidad de que el embarazo cree condiciones refractarias a la influencia del tóxico por

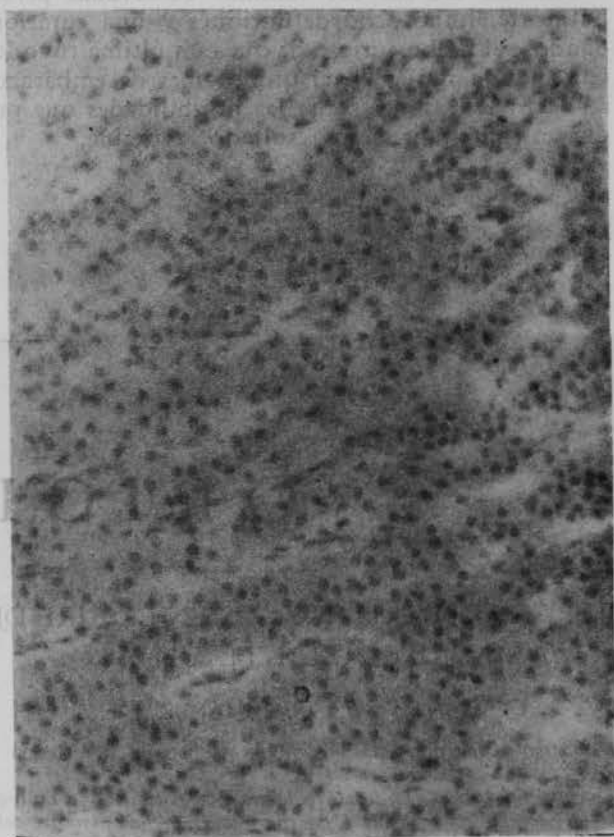


Fig. 9. — Corte de cápsula suprarrenal

sus alteraciones hormonales y metabólicas. Hay algunas experiencias con animales que parecen confirmar este último punto de vista. La identificación de la especie causante pudo hacerse a partir de los trozos eliminados en los vómitos y de los restos de comida, habiéndose hecho estudio de los esporos, coincidiendo todos los caracteres botánicos con los de la *amanita phalloides*.

RESUMEN

Se hace un estudio del síndrome phalloide, describiéndose los caracteres botánicos de la *amanita*

phalloides, las condiciones del terreno donde se desarrolla y las propiedades fisiológicas de su principio activo (amanita-toxina y amanita-hemolisina). En los caracteres clínicos se hace resaltar principalmente el comienzo tardío de los síntomas, la terminación fatal casi constante y la diferenciación de intoxicaciones por otras especies menos graves. En la profilaxis se insiste en la inseguridad del remedio de Gérard y los de ennegrecimiento de objetos de plata, aconsejándose la propaganda y enseñanza como medio más apropiado. La patogenia se orienta en relación con la semejanza de su sintomatología con el *shock*. Casi todos los tratamientos suelen ser inútiles, habiéndose comprobado tal ineficacia para las soluciones glucosadas hipertónicas según la técnica de Binet y la organoterapia de Limousin; es probable que los resultados discordantes comunicados por los distintos autores sean debidos al englobamiento dentro del síndrome *phalloide* de algunos casos pertenecientes a otras clases venenosas. De las dos familias observadas personalmente, hubo ocho defunciones y una curación, dándose el hecho curioso de que esta última tuvo lugar en una mujer en el quinto mes de embarazo; se hacen reflexiones sobre las posibilidades que pudieron contribuir a este resultado favorable.

BIBLIOGRAFÍA

AUBERTIN y PATEY. — Press. Méd., 207, 1935.
AZOULAY. — Press. Méd., 968, 1925.

