

Síndrome Hepatotóxico.

Intoxicación por amatoxinas

Ciclopeptidos



Amanita phalloides



Lepiota brunneoincarnata



Galerina marginata

Resumen:

Esta intoxicación por setas se atribuye a especies que contienen amatoxina, pertenecientes a tres géneros: *Amanita*, *Galerina* y *Lepiota*. Las amatoxinas o amanitinas son octapéptidos bicíclicos, termoestables. Penetran en el interior de la célula hepática, inhiben a la RNA-Polimerasa, bloquean la síntesis proteica y producen necrosis celular. Tras un periodo de latencia de 6 a 12 horas, aparece una gastroenterocolitis. Entre el segundo y cuarto día, se produce la aparición de una insuficiencia hepática aguda, con fracaso multiorgánico, que conduce a la muerte en el 10% de los pacientes. La dosis letal de amanitina es de 0,1 mg/kg. A pesar de las recomendaciones de diversos tratamientos, ninguno ha sido analizado en ensayos bien diseñados. Para interrumpir la circulación enterohepática, se coloca una sonda nasoduodenal y se administra carbón activado. En las primeras 48 horas se fuerza la diuresis mediante la administración de líquidos y diuréticos. La administración de penicilina y silibinina, bloquea la entrada de toxinas en el hepatocito. La N-acetilcisteína realiza una función de protección hepática. Puede ser necesario el trasplante hepático. En esta revisión, se describen las causas y las manifestaciones clínicas de la insuficiencia hepática aguda y se discuten los enfoques terapéuticos actuales.

Palabras clave: hepatotoxicidad, *Amanita phalloides*, amatoxinas.

Abstract:

This mushroom intoxication is ascribed to amatoxin-containing species belonging to three genera: *Amanita*, *Galerina*, and *Lepiota*. The amanitinas are octapeptides bicyclic, heat-resistant. Penetrate inside the liver cells, inhibit RNA polymerase, block protein synthesis and cause cell necrosis and fulminant hepatic failure. An asymptomatic latency of > 6 h usually precedes gastroenteritis. Hepatic failure develops within several days, with multiorgan failure and death occurring in up to 10% of the cases. The lethal dose of amanitin is 0.1 mg / kg. Despite recommendations for various therapies, none have been examined in well-designed trials. Enterohepatic recirculation of amatoxin might be reduced by the use of a dose of activated charcoal. In the first 48 hours the diuresis should be forced by administration of fluids and diuretics. Penicillin and silibinin, blocks the entry of toxins in the hepatocyte. N-acetylcysteine executes a

function of liver protection. Liver transplantation may ultimately be required. In this review, we outline the causes and clinical manifestations of acute liver failure and discuss current approaches to patient care.

Keywords: hepatotoxicity, *Amanita phalloides*, amatoxins.

Introducción

En España el envenenamiento por setas no es una causa frecuente de insuficiencia hepática aguda grave (representa el 4% de las mismas), aunque sí lo es en otros países europeos y su incidencia está aumentando en Estados Unidos. Entre 1986 y 1988, hubo en Barcelona 46 intoxicaciones por amatoxinas con una mortalidad del 10%. (SANZ et al., 1989). De las más de 5.000 especies de setas conocidas, únicamente unas 50 son tóxicas para el ser humano, especialmente las del género *Amanita*, *Galerina* y *Lepiota* (tabla 1) (ENJALBERT et al., 2002).

Género	<i>Amanita</i>	<i>Galerina</i>	<i>Lepiota</i>
Especie	<i>phalloides</i>	<i>autumnales</i>	<i>brunneoincarnata</i>
	<i>virosa</i>	<i>badipes</i>	<i>brunneolilacea</i>
	<i>verna</i>	<i>beinrothii</i>	<i>castanea</i>
	<i>bisporigera</i>	<i>fasciculata</i>	<i>citrophylla</i>
	<i>suballicia</i>	<i>helvoliceps</i>	<i>clypeolaria</i>
	<i>tenuifolia</i>	<i>marginata</i>	<i>clypeolarioides</i>
	<i>brunescens</i>	<i>sulciceps</i>	<i>felina</i>
	<i>ocreata</i>	<i>unicolor</i>	<i>fulvella</i>
	<i>decepiens</i>	<i>venenata</i>	<i>fuscovinacea</i>
	<i>hygroscopica</i>		<i>griseovirens</i>
	<i>magnivelaris</i>		<i>heimii</i>
			<i>helveoloides</i>
			<i>helveolla</i>
			<i>josserandii</i>
			<i>kuehneri</i>
			<i>langei</i>
			<i>Lilacea</i>
			<i>locanensis</i>
			<i>ochraceofulva</i>
			<i>pseudohelveola</i>
			<i>pseudolilacea</i>
			<i>rufescens</i>
			<i>subincarnata</i>
			<i>xanthophylla</i>

