

## Toxicidad hepática por ingesta de setas: curso clínico y nuevas perspectivas de tratamiento

M.V. Catalina, O. Núñez, A. Ponferrada, L. Menchén, A. Matilla, G. Clemente y R. Bañares

Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

### RESUMEN

El envenenamiento por setas, fundamentalmente del género *Amanita*, es una causa infrecuente de insuficiencia hepática en nuestro medio pero constituye una urgencia médica por su elevada morbilidad y mortalidad. Los síntomas típicos iniciales de náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea son inespecíficos y pueden ser confundidos con una gastroenteritis. Si no se trata adecuada y precozmente, en pocos días se puede desarrollar un fallo renal y hepático, lo que hace necesario en ocasiones la realización de un trasplante hepático. Se exponen 3 casos de intoxicación por setas que presentaron distinto curso clínico, desde la recuperación completa con el tratamiento médico convencional, hasta el desarrollo de insuficiencia hepática aguda grave. Uno de los pacientes fue trasplantado y otro tratado con diálisis de albúmina (*molecular absorbent recycling system* [MARS]), este último caso con muy buena evolución. Aunque no hay estudios clínicos controlados respecto al tratamiento de esta afección, se han establecido unas pautas basadas en las experiencias de distintos autores. La penicilina G y la silimarina parecen ser de utilidad. El desarrollo de nuevas técnicas de depuración extracorpórea, fundamentalmente el MARS, puede suponer un importante sistema de soporte en el tratamiento de estos pacientes.

### LIVER FAILURE DUE TO MUSHROOM POISONING: CLINICAL COURSE AND NEW TREATMENT PERSPECTIVES

Mushroom poisoning, mainly due to the *Amanita* genus, is an infrequent cause of liver failure in our environment. However, because of its high morbidity and mortality, it constitutes a medical emergency. The characteristic initial symptoms of vomiting, abdominal pain, and diarrhea are nonspecific and may be confused with gastroenteritis. If co-

rect and early treatment is not given, renal and hepatic failure can develop, sometimes requiring liver transplantation. We present three cases of mushroom poisoning, which presented a different clinical course ranging from complete recovery with traditional medical treatment to severe acute liver failure requiring transplantation in one patient and albumin dialysis (*molecular absorbent recycling system* [MARS]) in another with favorable outcome. Although controlled clinical studies of the treatment of mushroom poisoning are lacking, recommendations based on the experience of various authors have been established. Penicillin G and silymarin seem to be useful. The development of new techniques of extracorporeal detoxification, mainly MARS, may represent an important support system in the treatment of these patients.

### INTRODUCCIÓN

En España el envenenamiento por setas no es una causa frecuente de insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), aunque sí lo es en países europeos y su incidencia está aumentando en Estados Unidos<sup>1</sup>. Entre las aproximadamente 50 especies de setas tóxicas para el ser humano, la *Amanita phalloides* es responsable del 2-10% de las intoxicaciones por setas y de más del 90% de las que causan la muerte<sup>2,3</sup>. Sus potentes toxinas termoestables, amanitina y faloidina, son las responsables del cuadro clínico característico. La dosis letal de amanitina es de 0,1 mg/kg<sup>4</sup> y, por tanto, se puede producir una intoxicación letal únicamente con 5-7 mg de amanitina, cantidad que puede estar presente en tan sólo 50 g de *Amanita*<sup>5</sup>. La escasa comunicación de esta afección lleva al desconocimiento de su verdadera incidencia y de sus diferentes formas clínicas, y dificulta la realización de estudios controlados para la valoración de distintos tratamientos. Así, mientras en algún caso la evolución es muy grave con un rápido desarrollo de fracaso multiorgánico, en otras ocasiones el cuadro es más leve, con signos menores de afección hepática. Por otra parte, la reciente introducción de sistemas extracorpóreos de depuración, como la diálisis de albúmina

Correspondencia: Dr. R. Bañares Cañizares.  
Servicio de Aparato Digestivo. Sección Hepatología.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: rbanares@telefonica.net

Recibido el 27-1-2003; aceptado para su publicación el 27-3-2003.

(MARS), supone una alternativa con un potencial muy atractivo en el tratamiento de esta patología.

En el presente estudio se describe la forma de presentación, el curso clínico y el tratamiento de 3 casos de intoxicación por *Amanita*.

