

Autores

Arriola Garrido, Andoni

Jefe de Servicio. Dirección de Atención de Emergencias. Departamento de Interior. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

Ballesteros Jerónimo, Salomé

Médico. Técnico Facultativo. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Bravo Serrano, Begoña

Farmacéutica. Laboratorio de Toxicología. Instituto Anatómico Forense. Madrid.

Buss, Derek

Chief Lab. Scientific Officer. Honorary Clinical Scientist. Welsh National Poisons Unit. Llandough Hospital. Penarth (Cardiff). United Kingdom.

Cano Sanz, Antonio José

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Davies, Rhiannon

Poisons Information Specialist. Welsh National Poisons Unit. Llandough Hospital. Penarth (Cardiff). United Kingdom.

Della Puppa, Tiziana

Aiuto Medico. Centro Antiveneni. Ospedale Niguarda Ca'Granda. Milano. Italia.

Gallo, Cirino

Aiuto Medico. Servizio Medicina Interna. Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano. Italia.

García Borda, Francisco Javier

Médico Adjunto. Cirugía del Aparato Digestivo. Hospital «12 de Octubre». Madrid.

Hernández Cordero, Emilia

Médico Forense. Laboratorio de Toxicología. Instituto Anatómico Forense. Madrid.

Lallana Duplá, Teresa

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

López Gutiérrez, Juan Carlos

Médico Adjunto. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.

Mariscal de Gante y Ruzafá, Carmen

Médico Forense. Instituto Anatómico Forense. Madrid.

Martínez Arrieta, Rosa

Farmacéutica. Técnico Facultativo. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Mayero Franco, Luis Manuel

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Mencías Rodríguez, Emilio

Médico. Técnico Facultativo. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Moreno Zaldívar, Elena

Química. Responsable de Intervención Activa. Dirección de Atención de Emergencias. Departamento de Interior. Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz.

Ramón Rosa, Fátima

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Repetto Kuhn, Guillermo

Médico. Técnico Facultativo. Sección de Biología. Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla.

Repetto Kuhn, Rosario

Médico. Técnico Facultativo. Servicio

de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla.

Routledge, Philip

Director of Welsh National Poisons Unit. Llandough Hospital. Penarth (Cardiff). United Kingdom.

Sánchez Pérez, José Domingo

Médico Forense. Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Torrecilla Jiménez, José Manuel

Médico Forense. Jefe del Servicio de Información Toxicológica (SIT). Instituto Nacional de Toxicología. Madrid.

Índice

Autores	VII
Índice	IX
Prólogo	XI
Presentación	XIII
1. Aspectos médico-legales de las intoxicaciones. El Servicio de Información Toxicológica	1
2. Toxicocinética	25
3. Clínica y tratamiento general del intoxicado	45
4. Intoxicaciones medicamentosas (primera parte)	87
Intoxicaciones medicamentosas (segunda parte)	140
5. Intoxicaciones por productos alimentarios	183
6. Intoxicaciones por setas	231
7. Animales ponzoñosos de la fauna española	259
8. Fitotoxicología: bayas y drupas tóxicas	285
9. Cósmeticos	309
10. Alcoholes, cetonas y glicoles	335
11. Sustancias de abuso	387
12. Productos de limpieza domésticos	435
13. Blanqueantes	491
14. Cáusticos	501
15. Valoración y tratamiento quirúrgico de la ingesta de cáusticos ...	537
16. Plaguicidas	545
17. Algunas sustancias químicas industriales importantes	593
18. Metales	619
19. Accidentes con materias peligrosas: normas de actuación	649
20. Guerra química	675
21. Farmacología toxicológica	695
Fichas de consulta rápida	767

Prólogo

Es notorio el incremento de interés que en los últimos tiempos se viene dando por la Toxicología. Son ya historia, y además lejana, los hallazgos periciales que, relacionados e impulsados por procesos judiciales de gran notoriedad, marcaron auténticos hitos en el desarrollo de esta Ciencia. Ciencia que nació y creció como Toxicología Forense, es decir como una rama subsidiaria, pero principal, de la Medicina Legal. Los nombres ilustres de Orfila, Marsh, Fresenius, Von Babo, Stas, Roussin, Tardieu, Selmi y Berthelot, entre otros, personalizan esos lejanos y fundamentales momentos de gloria en su desarrollo.

Hemos tenido la fortuna de ser testigos, en la segunda mitad de nuestro siglo, de la emancipación y desarrollo vertiginoso de esta Ciencia que ha venido a dar múltiples frutos en su seno y a constituirse en área de conocimiento pluridisciplinar, con unas orientaciones y unos objetivos que, pese a su variedad, tienen en común un marcado carácter social, constituyendo la prevención de las intoxicaciones el núcleo y razón de ser de la Toxicología.

El creciente interés por los problemas toxicológicos se traduce en abundantisíma legislación, mejora e independización de la enseñanza, su extensión a diversas Licenciaturas y proliferación de tratados, trabajos científicos e investigación, así como de noticias en los medios de información. Todo ello deriva precisamente de la toma de conciencia, no sólo de los gobernantes y científicos sino también de la población en general, de los graves riesgos tóxicos a que el desarrollo ha conducido a nuestra civilización y a la necesidad de evitarlos.

La prevención primaria y secundaria es el objetivo fundamental que comparten todos los Centros Antitóxicos distribuidos por el mundo. En España, estos objetivos recaen sobre el Servicio de Información Toxicológica que está en funcionamiento desde 1971 y forma parte importantísima del Instituto Nacional de Toxicología.

Resulta para mí, como responsable de este Organismo, una gran satisfacción el poder presentar este *Manual de Toxicología Básica*, en cuya elaboración se ha logrado la participación de un amplio número de autores con amplia experiencia laboral en Centros Antitóxicos, nacionales y extranjeros, a los que se han sumado expertos clínicos, docentes y responsables de salud. Todos ellos, movidos por el entusiasmo contagiante de los doctores Mencías y Mayero, han hecho realidad esta obra que, pese a su denominación de básica, está

realizada con un alto rigor científico. Como principales virtudes acredita, además de la visión pluridisciplinar necesaria a la Toxicología, las de estar actualizada y contemplar aquellos temas de mayor importancia en nuestros días.

Por todo ello, le auguro un importante éxito, no sólo entre los que pretenden iniciarse en esta Ciencia, sino que también será de gran utilidad para el estudioso que desee tener una visión de conjunto y puesta al día de algunos de los problemas toxicológicos de mayor auge.

M. Sancho Ruiz
Director INT

Presentación

Publicar un libro no es tarea fácil. Partiendo de un tema concreto, se requiere cumplir una serie de premisas: un porqué, una motivación, un objetivo y uso concretos, una necesidad de transmitir algo novedoso y actualizar conceptos..., entre otras cosas.

¿Por qué un/otro libro de Toxicología? La respuesta fue que no encontramos un único texto que reuniera y resolviera la mayoría de las consultas toxicológicas que se plantean durante una jornada normal de trabajo en el Servicio de Información Toxicológica.

El Servicio de Información Toxicológica funciona como único Centro Antitóxico nacional desde 1971, prestando información toxicológica (24 horas/día) amplia y avanzada en las materias de su competencia. Al mismo tiempo se cuenta con la posibilidad de realizar pruebas biológicas y analítica químico-toxicológica —compleja y puntera— al estar adscrito al Instituto Nacional de Toxicología. A diferencia de otros centros antitóxicos europeos, adolece de la posibilidad de hospitalización y seguimiento directo del intoxicado por depender del Ministerio de Justicia.

La motivación para llevar adelante la tarea de publicar un libro de Toxicología fue promocionada por el fallecido Profesor Matthew Ellenhorn, *Chairman* de mi primera comunicación científica oral en el transcurso de una reunión de la Asociación Europea de Toxicología, que supo alentar la quimera de dar cuerpo a una hipótesis que surgió durante una cena de trabajo celebrada en el Jardín Botánico de Birmingham.

Acompañado por Luis Mayero en el empeño de concretar un texto de consulta básico, y bajo la tutela del Instituto Nacional de Toxicología —donde nos hemos formado—, nos decidimos a plasmar una serie de recomendaciones o guías de práctica clínico-toxicológica, que no pretendemos protocolizar, con objeto de mejorar la calidad asistencial del paciente intoxicado. Conviene recordar que cuando se está tratando una intoxicación, nuestro paciente ya está intoxicado; hay que tratar antes al paciente que al tóxico.