AZOULAY. — Press. Méd., 1.639, 1925.
BERNHARD-KREIS. — Schweiz. Med. Wschr., 49-50, 1937.
BINET y MAREK. — Press. Méd., 1936.
BLANK. — Münch. Med. Wschr., 768, 1940.
CASELLI. — Schweiz. Med. Wschr., 33-35, 1934.
CHRETIEN y LEBLOIS. — Press. Méd., 38, 1928.
DUJARRIC DE LA RIVIERE. — Press. Méd., 1.527, 1925.
DUJARRIC DE LA RIVIERE. — Le Poison des Amanites mortelles. Masson, 1933.
ERVENICH. — Med. Klin., 40, 1934.
GUETROT y MEITES. — Press. Méd., 924, 1938.
HOLLERSTRÖM. — Acta derm.-vener. Estocolmo, 331, 1941.
HOLLAND y CHLOSTA. — Deutsche Med. Wschr., 52, 1939.
JOSSELAND. — Press. Méd., 761, 1931.
KLOR. — Deutsche Med. Wschr., 23, 1939.
KRAUSS. — Zblatt. Chirurgie, 20, 1930.
LE CALVÉ. — Press. Méd., 1.724, 1936.
LE NOIR. — Press. Méd., 875, 1932.
LANGERON. — Nouveau Traité de Médecine-Roger-Widal, 1925.
LÁZARO e IRIZA. — Hongos comestibles y venenosos.
LESCHKE. — Münch. Med. Wschr., 1.959, 1932.
LICKINT. — Münch. Med. Wschr., 1.735, 1937.
LINDENBERG y BÄR. — Zblatt. für Chirurgie, 20, 1930.
LIMOUSIN. — Press. Méd., 1.685, 1932.
MICHON, LEDOUX y HARMAND. — Press. Méd., 1.826, 1938.
MORETTI. — Riforme Médica, 9, 1937.
NABELEK. — Press. Méd. Analisis, 111, 1939.
OLMER y RONGON. — Press. Méd., 360, 1927.
OLMER, CORNIL y VAGUE. — Press. Méd., 162, 1937.
PERRIN. — Revue Médicale de l'Est., 112, nov. 1934.
PUCH. — Press. Méd., 340, 1938.
PORTEVIN. — Champignon, 1942, Paris. P. Lechevalier.
QUACKENBUSH. — Journ. Nutrit., 10, 579, 1935.
RAVINA. — Press. Méd., 1.572, 1936.
RAVINA. — Press. Méd., 2.003, 1936.
RAYEL. — Press. Méd., 1.373, 1925.
REINAUER. — Münch. Med. Wschr., 628, 1933.
ROCH. — Schweiz. Med. Wschr., 24, octubre 1936.
SCHENNERT y RESSCHKE. — Deutsche Med. Wschr., 9, 1931.
SERRÉ. — Press. Méd., 266, 1943.
SERRÉ y CAZAL. — Press. Méd., 183, 1943.
STRASSBURGER. — Tratado de Botánica.
TENNER. — Münch. Med. Wschr., 1.767, 1937.
VITTENET. — Champignon innocents. Paris.
YAGÜE y ESPINOSA. — Farmacología y Terapéutica, 428, 1942.

ORIGINALES

ESTUDIO DE LOS HONGOS EN EL AIRE DE MADRID DURANTE UN AÑO

G. CANTO y C. JIMÉNEZ DÍAZ

Instituto de Investigaciones Médicas. Sección de Alergia

Dedicado a la memoria del ilustre biólogo
P. Luis Unamuno, a cuya labor tanto debe
la micología española.

El papel de los hongos en la sensibilización y desencadenamiento clínico del asma bronquial en un cierto número de enfermos ha sido reconocido merced primariamente a las investigaciones de S. V. LEUWEN y colaboradores¹; poco después HANSEN² demostró la sensibilidad en algunos casos a los extractos de *aspergillus* y *penicillium*. Nosotros (JIMÉNEZ DÍAZ, S. CUENCA y PUIG^{3 y 4}) demostramos casos de asma bronquial indudablemente debidos a la sensibilización a hongos, principalmente también *aspergillus* y *penicillium*, no solamente por las cutirreacciones sino haciendo por primera vez pruebas de provocación con pulverizaciones del extracto de los hongos con las que pudi-

mos desencadenar en algunos enfermos el ataque de asma; asimismo la transmisión pasiva por el método de Prausnitz-Kuestner, siendo positiva, nos confirmó en la realidad de una verdadera sensibilización a los hongos. Sucesivamente varios autores han ido confirmando todos estos puntos (MÜLLER-DEHAM y LASCH⁵, HOPKINS, BEHAM y KESTER⁶, BERTON⁷, etc.), hasta el punto de existir hoy argumentos firmes para apoyar la tesis de asma alérgicos por esporos de hongos de la misma realidad clínica que los de polinosis. Estos argumentos son esencialmente los siguientes:

a) *Las cutirreacciones positivas*; todos los autores antes mencionados hicimos las pruebas en cuti- o intradermo, y asimismo BERTON y THOM⁸, LAMSON y ROGERS⁹, FRAENKEL¹⁰, BROWN¹¹, SCHONWALD¹², FEINBERG y LITTLE¹³, RUIZ MORENO y BACHMAN¹⁴, etc. Las reacciones han sido hechas por nosotros principalmente en intradermo; de acuerdo con la experiencia de algunos otros autores, creemos que no tienen ningún valor las reacciones positivas tardías que son anespecíficas, y si solamente la reacción precoz leída a la media hora. Pero en nuestra experiencia hay mu-