## OBSERVACIONES CLÍNICAS

### Caso 1

Mujer de 45 años de edad, alérgica a la penicilina y sus derivados, sin antecedentes personales de interés. Acude a urgencias de su hospital de referencia por un cuadro de epigastralgia, vómitos y diarrea a las 5 h de la ingestión de aproximadamente 100 g de setas que había recogido en el campo. Las características de estas setas eran compatibles con las del género *Amanita*, aunque no se pudo recuperar una muestra para su análisis. A su ingreso se encuentra hipotensa (80/50), consciente y orientada, con dolor a la palpación en el epigastrio y el hipocondrio derecho pero sin signos de irritación peritoneal. Los análisis demuestran la presencia de importante citólisis hepática (AST 1.795 U/I, ALT 1.458 U/I, LDH 2.736 U/I), bilirrubina total de 1,8 mg/dl y coagulación normal, por lo que fue trasladada a nuestro centro. A su llegada se coloca una sonda nasogástrica, por la que se aspira un abundante contenido alimentario, y se inicia un tratamiento con líquidos intravenosos, carbón activado, sulfato magnésico, furosemida, manitol y silimarina. La evolución de la paciente fue favorable, y se normalizó la bioquímica hepática a los 4 días de la ingestión sin presentar en ningún momento datos de insuficiencia hepatocelular.

### Caso 2

Varón de 45 años de edad, con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica por hábito tabáquico, que acude a urgencias de su hospital de referencia por presentar un cuadro diarreico y malestar general horas después de la ingestión de setas recogidas en el campo. A las 48 h presenta datos analíticos de insuficiencia hepática aguda grave, por lo que es remitido a nuestro centro. A su ingreso en nuestra unidad presentaba una actividad de protrombina del 9%, bilirrubina total 4,5 mg/dl, AST 9.250 U/I, ALT 4.907 U/I, fosfatasa alcalina 3.236 U/I, GGT 135 U/I, urea 77 mg/dl y creatinina 1,7 mg/dl, sin signos de encefalopatía hepática. Se inicia sueroterapia y continúa el tratamiento con silimarina instaurado en el hospital de origen. La biopsia hepática transyugular realizada en las primeras 12 h de su ingreso demuestra necrosis de prácticamente el 100% de los hepatocitos. A las 48 h desarrolla un episodio de convulsiones generalizadas con parada cardiorrespiratoria, adecuadamente recuperada; el paciente fue ingresando en la unidad de cuidados intensivos con un Glasgow de 4. En la tomografía computarizada (TC) craneal realizada posteriormente se observa un edema cerebral difuso. Ante la existencia de insuficiencia renal oligoanúrica se inicia depuración extrarrenal. En este contexto el paciente es incluido en lista activa de trasplante hepático urgente, realizándose a las 72 h del ingreso, pese a lo cual falleció por un fallo multiorgánico 24 h después.

### Caso 3

Mujer de 74 años de edad, sin antecedentes patológicos de interés. Ingresó en su hospital de referencia por presentar vómitos iniciados 12 h después de la ingestión de setas recogidas en el campo, diarrea líquida y dolor abdominal, junto con fiebre y escalofríos de 72 h de evolución. A su ingreso se encuentra consciente y orientada; en la exploración física destacaba únicamente la presencia de dolor abdominal difuso a la palpación. Los análisis revelan un hemograma normal, insuficiencia renal (urea 109 mg/dl, creatinina 2,2 mg/dl), bilirrubina total 3,2 mg/dl (directa 0,9 mg/dl), AST 18.054 U/I, ALT 76.890 U/I, LDH 26.012 U/I, pH 7,33, actividad de protrombina 42%, INR 2,25, TTPA 38,7 (control 14). Se inicia tratamiento con carbón activado, sulfato de magnesio, silimarina y penicilina G sódica, y se decide realizar plasmáferesis a pesar de haber transcurrido más de 72 h de la ingestión, dada la evolución de la paciente. Sin embargo, durante ésta desarrolla una reacción de hipersensibilidad que obliga a suspenderla. La paciente es trasladada a nuestro centro para la valoración de tratamiento con MARS y trasplante hepático si fuera necesario. A su ingreso presentaba una leve disminución del nivel de conciencia, con respuesta a estímulos verbales, y analíticamente citólisis con valores de AST 4.120 U/I, ALT 2.205 U/I, LDH 5.293 U/I, bilirrubina total 3,4 mg/dl, actividad de protrombina del 50% e in-