Para llevar a cabo la edición de nuestro Manual de Toxicología Básica decidimos contar con la colaboración de diferentes expertos en el campo toxicológico. Para ello, abrimos el índice de autores a compañeros y amigos diseminados no sólo por la geografía española, sino también por algunos países

Europeos. Así, contamos con la participación de técnicos facultativos y médicos forenses del Instituto Nacional de Toxicología y del Instituto Anatómico Forense de Madrid (dependientes del Ministerio de Justicia), técnicos de Protección Civil del Gobierno Vasco, especialistas en toxicología de Gales (Reino Unido) y Milán (Italia), y médicos de los hospitales La Paz (Madrid), 12 de Octubre (Madrid) y Niguarda Ca'Granda (Milán). A todos ellos queremos manifestar nuestro agradecimiento público por su trabajo desinteresado para llevar a las puertas del siglo XXI este trabajo.

Conseguir la colaboración constante de todos los autores no ha sido fácil y prueba de ello es que el camino recorrido ha estado salpicado de bajas que se han ido cubriendo *in itinere*, para llegar a conseguir un resultado que consideramos digno. Digno por el esfuerzo y entusiasmo vertidos y que se traducen en un texto sencillo que recoge la mayoría de los casos de intoxicación a los que puede enfrentarse el médico en la práctica diaria. Con este objetivo, pretendemos poner en manos del lector una herramienta de consulta rápida que permita resolver un porcentaje elevado de intoxicaciones o, al menos, disponer de la información básica necesaria para evitar un daño mayor, siguiendo la máxima del *primum non nocere*.

El uso que puede tener este libro se centra sobre médicos hospitalarios y extrahospitalarios —hagan o no urgencias— de Atención Primaria y rurales, emergenciólogos, médicos forenses, especialistas en medicina del trabajo y medicina legal, diplomados en enfermería, personal de Protección Civil y encargados del transporte sanitario, veterinarios, farmacéuticos, estudiantes de las ramas sanitarias y estudiosos interesados en el campo de la toxicología.

Aunque la bibliografía consultada y revisada ha sido mayoritariamente anglosajona, hemos incorporado —afortunadamente— en los últimos tiempos a nuestra biblioteca importantes y completos libros de Toxicología de autores españoles.

El Manual de Toxicología Básica se estructura partiendo de conceptos que se consideran fundamentales para conocer el comportamiento (cómo se mueve) de un xenobiótico (toxicocinética), y que en relación con la dosis «recibida» son factores determinantes de la intensidad de los efectos tóxicos que cabe esperar o se van a producir. Posteriormente se pasa a desarrollar —de forma más o menos extensa— grupos de sustancias tóxicas que se encuadran en capítulos específicos. En los diferentes capítulos se respeta, generalmente, la siguiente estructura: toxicocinética, toxicodinámica, efectos secundarios y clínica de la intoxicación, diagnóstico, dosis tóxicas y tratamiento.

Existen puntos controvertidos en cuanto a la puesta en marcha —o no— de diferentes técnicas de descontaminación gastrointestinal que se preconizan, y tiempo para llevarlas a cabo. Igualmente controvertidas pueden ser las indicaciones del tratamiento a seguir en cierto tipo de intoxicaciones, como pueden

ser la exposición a fluoruro sódico, anticoagulantes o productos cáusticos, la ingesta de hidrocarburos o las mordeduras de víboras, entre otros. Con el nivel actual de conocimientos de la ciencia, y contrastando la información y experiencia de diversos autores, consideramos que las indicaciones de tratamiento que se dan son las más acertadas, y así se recogen en este Manual. No obstante, se presentan otras alternativas que permiten tomar en consideración otras posibilidades de tratamiento. Aunque lo fundamental es que las decisiones que se adopten estén basadas en la mejor evidencia científica posible, en el campo de la toxicología clínica esto no siempre es posible.

El planteamiento del capítulo «Intoxicaciones medicamentosas» resulta novedoso al tocar aspectos poco conocidos de los antibióticos y de los antirretrovirales. Por otro lado, se hace una revisión de los medicamentos que son motivo de mayor toxicofilia.

En «Intoxicaciones por productos alimentarios» se hace un recorrido atípico por las alteraciones de los componentes de los alimentos y contaminantes o toxinas que pueden contener (plaguicidas, metales, fármacos de uso veterinario, agentes microbianos o parasitarios, micotoxinas, aflatoxinas, ocratoxinas y tricotecenos; anisakiasis, toxinas marinas, enfermedad de las vacas locas, etc.), aditivos, colorantes, acidulantes, edulcorantes y conservantes alimentarios.

En lugar de hacer un estudio exhaustivo de las intoxicaciones por plantas, se ha preferido limitarlo a las plantas que tienen bayas y drupas tóxicas, diferenciadas por su color para facilitar su clasificación, y que son motivo de mayor accidentabilidad en niños.

En «Intoxicaciones por cosméticos» y «Productos de limpieza domésticos» se ha compilado la información relativa a las diferentes formulaciones básicas (a nivel cualitativo y cuantitativo), con objeto de establecer unas fichas tipo con las que poder orientar la posible toxicidad, independientemente de su marca comercial.

El peligro que representa el transporte de mercancías peligrosas nos ha obligado a introducir un tema que sirve para tomar conciencia de las medidas que deben adoptarse cuando puede verse afectado un colectivo importante de personas y/o sufrir el medio ambiente los efectos de una contaminación prolongada que vuelve a afectar al hombre o a los animales.

La exposición a agentes químicos durante la guerra del Golfo y el atentado terrorista con gas Sarín —en 1995— contra el metro de Tokio nos ha hecho revisar las armas utilizadas en la guerra química, al considerar que es una situación que puede producirse de forma intencional o accidental en un escenario determinado, que no tiene por qué ser bélico.

Aunque no se entra a discutir la idoneidad de la dotación de antidotos que debe estar accesible en los diferentes escalones asistenciales, dada la complejidad del sistema sanitario español, se hace un estudio esquemático de las sustan-

cias antidóticas o con acciones próximas a éstas cuando se utilizan en una intoxicación en un paciente con un pronóstico comprometido.

La diversidad de capítulos posibilita disponer de información toxicológica actualizada y condensada de forma muy básica en un libro de pequeño formato y búsqueda fácil. En caso de ser necesario y precisar información complementaria para valorar y tratar un caso de *intoxicación aguda*, el lector siempre cuenta con la posibilidad de obtener información puntual a través del Servicio Médico de Información Toxicológica —24 horas al día, durante los 365 días del año— en el teléfono 91 562 04 20.

En nuestro afán de mejorar y, por qué no, actualizar con una futura reedición este Manual de Toxicología Básica, estamos abiertos a los comentarios y sugerencias de los lectores y estudiosos de la Toxicología que pueden hacernos llegar a través del correo electrónico: Sit@mad.Inaltox.es; por fax: 91 563 69 24 o, bien, por escrito a la siguiente dirección:

Instituto Nacional de Toxicología
C/ Luis Cabrera, 9
28002 Madrid (España)

Finalmente, queremos agradecer a Antonio Vila y a Joaquín Vioque, como responsables de la Editorial Díaz de Santos, las facilidades que nos han dado para finalizar esta obra, permitiéndonos ampliar y volver a actualizar el contenido de los capítulos en unas terceras galeradas consideradas como definitivas y que obligaron a realizar una cuarta y última que se acabó de revisar el 2 de febrero de 1999.

Emilio MENCÍAS
Luis MAYERO

El consumo accidental de setas tóxicas es un hecho relativamente frecuente que data de la antigüedad: Sebastián de Covarrubias, en el primer diccionario de la Lengua Castellana (siglo xvii) cita a Plinio el Viejo, quien consideraba las setas como manjares exquisitos pero peligrosos y alertaba sobre su riesgo.

En la península ibérica están catalogadas más de 1.500 especies de hongos superiores, de los que aproximadamente cien contienen sustancias tóxicas más o menos potentes. La intoxicación por setas o micetismo es un fenómeno repetido en determinados periodos o condiciones climáticas que favorecen su crecimiento, posterior recolección y consumo. Así pues, se trata de una intoxicación estacional, aunque se pueden encontrar especímenes durante todas las épocas del año.

En el Servicio de Información Toxicológica, durante los últimos cinco años (1991-1995), se recibieron 152 consultas sobre intoxicaciones por setas lo que supuso una media de 30,4 casos por año. Las especies más frecuentemente involucradas fueron *Psilocybe*, *Amanita pantherina*, *Amanita cothurnata*, *Paxillus involutus* y *Gyromitra*. Las consultas provinieron de aquellas Comunidades donde, tanto por sus condiciones climáticas como por su tradición gastronómica, disponen de estos ejemplares. No obstante, haciendo un estudio comparativo con los años anteriores, es curioso observar cómo se va incrementando el número de llamadas desde otras Comunidades, como Castilla-La Mancha y Madrid, debido probablemente a la creciente afición por la recolección de setas.

IDENTIFICACIÓN DE LA SETA

La seta o carpóforo es la parte superior y más apreciada del hongo por su estructura carnosa y sabor.