Tabla 1

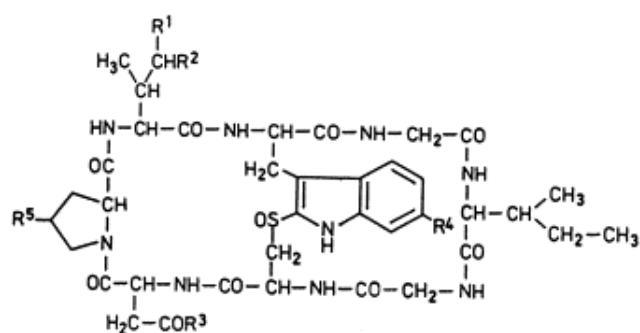
Toxicidad

Los ciclopéptidos son las toxinas más famosas procedentes de las setas. La amanita phalloides es la seta más conocida y más tóxica de esta categoría. Constan principalmente de dos péptidos hepatotóxicos. Las amatoxinas y las falotoxinas.

Las falotoxinas (heptapeptidos cíclicos), aunque causan una polimerización irreversible de las actinas G y F y a causa de ello una disrupción de la membrana celular, probablemente no ejercen ningún papel en la intoxicación hepática, porque no se absorben a través del tracto gastrointestinal. (JAEGER et al., 1993; KÖPPEL, 1993). De todas formas, algunos autores creen que podría ser responsable del cuadro gastroenterocolítico que se inicia a las 6-12 horas de la ingesta. (BROUSSARD et al., 2001; CATALINA et al., 2003)

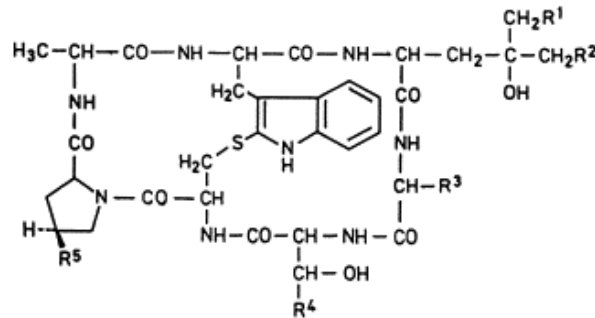
Las amanitinas son octapéptidos bicíclicos de ocho aminoácidos, termoestables, de fácil absorción intestinal, que por el sistema portal alcanzan el hígado. Se han identificado nueve amatoxinas, pero la alfa amanitina parece ser la más activa. Su peso molecular es de 900 Da. No se conoce enzima alguna que la pueda degradar y resiste temperaturas superiores a 100 °C. Penetran en el interior de la célula hepática por medio de un sistema inespecífico de transporte (POND et al., 1986) y una vez en el núcleo se unen, molécula a molécula, a la RNA-Polimerasa tipo II (a la que inhiben), interrumpen la síntesis de ARN mensajero y bloquean la síntesis proteica. La persistencia de esta situación conduce a la necrosis celular que se manifiesta clínicamente como insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) (WIELAND, 1983; POND et al., 1986). Puede inducir también necrosis tubular aguda, y en estudios necrópsicos (animales y humanos) se ha encontrado daño en el páncreas, en la glándula suprarrenal y en los testículos. (MANOQUERRA, 1982).