suiciencia renal oligúrica (creatinina 2,6 mg/dl). Se inició tratamiento con MARS como soporte de la función hepática y renal (una sesión de 7 h de duración con un flujo sanguíneo de 180 ml/h) sin presentar complicaciones. Posteriormente, se objetivó descenso de la citólisis con normalización de los parámetros de coagulación y de la función renal, por lo que se decidió no realizar nuevas sesiones de MARS. Las cifras de transaminasas se normalizaron 2 días después. La paciente fue dada de alta 8 días tras la ingestión de *Amanita*.

## DISCUSIÓN

De las más de 5.000 especies de setas conocidas, únicamente unas 50 son tóxicas para el ser humano. La mayoría de las intoxicaciones se producen por setas del género *Amanita*, que engloba tres especies: *Amanita phalloides*, *Amanita verna* y *Amanita virosa*<sup>6,7</sup>. La *Amanita phalloides* es la responsable de más del 90% de los casos letales. En el pasado la intoxicación por *Amanita phalloides* se asociaba a una mortalidad de hasta un 80%<sup>3</sup>, sobre todo en niños. Desde el inicio del tratamiento con distintos sistemas de depuración extracorpórea la mortalidad ha disminuido, siendo en la actualidad aproximadamente de un 5%<sup>8</sup>.

Se han aislado dos grupos de toxinas derivadas de la *Amanita*: faloidinas y amanitinas. Las faloidinas son heptapéptidos cíclicos que, desde el punto de vista clínico, originan un proceso gastrointestinal que se inicia a las 6-8 h de la ingestión. Las amanitinas, principalmente la  $\alpha$ -amanitina, son toxinas termoestables fácilmente dializables con una baja unión a las proteínas plasmáticas, que penetran en las células del epitelio intestinal pasando a la circulación sistémica. En el hepatocito son transportadas a través de la membrana celular, mediante el mismo sistema que las sales biliares, eliminándose por la bilis al menos el 60% de la toxina ingerida, que retorna al hígado por la circulación enterohepática. El daño celular se manifiesta inicialmente en tejidos con alta producción de proteínas, como el hepático o el renal, que incorporan la toxina causando la inhibición de la ARN polimerasa II y la interrupción de la síntesis de ARN mensajero de proteínas estructurales básicas. Este mecanismo es fundamental en la lesión hepática, y puede llegar a causar necrosis masiva de hepatocitos (como en el segundo caso presentado) y clínicamente un cuadro de IHAG<sup>6,7,9</sup>. Las amanitinas producen también nefrotoxicidad y existen evidencias que apoyan una posible neurotoxicidad con episodios convulsivos, confusión, delirio y coma, como se observó en el segundo caso, pudiendo también lesionar el páncreas, la sangre y los testículos<sup>7</sup>. La amanitina puede ser detectada en sangre y orina hasta 48 y 66 h después de la ingestión, respectivamente<sup>4</sup>. La detección de la toxina confirma el diagnóstico, pero su valor no se correlaciona con la extensión del daño hepático, incluso puede ser indetectable en el momento de manifestarse éste.

En relación con la acción de las toxinas, en el cuadro clínico se describen cuatro fases típicas. La primera, asintomática, de unas 6-8 h tras la ingestión de las setas. Posteriormente, aparece un cuadro de dolor abdominal cólico, náuseas, diarrea y vómitos, similar al de una gastroenteritis aguda infecciosa. La tercera fase comienza 24-48 h tras la ingestión y se caracteriza por la mejoría clí-

nica del paciente, a pesar de presentar una grave alteración de los parámetros de función hepática y renal. En la biopsia hepática se evidencia la presencia de degeneración grasa del parénquima hepático, con patrón de necrosis hemorrágica centrolobulillar y, en casos de fallo hepático fulminante (FHF), puede observarse una necrosis hepática masiva, como en el segundo caso. La transición a la cuarta y última fase puede ser muy rápida y ocurre cuando las alteraciones antes descritas presentan una expresión clínica como encefalopatía hepática, oligoanuria, clínica neurológica o pancreatitis, entre otras<sup>2,6,7</sup>. La expresividad de esta última fase es muy variable, desde pacientes que se recuperan sin presentar datos clínicos de afección, a FHF con o sin insuficiencia renal aguda, pancreatitis o manifestaciones neurológicas asociadas. Esta heterogeneidad queda claramente representada en los casos expuestos, que van desde la resolución espontánea del cuadro hasta el fracaso multiorgánico.