La *inspección* de la seta, desde el punto de vista toxicológico, persigue dos *fin*es: establecer la especie botánica para determinar si es o no comestible y valorar sus condiciones higiénicas. Para ello, se deben tomar una serie de precauciones al recogerla: no destrozar estructuras significativas para la identificación; anotar el color inicial y los cambios; conservar el espécimen en papel encerado, no en material plástico y mantenerlo refrigerado.

Con objeto de identificar la especie se ha de observar cómo son sus distintas partes (Fig. 6.1), además de otras características como la localización geográfica, el momento del año, la vegetación cercana y el sustrato donde crece.

Partes de la seta

Sombrerillo

Sombrero propiamente dicho:

- Forma: semiesférica, en embudo, plano, globoso, con depresiones centrales, etc.
- Color: si es uniforme o en gradación.
- Cutícula o piel que lo recubre: lisa, con espículas, seca, viscosa, etc.
- Placas o restos del velo universal en la parte superior del sombrerillo.
- Carne: consistencia (densa, blanda, fibrosa), sabor, color (a veces cambia por traumatismos o al envejecer), olor, etc.

Himenio (en la cara inferior del sombrerillo):

Figura 6.1. Esquema simplificado de las partes de una seta. (Ilustrado por Carmen Corrales).

- Laminillas: si existen o no, cómo son (radiales, bifurcadas, desiguales) y forma de insertarse en el talo (libres, adherentes, escotadas).
- Arista.

Tubos (en *Boletus*): longitud, inserción, color, etc.

Poros: diámetro, forma, color, etc.

Pie

Longitud, diámetro (uniforme o no), coloración, superficie (presencia de estriaciones).

Accidentes del pie: volva, cortina, anillo.

Esporas

Para obtener la huella de las esporas se debe quitar el pie de la seta y poner el sombrerillo boca abajo en un papel blanco; transcurridas 2-4 horas, se observará el color y el patrón que forman.

Las muestras en las que se van a buscar las esporas, ya sean vómitos o líquido proveniente del lavado gástrico, se han de conservar refrigeradas. Deben emulsificarse en agua y, posteriormente, centrifugarse a 7000 g durante 10 minutos. El sedimento se deposita bajo el objetivo de inmersión. De la espora anotaremos, entre otras características, la apariencia general, forma, color, grosor de pared, ornamentación y presencia de poros. Si fueran hialinas o blancas se montará la muestra en reactivo de Melzer, observándose la reacción.

TIPOS DE INTOXICACIÓN

Las manifestaciones clínicas por setas pueden ser debidas a varios mecanismos:

- a) Ingestión o inhalación de determinadas setas que contienen toxinas. Contrariamente a la opinión general, la manipulación de los ejemplares tóxicos no da lugar a la absorción cutánea de las toxinas.
- b) Ingestión de setas que originan intolerancia al etanol.
- c) Síntomas vegetativos que se ponen en marcha cuando el paciente se da cuenta de que las setas ingeridas podrían ser tóxicas.
- d) Ingesta de grandes cantidades de setas difíciles de digerir.
- e) Reacciones inmunológicas a los antígenos del hongo. Así, ciertas especies de *Paxillus* y *Suillus* desencadenan anemia hemolítica mediada por IgG.

- f) Algunas especies (*Mycromycetes*) acumulan cobre o níquel, de un 0,3 a 1,5% del peso del micelio seco, lo que podría causar intoxicación por estos metales.
- h) Empleo de setas tipo *A. muscaria* y *A. pantherina* con objeto de buscar sus propiedades enteogénicas, por ingestión o fumando los sombrierillos una vez desecado el espécimen, dado su alto contenido en muscimol. La *A. muscarda* por sus efectos muscarínicos es menos apreciada.

Clasificación de las intoxicaciones por setas

Para la identificación botánica de la especie causante de la intoxicación se precisa la colaboración del paciente y de un micólogo experto. En múltiples ocasiones y como eso no siempre es viable, el médico suele guiarse por criterios clínicos. Siguiendo a la mayoría de los autores, clasificaremos los micetismos en función del periodo de latencia y de la clínica predominante (Véase Tabla 6.1).

Síndromes de corto periodo de incubación

En general, son intoxicaciones leves con un intervalo asintomático *inferior a las 6 h*, pudiendo variar entre los 30 min y las 3-4 h.

Síndromes de largo periodo de incubación

Suelen ser síndromes graves en los que el intervalo desde la ingestión de la seta a la aparición de los primeros síntomas es *superior a las 6 h*, oscilando entre las 8-15 h, aunque se han comunicado casos con periodos de incubación de hasta 10-15 días. Las especies causantes de este tipo de intoxicación son las que contienen amanitinas (*Amanita*, *Lepiota*, *Galerina*), *Gyromitra* y algunas especies de *Cortinarius*.

Hay que considerar varias circunstancias que pueden enmascarar el intervalo libre de síntomas. Cuando se produce una ingesta repetida de setas, es fácil que sólo se refiera al médico la última ocasión precediendo a la clínica, con lo que éste pensará, erróneamente, que está ante un cuadro de periodo de incubación corto. Existe, además, la posibilidad de aparición de síndromes mixtos porque se hayan consumido, a la vez, diferentes especies de setas en la misma comida, o que el micetismo coincida con alguna toxiinfección alimentaria, cuadro de alergia o contaminación del ejemplar con pesticidas.

Tabla 6.1. Toxinas, mecanismo de acción y duración del periodo de latencia de los distintos grupos de setas

Grupo de seta	Toxina	Organo diana principal	Mecanismo de acción	Periodo de incubación
Grupo I	Ciclopéptidos: amanitinas y faloidinas	Hígado	Inhibición RNA polimerasa II	6-12 h
Grupo IA	Orellanina y orellina	Riñón	Inhibición fosfatasa alcalina y RNA polimerasa II	36 h-11 d
Grupo II	Giromitrina y MMH	SNC, hígado y hematíes	Sobre receptores GABA en SNC	6-12 h
Grupo III	Coprina	SN autónomo	Inhibición aldehído deshidrogenasa	20 min-2 h
Grupo IV	Muscarina	SN autónomo	Estimulación parasimpática	30 min-2 h
Grupo V	Acido iboténico y muscimol	SNC	Sobre receptores GABA y del glutámico. Cuadro atropínico	30 min-3 h
Grupo VI	Psilocina y psilocibina	SNC	Estimulación de SNC	30 min-1 h
Grupo VII	Irritantes gastrointestinales	Tubo digestivo	Irritación gastrointestinal	30 min-2 h

INTOXICACIONES POR SETAS DE PERIODO DE INCUBACIÓN CORTO

Los micetismos de corto periodo de latencia constituyen un amplio grupo de síndromes, generalmente de escasa gravedad, que suelen iniciarse con un cuadro gastroentérico.

Síndrome gastrointestinal

Este síndrome es la forma de intoxicación por setas más frecuente, suponiendo más del 50% de los casos, y está originado por un gran número de géneros: *Lactarius*, *Russula*, *Tricholoma*, *Entoloma* (Fig. 6.2), *Omphalotus*,

Figura 6.2. *Entoloma*. Tamaño grande. Sombrero grueso con bordes enrollados con finas fibrillas. Pie robusto e hinchado en la base. Fuerte olor a harina. *Entoloma rhodopollum* (arriba izquierda), *Entoloma vernum* (abajo izquierda), *Entoloma lividum* (derecha). (Cortesía del Dr. M. García Rollán).

Clitocybe, *Psalliota*, *Boletus*, *Scleroderma*, *Hebeloma*, *Inocybe*, *Agaricus* y *Paxillus involutus* (Fig. 6.3), entre otros. La ingestión de especies no tóxicas insuficientemente cocinadas, parasitadas, en estado de putrefacción o en exceso, puede producir un cuadro de intolerancia gastrointestinal poco intenso.

Las *toxinas* causantes de la irritación gastrointestinal se desconocen en su mayoría, a excepción de un sesquiterpeno de *Lactarius* y una hemaglutinina de *Laccaria*. Las especies *Entoloma lividum* y *Trycholoma tigrum*, frecuentes en nuestro país, son responsables de elevaciones de las transaminasas, por lo que se ha especulado que pudieran contener ciclopéptidos similares a las amanitinas. Los géneros *Boletus*, *Russula* y algunas especies de *Lactarius* y *Clavaria* contienen cuerpos cetónicos o antraquinonas que se destruyen por ebullición y sólo producen trastornos graves en personas débiles o en niños.

El *síndrome gastrointestinal* aparece entre 30 minutos-3 horas después de consumir la seta. Existe susceptibilidad individual e incluso en la misma persona la clínica puede presentarse o no en diferentes ingestas. Los síntomas con-

Figura 6.3. *Paxillus involutus*. (Cortesía del Dr. R. Phillips, Londres).

sisten en náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, con una evolución espontánea hacia la curación en el transcurso de 2-3 días.

Ante un cuadro gastrointestinal debe excluirse siempre la posibilidad de que se haya ingerido, conjuntamente o por error, otro tipo de setas que originen al principio una clínica similar.

El *tratamiento* de soporte ha de garantizar una buena hidratación sin que sea preciso el lavado gástrico, debido a la naturaleza de los síntomas.

Síndrome muscarínico, colinérgico o sudoroso

El síndrome muscarínico es poco común y está originado por la muscarina, presente en especies de *Inocybe*, *Clitocybe* y *Boletus*. Este alcaloide, inactivado con la cocción, se encuentra en *Amanita muscaria* en una concentración tan pequeña (3 mg/kg de seta fresca) que no va a originar la sintomatología típica.

El *cuadro clínico* se inicia precozmente, a los 30-60 min de la ingesta, con diarreas de escasa intensidad. Dado que la toxina no penetra a través de la barrera hematoencefálica, los efectos colinérgicos van a ser de tipo periférico: hipersecreción generalizada (lagrimeo, sialorrea, aumento de la secreción bron-

quial y diaforesis), miosis, hipotensión, bradicardia y dolor abdominal; duran 24 horas aproximadamente. La sialorrea y el lagrimeo son signos que no se presentan en ninguna otra forma de micetismo. A diferencia de la intoxicación por insecticidas organofosforados el pronóstico es leve, quizá debido a la escasa absorción gastrointestinal de la muscarina. Los casos graves se caracterizan por hipotensión, disnea y edema pulmonar, ya que algunos componentes muscarínicos poseen efecto histamínico. La mortalidad en niños ha llegado a ser del 4%, aunque en los últimos veinte años no se han registrado casos letales.

La *pauta terapéutica* consiste, prioritariamente, en el control de la deshidratación causada por la intensa sudoración y la diarrea. La atropina se administra ante una bradicardia intensa, después de haber tratado el broncoespasmo y la insuficiencia respiratoria, a dosis de 1-2 mg por vía subcutánea en adultos y 0,01 mg/kg en niños, pudiéndose repetir cada 10-15 min según la evolución clínica. Se interrumpe cuando cesa la hipersecreción bronquial; no es aconsejable guiarse por la midriasis, para evitar una atropinización yatrogénica. Está contraindicado el empleo de morfina, aminofilina y teofilina.

Síndrome delirante, micoatropínico, panterínico o «borrachera» por setas

Las especies causantes del síndrome delirante son *Amanita muscaria* (Fig. 6.4), *Amanita pantherina* (Fig. 6.5), *Amanita cothurnata* y *Genmata*. Su toxicidad depende de la región donde se desarrollan, la época del año, el estado de preparación de la seta, así como de la resistencia individual. Como ejemplo, mencionar que la variedad americana de *Amanita muscaria* es, sobre todo, un irritante gastrointestinal, mientras que la europea ocasiona mayor actividad psicotropa.

Las *toxinas* son derivados isoxazólicos como el ácido iboténico, muscimol y muscazona, presentes sobre todo en *Amanita muscaria*. El muscimol, el más potente, actúa sobre los receptores GABA y el ácido iboténico afecta a los receptores del glutámico. También se han identificado derivados oxidados de la L-Dopa: los ácidos stizolóbico y stizolobínico que originan un cuadro atropínico. Se detectan en orina durante 1 hora.

Clínica: A los 20-180 min de la ingestión, además de los trastornos digestivos que pueden estar ausentes, aparece un cuadro similar a la intoxicación etílica. Este se manifiesta con vértigos, mareos, incoordinación, ataxia e incluso convulsiones en los niños; euforia, disfasia, alteraciones de la conducta (histeria intermitente, comportamiento hiperquinético o agitación psicomotriz), alteraciones visuales y alucinaciones. La somnolencia posterior, cuando se presenta, no suele durar más de 8 h. Por la sintomatología anticolinérgica o atropínica

Figura 6.4. *Amanita muscaria*. Sombrero naranja o rojo brillante cubierto de restos del velo. Laminillas blancas, anchas, desiguales y harinosas. (Cortesía del Dr. M. García Rollán).

(taquicardia, midriasis, sequedad de piel y mucosas) a esta intoxicación se le ha denominado también micoatropínica.

Tratamiento: Irá encaminado a evitar la absorción mediante el lavado gástrico con carbón activado y a incrementar la excreción forzando diuresis. Como medicación específica para la agitación puede utilizarse diazepam, por vía endovenosa, en dosis de 5-10 mg como dosis inicial en adultos y 0,1 mg/kg en niños. Rara vez será necesario el empleo de fisostigmina y, dados sus importantes efectos secundarios (broncoespasmo, convulsiones, bradicardia o asistolia), su uso se restringe para los efectos anticolinérgicos marcados. Se administra la mínima cantidad necesaria por vía endovenosa; dosis: 0,5-2 mg a pasar en 10 min, hasta un máximo de 1 mg/min en adultos y 0,02 mg/kg hasta un máximo de 0,5 mg/min en niños. Debido a su rápida eliminación pueden requerirse dosis adicionales cada 30-60 min. No se aconseja la atropina ya que exacerbaría el cuadro. La excepción sería la aparición, infrecuente, de síntomas colinérgicos por una alta concentración de muscarina en la seta o para revertir los efectos adversos de la fisostigmina.

Figura 6.5. *Amanita pantherina*. Color pardo grisáceo, verrugitas pequeñas blancas en círculos más o menos concéntricos. Anillo alto y volva. Crece en bosques de coníferas. (Cortesía del Dr. Francisco de Diego, Jardín Botánico, Madrid).

La evolución del síndrome delirante suele ser buena, remitiendo la sintomatología en 6-24 h. La mortalidad asociada a *Amanita muscaria* es del 2% y a *Amanita pantherina* del 10%.

Síndrome alucinatorio

Este síndrome apenas se observa en nuestro medio y sí en EE. UU. y otros países de América y Europa, donde las especies de *Psilocibe* se consumen con fines alucinatorios. En Europa la intoxicación es debida al género *Panaeolus* y, en ocasiones, a *Psilocybe semilanceata* (Fig. 6.6) y *Stropharia*. Estas setas contienen derivados indólicos: psilocibina, psilocina y baeocistina, causantes del cuadro clínico. Fueron descubiertos por Albert Hofmann que calculó su actividad como cien veces inferior a la del LSD.

De una a cuatro setas contienen 5-15 mg de psilocibina, aunque hay poca correlación entre la dosis y la clínica. Las toxinas se detectan con la reacción de Ehrlich para indoles, utilizando p-dimetilaminobenzaldehído, muy sensible. La

Figura 6.6. *Psilocybe semilanceata*. Las zonas dañadas de la seta son azul verdosas. Esporas rojas. Suele crecer en montones en céspedes abonados en primavera. (Cortesía del Dr. R. Phillips, Londres).

psilocibina no se detecta con los métodos de screening toxicológicos habituales, sino que se precisa de la espectrofotometría de masas.

El *cuadro clínico* aparece a la media hora de la ingesta con desorientación, confusión, midriasis, alucinaciones (sobre todo visuales), percepciones distorsionadas, hiperquinesia, crisis de pánico o ansiedad, taquicardia e hipertensión. En el 20% de los casos aparecen náuseas y vómitos. Las crisis comiciales y la hipertermia ocurren especialmente en los niños. La sintomatología dura hasta 6 horas, remitiendo posteriormente con la aparición de debilidad muscular y somnolencia.

El *tratamiento* es evacuar en los niños que han hecho ingestas importantes. Deben instaurarse medidas de soporte y sintomáticas, con diazepam para la agitación (5-10 mg oral o 2-5 mg endovenoso en los adultos y 0,2-0,5 mg/kg en los niños) y para las convulsiones (bolus endovenoso de 5-10 mg cada 15 min, hasta un máximo de 30 mg en los adultos y 0,25-0,4 mg/kg hasta un máximo de 10 mg en niños mayores de 5 años), manteniendo al enfermo en una habitación tranquila con poca luz. Para el cuadro psicótico se aconseja la clorpromazina por vía intramuscular (50-100 mg/4-6 h en adultos y 0,5 mg/kg/6-

8 h en los niños), no recomendándose las fenotiazinas u otros tranquilizantes mayores. En caso de presentarse hiperpirexia se instaurarán medidas físicas; si éstas fracasan es útil el acetaminofén.

Síndrome coprínico, nitritoide o reacción «antabuslike»; intoxicación cardiovascular por setas

Algunas especies de hongos como *Coprinus atramentarius* (Fig. 6.7), *Boletus lividus* y *Clitocybe clavipes* contienen una toxina denominada coprina, con propiedades afines al disulfiram. La toxina interfiere en el metabolismo oxidativo del etanol al inhibir a la aldehído deshidrogenasa, con lo que se inactiva la oxidación del acetaldehído.