Al no existir un antídoto, el tratamiento vendrá condicionado por la fase clínica en el momento del diagnóstico y la expresividad del cuadro<sup>2,6,7</sup>. Inicialmente, se debe conseguir eliminar la *Amanita* del tracto gastrointestinal mediante emesis, si la ingesta es muy reciente, y lavado por sonda nasogástrica (SNG). En la segunda fase, debido al cuadro de gastroenteritis, es prioritaria una intensa hidratación intravenosa y la corrección de las posibles alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base. Al mismo tiempo, se deben tomar medidas encaminadas a eliminar la toxina, forzando la diuresis con furosemida o manitol para mantener una diuresis de 150-200 ml/h, con lo que se logra eliminar el 60-80% de la amanitina en las primeras 2 h.

Es de gran trascendencia prevenir la recirculación enterohepática de la amanitina administrando carbón activado por vía oral o por SNG (20-50 g/2-4 h, durante 36-48 h), laxantes como sulfato magnésico (15-20 g/4 h durante 36-48 h) y sustancias que protejan del efecto tóxico de las toxinas, como la penicilina G (0,3-1 MU/kg/día, en perfusión continua) y la silimarina (20-50 mg/kg/día, repartidos en 4 dosis, en perfusión de 2 h) durante 3-5 días. Otras sustancias, como el ácido tióctico, no han demostrado beneficio<sup>2,6,7</sup>. El posible mecanismo de acción de la penicilina G se basa en que desplaza a la amanitina de su unión a las proteínas plasmáticas, permitiendo su eliminación renal<sup>10</sup>. La silimarina es una flavolignona que se extrae de la leche del cardo *Silybum marianum* y que actúa interrumpiendo la circulación enterohepática de la amanitina; inhibe la unión de la amanitina y la faloidina a la membrana del hepatocito y compite con la amanitina por el transporte transmembrana impidiendo la penetración de la amanitina en el interior de las células<sup>7</sup>. La silibinina es la preparación hidrosoluble de la silimarina. En el tratamiento de estas intoxicaciones también se han utilizado técnicas de depuración extracorpórea, como la hemodiálisis con cartuchos de carbón activado, la plasmaféresis y, recientemente, el MARS<sup>8,11-13</sup>, que consiste esencialmente en un sistema estándar de hemodiálisis o de hemofiltración venovenosa continua al que se adapta un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-

20%, combinado con una membrana de alta selectividad. Este sistema permite la detoxificación selectiva, tanto de productos tóxicos ligados a la albúmina como de sustancias hidrosolubles (urea, creatinina, mercaptanos, indoles, fenoles, bilirrubina...) <sup>14-17</sup>. La plasmaféresis tiene la ventaja, sobre la hemodiálisis, de eliminar de la circulación sistémica las toxinas ligadas a proteínas junto con factores inmunomoduladores y metabolitos tóxicos endógenos que se producen como consecuencia del daño celular inducido por la  $\alpha$ -amanitina<sup>11</sup>, lo cual es probablemente más acentuado con el MARS. El resultado de la plasmaféresis convencional mejora cuando se realiza en las primeras 36 h tras la ingesta, aunque también es útil en fases posteriores, especialmente en casos de FHF. Se han comunicado varios casos de intoxicación por *Amanita phalloides* tratados con MARS en fases tardías, con muy buenos resultados, por lo que es posible que esta técnica pueda ser más útil que la plasmaféresis convencional en el tratamiento de las intoxicaciones por setas en estas fases, lo cual parece corroborarse en el caso presentado, probablemente por el soporte de la función hepática que condiciona. La decisión de emplear métodos de detoxificación no debe estar basada en las concentraciones séricas de la toxina, ya que éstas no se correlacionan con la gravedad de la intoxicación<sup>4</sup>. Si bien en el caso tratado mediante MARS se realizó una sesión de plasmaféresis previamente, ésta fue incompleta por la presencia de una reacción alérgica y, por tanto, posiblemente de escaso beneficio. Sin embargo, la evolución clínica después de MARS fue notable y rápidamente beneficiosa. Además, hay que destacar que el MARS presenta una gran biocompatibilidad y escasos efectos adversos, a diferencia de otras técnicas de aféresis, como ocurrió en nuestro caso.

El trasplante hepático debe reservarse a los pacientes en los que aparezca un FHF, dado el mal pronóstico y la práctica nula recuperación con tratamiento médico convencional al llegar a esta situación<sup>1,18-19</sup>. Es posible que el MARS sea un tratamiento a considerar en estos casos, puesto que reúne la eficacia de la hemodiálisis convencional (con la capacidad de eliminar la toxina en las fases precoces de la intoxicación) con la eliminación de toxinas ligadas a proteínas, así como de los mediadores inflamatorios e inmunológicos asociados al daño hepático en fases más tardías. Este soporte podría permitir en algunos pacientes la recuperación completa de la función hepática y evitar de este modo el trasplante hepático.

En resumen, la IHAG tras una intoxicación por setas es una afección infrecuente en nuestro medio, con una elevada morbilidad y mortalidad si no se instauran precozmente las medidas terapéuticas adecuadas. El desarrollo de nuevas técnicas de depuración extracorpórea, fundamentalmente el MARS, puede suponer un importante avance en el tratamiento de estos pacientes, tanto en fases precoces como tardías de la intoxicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Skaare VK. Mushroom poisoning: an indication for liver transplantation. *J Transpl Coord* 1997;7:141-3.

2. Sussman NL. Fulminant hepatic failure. En: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology. A textbook of liver disease*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; p. 618-50.
3. Lewin L. *Amanita phalloides* Fr. En: Lewin L, editor. *Gifte und Vergiftungen*, Auflage 6. Heidelberg: Karl F. Haug Verlag, 1992; p. 914-5.
4. Vesconi S, Langer M, Lapichino G, Constantino D, Busi C, Fiume L. Therapy of citotoxic mushroom intoxication. *Crit Care Med* 1985;13:402-6.
5. Bresinsky A, Besl H. *Amanita phalloides*. Grüner Knollenblätterpilz. En: Bresinsky A, Besl H, editors. *Giftpilze*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1985; p. 26-9.
6. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Lacey S, Post A, Gramlich T, et al. Mushroom poisoning-From diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3195-8.
7. Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Klaus L, Busuttill RW. *Amanita* Poisoning: Treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989;86:187-93.
8. Jander S, Bischoff J. Treatment of *Amanita Phalloides* poisoning (I). Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients. *Ther Apher* 2000;4:303-7.
9. Vetter J. Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon* 1998;36:13-24.
10. Becker CE, Tong Tg, Boerner U, Roe RL, Scott AT, MacQuarrie MB, et al. Diagnosis and treatment of *Amanita phalloides*-type mushroom poisoning. *WestJ Med* 1976;125:100-9.
11. Jander S, Bischoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of *Amanita phalloides* poisoning (II). A review and recommendations. *Ther Apher* 2000;4:308-12.
12. Shi Y, He J, Chen S, Zhang L, Yang X, Wang Z, et al. MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning –a case report. *Liver* 2002;22(Suppl 2):78-80.
13. Lamesch P, Jost U, Schreiter D, Scheibner L, Beier O, Fangmann J, et al. Molecular absorbents recirculating system in patients with liver failure. *Transplant Proc* 2001;33:3480-2.
14. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809-13.
15. Stange J, Mitzner S, Risler T, Erley CM, Lauchart W, Goehl H, et al. Molecular Absorbent Recycling System (MARS): clinical results of a new membrane based blood purification system for bioartificial liver support. *Artificial Organs* 1999;23:319-30.
16. Heemann U, Treichel U, Looock J, Philipp T, Gerken G, Broelsch C, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury leading to severe hyperbilirubinemia. *Hepatology* 2002;36:949-58.
17. Parés A. Liver-assist non-biological artificial systems. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23(Suppl 1):10-3.
18. Galler GW, Weisengberg E, Brasitus TA. Mushroom poisoning: the role of orthotopic liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 1992;15:229-32.
19. Burton JR, Ryan C, Shaw-Stiffel TA. Liver transplantation in mushroom poisoning. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:276-80.