La intoxicación sólo se va a originar si se asocia la ingestión de las setas al consumo de bebidas alcohólicas, de forma inmediata o incluso transcurridos 3 días.

El *cuadro clínico* es similar al «efecto antabús». A los 20 min o 2 h de ingerir alcohol aparecen eretismo cardiovascular o «flushing» (vasodilatación en cabeza

Figura 6.7. *Coprinus atramentarius*. Los especímenes maduros tienen laminillas que al licuarse desprenden un fluido negro, similar a la tinta. Sombrero con largos surcos. (Cortesía del Dr. M. García Rollán).

y cuello con sensación de calor y palpitaciones), parestesias, sabor metálico, hipotensión, taquicardia y alteraciones del ritmo cardiaco (extrasístoles supraventriculares, fibrilación auricular transitoria). Manifestaciones tardías son las náuseas, vómitos (en ocasiones tan intensos que llegan a producir la ruptura esofágica) y sudoración. El pronóstico es bueno, resolviéndose la sintomatología en 1-3 días, aunque puede reaparecer si se ingiere alcohol de nuevo.

Se debe instaurar un *tratamiento* de soporte y sintomático con oxígeno, líquidos y propranolol o amiodarona para restablecer el ritmo sinusal. Para la hipotensión se emplea fluidoterapia y, si fallara, dopamina o norepinefrina. La vitamina C parece tener un efecto favorable a dosis altas por vía endovenosa.

El 4-metil-pirazol parece un antídoto eficaz. Es un fármaco experimental que no se encuentra comercializado en España; tan sólo en Francia se dispone de la fórmula magistral para uso oral y endovenoso. Actúa al inhibir la alcohol-deshidrogenasa, reduciéndose así la formación del acetaldehído. Se administra a dosis de 5 mg/kg en solución salina durante 2-3 min.

Síndrome hemolítico

Al igual que el síndrome anterior, también sería una intoxicación «condicionada» ya que la ingestión de las setas responsables únicamente dará lugar al cuadro clínico si se consumen crudas o poco cocinadas o, bien, si se ingiere el agua de su cocción.

Las especies que contienen hemolisinas termolábiles pertenecen a los géneros *Helvella*, *Sarcosphaera*, *Morchella*, *Mitrophora*, *Peziza* y *Amanita rubescens*. Aunque no es frecuente, puede producirse una hemólisis de mecanismo inmunológico por sensibilización a los antígenos de *Paxillus involutus*.

A la *clínica* gastrointestinal inicial, siguen manifestaciones de hemólisis, con orinas colúricas durante 2-3 días e ictericia. Los casos graves con *shock* e insuficiencia renal son excepcionales.

Durante el *tratamiento*, de soporte y sintomático, se prestará especial atención a la función renal, procurando forzar la diuresis para evitar el daño por la hemólisis.

INTOXICACIONES POR SETAS DE PERIODO DE INCUBACIÓN LARGO

Síndrome giromitrano o hidracínico

Algunas especies del género *Gyromitra*, como *Gyromitra esculenta* (Fig. 6.8) y, según recientes estudios, otros *Ascomycetes*, contienen al menos nueve tipos de hidracinas distintas. Entre ellas la giromitrina o metil-etil-hidracina (MEH) que, por hidrólisis durante la cocción moderada, se transforma en N-monometilhidracina (MMH). Esta molécula inhibe los procesos metabólicos mediados por el fosfato de piridoxina, lo que origina una alteración multisistémica e inhibición de la formación del GABA. El metabolito posee capacidad mutágena y cancerígena en animales, hemolítica en enfermos con déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa y, además, es irritante gastrointestinal. La dosis letal es de 10-50 mg/kg. Algunos estudios apuntan a que la N-metil-N-formilhidracina (MFH), que se forma de la hidrólisis de la MEH y posteriormente se convierte en MMH, también contribuye a la instauración del cuadro clínico.

Figura 6.8. *Gyromitra esculenta*. Sombrero amarillo o marrón oscuro con circunvoluciones. No tiene laminillas. Pie corto y blanco. (Cortesía del Dr. Franciso de Diego, Jardín Botánico, Madrid).

La intoxicación se origina por la ingesta o inhalación de humos con MMH de *Gyromitra* y depende de tres condiciones:

a) *Forma de preparación del espécimen*: la ebullición o la desecación disminuyen el contenido en toxinas. Al desecarse los hongos, la cantidad va disminuyendo con el tiempo de secado pero se estabiliza al cabo de uno o dos meses, de tal manera que siempre queda algo. Por esto, aunque se trate de hongos desecados o cocidos parece que el riesgo persiste.

b) *Predisposición o sensibilidad individual*.

c) *Exposición repetida*: es acumulativa y puede desarrollar inducción enzimática.

El *cuadro clínico* aparece tras un intervalo libre de síntomas de 6-24 h después de la ingesta o 2-8 h postinhalación, con epigastralgias, náuseas, vómitos y diarrea importante. Además, hay cefalea intensa y malestar general. Los casos menos graves se limitan al cuadro digestivo y remiten en 3-6 días. En los cuadros más graves pueden observarse alteraciones de la consciencia, convulsiones, coma, trastornos del ritmo cardíaco (taquicardia), hemólisis, insuficiencia hepática y renal complicadas por la hipovolemia. Además, la MMH es formadora de metahemoglobina.

El *tratamiento*, a parte del general de las intoxicaciones, incluye la vitamina B₆ (piridoxina) para la sintomatología neurológica: 25 mg/kg por vía endovenosa durante 15-30 min, pudiéndose repetir sin sobrepasar los 15 g al día ya que a dosis elevadas produce neuropatía periférica. Sólo se aconseja repetir la pauta si las convulsiones fueran recidivantes. En caso de aparición de hemólisis estaría indicado un aporte abundante de líquidos para evitar el daño renal. El esquema terapéutico de la intoxicación faloidea es aplicable si se presentara necrosis hepática.

Síndrome orellánico, cortinarínico o intoxicación por setas nefrotóxicas

Las setas causantes del síndrome orellánico pertenecen al género *Cortinarius*: *Cortinarius orellanus* (Fig. 6.9), *Cortinarius splendens*, *Cortinarius speciosissimus*, *Cortinarius gentilis* y *Cortinarius limonium*, entre otras. Afortunadamente, las especies se encuentran rara vez en nuestro medio y tan solo se han descrito casos en países de Europa central y septentrional (Suiza, Finlandia, Noruega, Polonia).

Estas setas contienen dos tipos de *toxinas*: las orellaninas y la cortinarina. Las primeras, detectables mediante cromatografía de capa fina, son derivados dióxidos del tetrahidroxibipiridilo, de estructura similar pero mecanismo de acción diferente a los herbicidas bipiridílicos. La cortinarina posee una estructura

Figura 6.9. *Cortinarius orellanus*. Sombrerillo rojo anaranjado al igual que las laminillas que son desiguales y gruesas. Pie fibroso y rallado. (Cortesía de M.^a Jesús Iturralde, INT).

química ciclopeptídica de tres tipos (A, B y C), de naturaleza química similar a las amatoxinas y probablemente con mecanismo de acción parecido, inhibiendo a la ARN polimerasa II. También inhiben a la fosfatasa alcalina, con lo que interrumpen la producción de ATP. Ambas toxinas poseen un marcado tropismo renal.

El *cuadro clínico* se produce tras un largo periodo de latencia, superior a los 2-3 días y a veces a 15-17 días, lo que permite que se repita el consumo y no se relacione la clínica con la ingesta.

La sintomatología es similar a la intoxicación por *Amanita phalloides*, pero con predominio renal y con una fase digestiva prácticamente ausente. Es frecuente la aparición de sed, poliuria y malestar general inespecífico, que evoluciona a insuficiencia renal por nefritis tubulointersticial, parestesias, somnolencia y convulsiones. Algunas especies de *Cortinarius* producen una intoxicación similar al paraquat. En ocasiones se presenta una hepatitis leve.

Tratamiento: La plasmaféresis o la hemoperfusión con resinas, utilizadas precozmente (en la primera semana), pueden ser útiles. No obstante, lo más frecuente es que se establezca una insuficiencia renal que requiera hemodiálisis

y, en ocasiones, trasplante renal por la irreversibilidad del cuadro. Es prioritario vigilar la función renal, pero no debe forzarse la diuresis para no incrementar el daño.

Síndrome ciclopeptídico o faloidiano; intoxicación por setas hepatotóxicas

Alrededor del 90% de las muertes por intoxicación con setas se deben a las amanitinas o amatoxinas producidas por diferentes especies de *Amanita*: *Amanita phalloides* (Fig. 6.10), prototipo de seta hepatotóxica, *Amanita virosa*, *Amanita alba*, *Amanita proxima*, *Amanita gemmata* y algunas especies de los géneros *Galerina* y *Lepiota* (Fig. 6.11). Otras setas comestibles, p. ej., el champiñón de cultivo o el rebozuelo, también contienen amatoxinas a una concentración 10.000-25.000 veces inferior a las especies de *Amanita* tóxicas.

Toxinas

Las amanitinas son octapéptidos con configuración bicíclica, de las cuales la α -amanitina y la β -amanitina se hallan en mayor proporción y responden de la toxicidad. Las restantes (proamanulina, amanulina, ácido amanulínico, δ -amanitina, ϵ -amanitina y amanina) son prácticamente atóxicas. Se concentran sobre todo en las láminas y mínimamente en la base del pie, habiéndose observado que la cantidad aumenta con la edad de la seta. La concentración de amatoxinas en *Amanita phalloides* oscila entre 5-10 mg/g de la seta seca, que corresponderían a 20-45 mg/100 g del espécimen fresco. La dosis letal en humanos es de 0,1 mg/kg, lo que equivale a un ejemplar de 30 g.

Las toxinas se detectan mediante el test de Meixner, basado en la reacción de catalización ácida de la amatoxina con lignina. Es una prueba muy sensible, aunque si resulta negativa no excluye la intoxicación. El radioinmunoensayo y la cromatografía en capa fina dan resultados positivos hasta el cuarto día en orina.

En el género *Amanita* y no en *Galerina*, se han aislado unos heptapéptidos (falotoxinas) en baja proporción; son hepatotóxicos, pero no parece que contribuyan a la patogenia de la intoxicación. De hecho, apenas se absorben por vía oral, aunque podrían ser responsables del cuadro gastroenterítico inicial. Las virotoxinas y la falolisina (proteína hemolítica termolábil y sensible a los enzimas digestivos) juegan un escaso o nulo papel en la intoxicación humana.

Figura 6.10. *Amanita phalloides*. Sombrero verdoso que puede volverse blanco. Láminas libres y blancas. Pie flocculoso con anillo. (Cortesía del Dr. M. García Rollán).

Toxicocinética de las amatoxinas

Las amatoxinas se absorben a nivel intestinal y alcanzan el hígado y la circulación general por vía portal. Se eliminan por bilis, reabsorbiéndose nuevamente a nivel intestinal, con lo que se establece una circulación enterohepática. La absorción a nivel hepático es directamente proporcional a la concentración en el medio; se ha demostrado que la toxina se localiza en las áreas periportales y junto a las ramas venosas portales.

Las amatoxinas circulan en sangre de forma libre, sin unirse a proteínas. Se eliminan por vía renal rápidamente, en un 80-90% desde las primeras horas de la ingesta, pudiéndose encontrar en orina incluso antes del inicio de la sintomatología. Los niveles van disminuyendo progresivamente y son detectables hasta las 72-96 horas. Se excretan por leche materna y atraviesan la barrera placentaria con el subsiguiente desarrollo de hepatitis tóxica en el feto.

Figura 6.11. *Lepiota ignivolata*. Sombrero blanco convexo con una umbilicación marrón. Olor desagradable. (Cortesía del Dr. R. Phillips, Londres).

Mecanismo de acción de las amatoxinas

Las amatoxinas, a concentraciones muy bajas —aproximadamente de 10 ng/ml—, compiten con la enzima ARN polimerasa II, uniéndose a su subunidad SB3. De esta forma, se bloquea el ARN mensajero con la subsiguiente inhibición de la transcripción del ADN a ARN y cese de la síntesis protéica.

Por este mecanismo de acción se explica el que todas las células nucleadas del organismo sean sensibles a las amanitinas. Ahora bien, la toxicidad se manifiesta especialmente sobre determinados tipos celulares, como el hepatocito (se acumulan sobre todo en su núcleo), el enterocito y las células epiteliales de los túbulos proximales renales, por la posibilidad de penetración de las toxinas en su interior y en su ritmo metabólico. Además, si aparecen alteraciones hidroelectrolíticas, como hipovolemia y deshidratación, es frecuente que se desarrolle un síndrome de insuficiencia hepatorenal por mecanismo indirecto. Las células endoteliales y los macrófagos apenas se afectan.

Clinica

El síndrome faloidiano va a transcurrir en cuatro periodos:

1. *Periodo de latencia.* Suele oscilar entre 8-15 h, pero clásicamente se acepta que es superior a las 6 h. Los intervalos más largos corresponden a los casos más leves. Esta fase se debe a la existencia de reservas protéicas en las células, que suplen el bloqueo enzimático de la amatoxina durante un tiempo.

2. *Fase coleriforme.* En este periodo el intoxicado acude al servicio de urgencias. Dura unas 48 horas (promedio 1-5 días) y se caracteriza por un cuadro de gastroenteritis grave con diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal; deshidratación, acidosis metabólica, oliguria e hipoglucemia. Si no se procede a una rápida rehidratación puede desencadenarse insuficiencia renal prerrenal por la hipovolemia. Las pruebas de funcionamiento hepático son normales.

3. Aproximadamente a las 48 h de la ingestión y en parte por el tratamiento sintomático y la reposición de líquidos, se produce una *mejoría transitoria*.

4. *Fase de agresión visceral.* Al cuarto día, tras un periodo preictérico con aumento de las transaminasas, el paciente empeora y aparece una hepatitis tóxica con afectación del estado general, subictericia, hepatomegalia blanda y dolorosa y, en ocasiones, coagulopatía de consumo. Tardíamente puede presentarse insuficiencia renal por tubulopatía tóxica. En la analítica se aprecian datos de afectación hepática: hiperbilirrubinemia, elevación de las transaminasas, acidosis, hipoglucemia, hiponatremia, hipokaliemia y alargamiento del tiempo de Quick. A veces: aumento de insulina, péptido C y calcitonina, con hipocalcemia y disminución de la tiroxina.

El restablecimiento de la función hepática (días 5 o 6) se indica por la recuperación de la actividad protrombínica. En las formas más graves se presenta encefalopatía hepática que puede llegar al coma, ascitis, fracaso renal, síndrome de distrés respiratorio y muerte entre el día 6 y 9 después de la ingesta. En algunos casos pueden encontrarse signos meníngeos, anisocoria y miosis, precediendo a las convulsiones y al coma.

Tratamiento

1. Establecer una *rehidratación* para mantener el equilibrio hidroelectrolítico. Se deben reponer líquidos por vía endovenosa con soluciones salinas y glucosadas, a la vez que se monitorizan los electrolitos, corrigiendo la hipokaliemia y la acidosis metabólica. Control de constantes vitales (ritmo cardíaco y respiratorio), presión venosa y diuresis.

2. *Desintoxicación* del organismo, evitando la absorción de las toxinas e incrementando la eliminación de las ya absorbidas.

Con objeto de evitar la absorción de las amanitinas, debe colocarse una sonda nasogástrica o nasoduodenal con aspiración continua y administración periódica de carbón activado (50 g/4-6 h) y un purgante salino (sulfato sódico). Es útil la descontaminación hasta 4 h postingesta. Las diarreas que se presentan no deben ser abolidas.

Para incrementar la eliminación, y a la vez evitar el daño renal, debe forzarse una diuresis neutra (3-4 ml/kg/h de orina durante el primer día) que se mantendrá hasta el cuarto día.

En los casos graves se han de asociar métodos de depuración extrarrenal como la hemoperfusión con carbón activado. Esta técnica sólo es eficaz en las primeras 24-48 h de la intoxicación ya que las toxinas permanecen poco tiempo en el suero. Está especialmente indicada en pacientes que no toleran grandes sobrecargas hídricas y que han ingerido dosis letales.

3. *Tratamiento sintomático.* En caso de insuficiencia hepática se requiere esterilización intestinal (neomicina 1 g/6 h oral) y una dieta pobre en proteínas. Las alteraciones de la coagulación, hipoprotrombinemia e hipofibrinogenemia, se corregirán con vitamina K (50-100 mg/día por vía endovenosa) y plasma fresco. Asimismo, se aplicará el tratamiento de la afectación renal o respiratoria correspondiente.

La principal indicación para el trasplante hepático ortotópico es el descenso de la actividad de protrombina (niveles inferiores al 10 %) sólo en parte corregible. Otras posibles indicaciones serían: acidosis metabólica, hipoglucemia, hipofibrinogenemia, aumento del amonio sérico, seguido de una elevación marcada de las transaminasas, encefalopatía hepática, ictericia importante, hemorragia gastrointestinal e insuficiencia renal inicial. A diferencia de otras enfermedades hepáticas, como la hepatitis viral fulminante, los niveles de bilirrubina o azoemia no han constituido indicaciones válidas para el trasplante para la mayoría de autores. Por los estudios cinéticos, el hígado trasplantado no tendría riesgo de toxicidad por las amanitinas una vez transcurridos cuatro días de la ingesta. La supervivencia es alta, siendo el principal problema el rechazo del órgano.

4. *Tratamientos en experimentación.* Aunque su eficacia no ha sido corroborada completamente, existen una serie de fármacos que se han empleado con distinto éxito en la intoxicación ciclopeptídica.

Para impedir la entrada de amanitinas al hepatocito se puede emplear penicilina G sódica, 300.000-1.000.000 U/kg/día, por vía endovenosa, en administraciones fraccionadas cada 6 h. Aparentemente, también incrementa la excreción renal de las toxinas al desplazarlas en su unión a proteínas plasmáticas.

La silibinina (silibina, silimarina o veratrina) interrumpe la circulación enterohepática e inhibe el sistema de transporte de las toxinas en la membrana

del hepatocito. Se presenta en ampollas de 5 ml con 75 mg de principio activo (Legalón Sil[®], suministrado por el departamento de Medicamentos Extranjeros del Ministerio de Sanidad y Consumo). Se administra disuelto en 250 ml de suero glucosado en perfusión de 2 h, 20-50 mg/kg/día en cuatro administraciones o 750 mg/6 h, vía endovenosa. Se puede administrar por vía oral —1,4-4,2 g/día— durante 4 días, pero no es útil si el paciente tiene vómitos o está recibiendo, como es preceptivo, carbón activado. Puede ocasionar hipertermia.

El ácido tióctico (Thioctacid[®], ampollas de 40 mg o cápsulas de 50 mg) parece útil una vez finalizada la depuración extrarrenal, aunque no se ha demostrado su eficacia. Se administra por vía endovenosa, disuelto en suero glucosado, a dosis de 50-150 mg/6 h durante 5 días o más. Si aumentaran las transaminasas o apareciese encefalopatía se aumentará la dosis a 300-500 mg/día.

En pacientes muy graves se ha visto que la mejoría con el empleo de pautas de inhibición competitiva, especialmente si van asociadas a métodos de eliminación extrarrenal, es superior al uso aislado de la plasmaféresis.

El kutkin es una mezcla de glucósidos y de kulkósido extraídos de las raíces de la planta india *Picrorhiza kurroa* y que presentan propiedades hepatoprotectoras. Se ha utilizado en las intoxicaciones por tetracloruro de carbono y galactosamina. Su eficacia fue similar a la silibina en ratones que ingirieron *Amanita phalloides*.

La aucubina se extrae de las hojas de *Aucuba japonica*; es un glucósido iridoide eficaz a nivel experimental.

La cimetidina, inhibidor de la citocromo P₄₅₀, podría ser una alternativa, aunque faltan pruebas concluyentes en seres humanos.

La N-acetilcisteína administrada de forma única no fue eficaz como protectora hepática en ratones.

Recientes estudios apuntan a un futuro uso de la inumoterapia con anticuerpos anti-tamanitina.

Pronóstico

La mortalidad por síndrome ciclopeptídico es alta (5-20 %) en la actualidad. Los casos más benignos, sin afectación hepática, evolucionan sin secuelas; el 5% de los casos graves que sobreviven desarrollan hepatitis crónica activa mediada por inmunocomplejos, cirrosis biliar o polineuropatía mixta.

Los datos que ofrecen una orientación pronóstica al ingreso son:

- Especie de las setas ingeridas (el género más tóxico es *Lepiota* y el menos *Galerina*) y cantidad de las mismas en relación al peso corporal.
- Edad. En los niños es más grave.

- Periodo de incubación. Es más largo, superior a las 15 horas, en los casos más leves, aunque no todos los autores coinciden en la trascendencia de este parámetro.
- Presencia de ictericia, hipoglucemia y coma.
- Insuficiencia renal inicial. Empeora el pronóstico.
- Disminución de la actividad protrombínica. La precocidad y la celeridad de este descenso es el parámetro más valioso. Los niveles de aminotransferasas no parecen ser un indicador pronóstico útil.
- Concentración urinaria de amanitinas al ingreso. Valores entre 120-700 ng/ml el primer día se asocian a intoxicaciones graves.
- Otros datos: hemorragia gastrointestinal, factor V , 10%, acidosis láctica, hipoglucemia, bilirrubinemia . 25 mg/dl.

En caso de presentarse signos de fracaso hepatocelular severo, el parámetro más útil para predecir la necesidad del trasplante hepático es la determinación de la tasa de antitrombina III: su descenso acusado y precoz se aprecia en las formas más graves, siendo su significado similar al descenso de la tasa de Quick.

Merece la pena recordar que, ante el diagnóstico de sospecha de una intoxicación por amanitinas (presentación de un cuadro gastrointestinal a las 6-24 horas de la ingesta), es prioritario y obligado el ingreso para tratamiento inmediato con rehidratación, diuresis forzada y aspiración digestiva, además de valorar a las otras personas que ingirieron las setas, aunque, aún, no tengan síntomas.

PREVENCIÓN DE LAS INTOXICACIONES POR SETAS

Algunas de las recomendaciones generales que se suelen dar para prevenir las intoxicaciones por setas son:

1. Conocer bien las setas venenosas sin fiarse únicamente de la práctica, porque algunas pueden parecerse a las comestibles y sólo diferenciarse en las esporas. A pesar de ser útiles los cursillos y manuales de divulgación, la micología es muy amplia y compleja, por lo que es importante aprender a diferenciar al menos las más venenosas: *Amanita phalloides*, *Amanita verna*, *Amanita virosa*, *Galerina marginata*, *Lepiota*, *Cortinarius*, *Gyromitra esculenta*, *Paxillus involutus* y *Entoloma lividum*.
2. No coger setas alteradas por la edad, parásitos, heladas o lluvias, como tampoco las que crecen en vertederos, cercanías de fábricas o lugares con tráfico.

3. Evitar consumir *Agaricus* (champiñones silvestres) y los tubos himeniales desarrollados de las setas.
4. No dejar especímenes tóxicos cerca de los comestibles.
5. No permitir que los niños manipulen las setas.
6. Revisar todos los ejemplares y tirar los trozos sueltos difíciles de identificar.
7. No comer especies mezcladas, ni setas crudas o poco cocinadas.
8. No ingerir más de 250 g de setas a la semana. Dejar algún ejemplar en el frigorífico por si fuera necesario estudiarlo.
9. No comer setas no identificadas perfectamente.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN LA INTOXICACIÓN POR SETAS

Ante un cuadro gastrointestinal agudo o neurológico e ingesta reciente de setas, los primeros pasos a llevar a cabo son:

1. Tratamiento de soporte.
2. Vigilar el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
3. Hidratación parenteral si hay hipovolemia moderada o severa.
4. No administrar espasmolíticos para los síntomas gastrointestinales.
5. Tratamiento del cuadro neurológico.
6. Obtener las setas para su identificación.
7. No dar el alta para seguimiento domiciliario hasta que no se haya excluido la posibilidad de intoxicación potencialmente letal.

De acuerdo con el *periodo de incubación*:

a) *Corto* (minutos-2 horas).

1. Emesis/lavado gástrico 1 carbón activado 1 purgante salino (si el paciente no presenta diarreas).
2. Atropina si hay síntomas colinérgicos pronunciados.
3. Sedación si presenta alucinaciones.
4. Tratamiento de la hipotensión.
5. Identificación de la seta.
6. Tratamiento de apoyo.

Recuperación en 2-24 h.

b) *Largo* (. 2-3 h).

1. Aspiración gastroduodenal intermitente, carbón activado (por sonda, cada 4 horas cuando la ingesta fue en las 24 horas previas) y pur-

- gante salino con la primera toma del carbón activado si no tiene diarrea.
2. Hidratación con solución salina y glucosada.
 3. Estudio frecuente de la función hepatorenal, equilibrio ácido-base, electrolitos, glucosa y factores de coagulación (fibrinógeno, protrombina).
 4. Obtener ácido tióctico.
 5. Dar penicilina G sódica (250 mg/kg/día, por vía endovenosa continua), complejo de vitamina B y vitamina K (40 mg/día, intramuscular); piridoxina (25 mg/kg, endovenosa) para los síntomas neurológicos.
 6. Considerar la administración de esteroides (dexametasona: 20-40 mg/día, endovenoso).
 7. Identificación de la seta:
 - a) Seta productora de *amatoxinas*:
 - Ácido tióctico (75 mg/6 h, endovenoso).
 - Dejar de administrar piridoxina.
 - Considerar la posibilidad de exanguinotransfusión o hemoperfusión con carbón activado.
 - Hemodiálisis para la insuficiencia renal.
 - Tratamiento de soporte en UCI hasta que se normalice la función hepatorenal. Corregir las alteraciones de la coagulación y de la glucemia.
 - b) Seta productora de *giromitrinas*:
 - Seguir con piridoxina, hasta 15-20 g/día en casos graves.
 - Dejar de administrar penicilina y esteroides.
 - Tratamiento de apoyo hasta la recuperación.

BIBLIOGRAFÍA

- Barbato MP. Poisoning from accidental ingestion of mushrooms. *Med J Aust* 1993; 158: 842-847.
- Benjamin DR. Mushroom poisoning in infants and children: the *Amanita pantherina/muscaria* group. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30:13-22.
- Blackman J. Clinical approach to toxic mushroom ingestion. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7:31-37.
- Bouget J, Bousser J, Pats B *et al.* Acute renal failure following collective intoxication by *Cortinarius orellanus*. *Intensive Care Med* 1990; 16:506-510.
- Cappell MS, Hassan T. Gastrointestinal and hepatic effects of *Amanita phalloides* ingestion. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15:225-228.

- Castiella A, Arenas JI. Utility of silymarin in the cyclopeptide syndrome. *J Hepatol* 1994; 21:1148-1151.
- Castiella A, López Domínguez L, Txoperena G *et al.* Indication for liver transplantation in *Amanita phalloides* poisoning. *Presse Med* 1993; 22:177.
- Ghang IM, Yamaura Y. Aucubin; a new antidote for poisonous *Amanita* mushrooms. *Phytother Res* 1993; 7:53-56.
- Chen N, Bowles MR, Pond SM. Polyclonal amanitin-specific antibodies: production and cytoprotective properties in vitro. *Biochem Pharmacol* 1993; 46:327-329.
- Christen Y, Minazio P, De Moerloose P. Monitoring of haemostatic parameters in five cases of *Amanita phalloides* poisoning. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4:627-630.
- Delpech N, Rapior S, Cozette AP *et al.* Outcome of acute renal failure caused by voluntary ingestion of *Cortinarius orellanus*. *Presse Med* 1990; 19:122-124.
- Delpech N, Rapior S, Donnadieu P *et al.* Voluntary poisoning by *Cortinarius orellanus*: usefulness of an original treatment after determination of orellanine in the biological fluids and tissues. *Nephrologie* 1991; 12: 63-66.
- Ducros J, Labastie J, Saingra SA. Supplementary case of *Amanita proxima* poisoning as the origin of acute renal insufficiency. *Nephrologie* 1995; 16: 341.
- Ellenhorn MJ. *Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning*. Ed Elsevier, New York, 1997.
- Evodokimova GA, Mozgova NP. Accumulation of copper and nickel by soil fungi. *Microbiology* 1991; 60:550-554.
- Feinfeld DA, Mofenson HC, Caraccio T *et al.* Poisoning by amatoxin-containing mushrooms in suburban New York-report of four cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:715-721.
- Floersheim GL, Bieri A, Koeking R *et al.* Protection against *Amanita phalloides* by the iridoid glycoside mixture of *Picrorhiza kurroa* (kutkin). *Agents Actions* 1990; 29:386-387.
- García Rollán M. *Setas venenosas. Intoxicaciones y prevención*. Madrid, Ed Ministerio de Sanidad y Consumo, 1990.
- Granda MJ, Clavera I, García CR *et al.* *Amanita virosa* poisoning. *An Med Interna* 1994; 11:309-310.
- Ginestal Gómez RJ. *Libro de texto de Cuidados Intensivos*. Madrid, Ed Libro del Año SL, 1991.
- Gossel TA, Bricker JD. *Principles of clinical toxicology*. 3rd Ed New York, Raven Press, 1994.
- Haddad LM, Winchester JF. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1990.
- Hanrahan JP, Gordon MA. Mushroom poisoning. *JAMA* 1984; 251:1057-1061.
- Holmdahl J, Blohme I. Renal transplantation after *Cortinarius speciosissimus* poisoning. EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, May 24-27, 1992.
- Hubenova A, Stankova E. Some recent problems in *Amanita phalloides* poisoning. EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, May 24-27, 1992.
- Jaeger A, Jehl F, Fleisch F *et al.* Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31:63-80.

- Kelker MJ, Alexander NM. Endocrine hormone abnormalities in *Amanita* poisoning. *Clin Toxicol* 1987; 25:21-37.
- Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicol* 1993; 31:1513-1540.
- Kysilka R, Wurst M. A novel extraction procedure determination in mushroom samples. *Planta Medica* 1990; 6:327-328.
- Ladrón De Guevara J, Moya V. *Toxicología médica, clínica y laboral*. Madrid, McGraw-Hill, Interamericana de España, 1995.
- Lallana T, Martínez R, Cabrera R, Sancho M. Los antídotos y otros productos antitóxicos. Madrid, Ed. Cabrera J, ELA, 1994.
- Lambert H, Larcan A. Intoxications par les champignons. *Enc Med Chir* 1989; 3:6077.
- Lampe KF, Ammirati J. Human poisoning by mushroom in the genus *Cortinarius*. *Mc IL Vaínea* 1990; 9:12-25.
- Lang WF, Li DD, Zhou JH *et al*. Relation of IL-2, IL-3 and IL-4 with allergic asthma induced by spores of mushroom (*Pleurotus sapidus*). *Biomed Environ Sci* 1993; 6:281-285.
- Leoni G, Ferreri B. Guía del buscador de setas. Ed. Vecchi, 1993.
- Leray H, Canaud B, Andary C *et al*. *Amanita proxima* poisoning: a new cause of acute renal insufficiency. *Nephrologie* 1994; 15:197-199.
- Meunier B, Messner M, Bardaxoglou E *et al*. Liver transplantation for severe *Lepiota helveola* poisoning. *Liver* 1994; 14:158-160.
- Meunier BC, Camus CM, Houssin DP *et al*. Liver transplantation after severe poisoning due to amatoxin-containing *Lepiota*. Report of three cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995; 33:165-171.
- Michelot D, Tebbett I. Poisoning by members of the genus *Cortinarius* 2 a review. *Mycol Res* 1990; 94: 289-298.
- Michelot D, Toth B. Poisoning by *Gyromitra sculenta*. A review. *J Appl Toxicol* 1991; 11:235-243.
- Michelot D. Poisoning by *Coprinus atramentarius*. *Nat Toxins* 1992; 1:73-80.
- Nagy I, Pogatsa Murray G, Zalanyi S Jr *et al*. *Amanita* poisoning during the second trimester of pregnancy. A case report and review of the literatura. *Clin Investig* 1994; 72:794-798.
- Oteo JA, Grandival R, Olarte A. Reacción disulfiram-like por ingesta de hongos. *Rev Clin Esp* 1989; 184:394-395.
- Pacioni G. Guía de hongos. Toledo, Ed. Grijalbo, 1982.
- Piering WF, Bratanow N. Role of the clinical laboratory in guiding treatment of *Amanita virosa* mushroom poisoning: report of two cases. *Clin Chem* 1990; 36:571-574.
- Pinson CW, Daya MR, Benner KG *et al*. Liver transplantation for severe *Amanita phalloides* mushroom poisoning. *Am J Surg* 1990; 159:493-499.
- Piqueras J, Durán-Suarez J, Massuet L *et al*. Mushroom poisoning; therapeutic apheresis or forced diuresis. *Transfusion* 1987; 27:116-117.
- Piqueras J. Setas. En: *Toxicología Clínica*. Marruecos Sanz J, Nogué Xarau S, Nolla Sala J (eds). Barcelona, Springer Verlag Ibérica, 1993.

- Ponikvar R, Drinovec J, Kandus A *et al.* Plasma exchange in management of severe acute poisoning with *Amanita phalloides*. *Prog Clin Biol Res* 1990; 337:327-329.
- Ramírez P, Parrilla P, Sánchez Bueno F *et al.* Fulminant hepatic failure after *Lepiota* mushroom poisoning. *J Hepatol* 1993; 19:51-54.
- Scheurlen C, Spannbrucker N, Spengler U *et al.* *Amanita phalloides* intoxications in a family of russian immigrants. Case reports and review of the literature with a focus on orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol* 1994; 32: 399-404.
- Schwartz RH, Smith BM. Hallucinogenic mushrooms. *Clin Ped* 1988; 27:70-73.
- Vanden Hoek TL, Erickson T, Hryhorczuk D *et al.* Jack ó Lantern mushroom poisoning. *Ann Emerg Med* 1991; 20:551-561.
- Wright N, Malloch D, Jalali S. *Amanita* poisoning: 2 case reports and discussion of management. EAPCCT, XV Congress, Istanbul, Turkey, May 24-27, 1992.