Estructura química de las amatoxinas (VETTER, 1998)



Compounds	S u b s t i t u e n t s					LD ₅₀ (mg/kg)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
α -Amanitin	CH ₂ OH	OH	NH ₂	OH	OH	0,3
β -Amanitin	CH ₂ OH	OH	OH	OH	OH	0,5
γ -Amanitin	CH ₃	OH	NH ₂	OH	OH	0,2
ε -Amanitin	CH ₃	OH	OH	OH	OH	0,3
Amanin	CH ₂ OH	OH	OH	H	OH	0,5
Amanin amide	CH ₂ OH	OH	NH ₂	H	OH	0,3
Amanullin	CH ₃	H	NH ₂	OH	OH	20
Amanullinic acid	CH ₃	H	OH	OH	OH	20
Proamanullin	CH ₃	H	NH ₂	OH	H	20

Fig. 2. Estructura química de las phalotoxinas (VETTER 1998)



Compounds	S u b s t i t u e n t s					LD ₅₀ (mg/kg)
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	
Phalloidin	OH	H	CH ₃	CH ₃	OH	2,0
Phalloin	H	H	CH ₃	CH ₃	OH	1,5
Prophallin	H	H	CH ₃	CH ₃	H	100
Phallisin	OH	OH	CH ₃	CH ₃	OH	2,5
Phallacin	H	H	CH(CH ₃) ₂	COOH	OH	1,5
Phallacidin	OH	H	CH(CH ₃) ₂	COOH	OH	1,5
Phallisacin	OH	OH	CH(CH ₃) ₂	COOH	OH	4,5

La concentración y distribución de las toxinas en algunas especies es variable, siendo las setas más jóvenes las que tienen menor concentración (VETTER, 1998). El sombrero, el anillo y las láminas son las partes de la seta que tienen mayores concentraciones de amatoxinas. La composición química del suelo y el grado de maduración de la seta también influye en la concentración de amatoxinas. (ENJALBERT et al., 1993; ENJALBERT et al., 1999)

Debido a su rápida absorción y distribución por el organismo, a los 90 minutos mediante radioinmunoensayo, la amatoxina puede ser detectada en el jugo gástrico y en la orina. (HOMANN et al., 1986). Busi (1977) estudio en el perro, mediante radioinmunoensayo, el comportamiento de la amanitina en el plasma, tras su

administración oral. La concentración pico en el plasma se alcanzó entre 1 y 8 horas post ingesta. Y después de 20 horas ya no era detectable. También detectó amatoxinas en el suero en 9 de 16 pacientes, en las primeras 24 horas tras ingestión, pero solo en tres pacientes después de 36 horas. En la mayoría de los pacientes, la amanitina solo pudo ser detectada en el plasma en las primeras 36 horas post-ingestión. (FIUME et al., 1977; FAULSTICH et al., 1985). En su estudio con pacientes intoxicados, Jaeger encontró resultados similares. Las amatoxinas desaparecen rápidamente del plasma. A las 48 horas ningún paciente tenía concentraciones detectables. (JAEGER et al., 1993; PIQUERAS, 1989). Jaeger (1993) también encontró que la excreción máxima por orina se producía durante las primeras 72 horas después de la ingesta. Al menos, el 60% de la toxina ingerida se elimina por la bilis, y retorna al hígado por la circulación enterohepática durante unas 24 a 48 horas (CATALINA et al., 2003). En las heces las amanitinas se eliminan en un periodo entre 24 y 96 horas (JAEGER et al., 1993). No se ha observado correlación entre la concentración de amatoxina y los síntomas y la evolución clínica.

La orina es la muestra de elección para la determinación de amatoxinas. El factor más crítico que puede invalidar la utilidad de este análisis es el tiempo. Después de 36 h, la sensibilidad es poco fiable. (PARANT et al., 2006)

La dosis letal de amanitina es de 0,1 mg/kg y, por tanto, se puede producir una intoxicación muy grave únicamente con 5-7 mg de amanitina (cantidad que puede estar presente en 50 gramos de la seta *Amanita Phalloides*).

Las toxinas no cruzan la barrera placentaria. Han sido descritos dos casos de mujeres embarazadas intoxicadas por *Amanita faloides*. En ambos casos, después de recuperarse de la intoxicación las pacientes dieron a luz a un bebe sano (NAGY, et al. 1994; BOYER, et al. 2001)

Clínica

El síndrome tóxico ciclopeptideo tiene cuatro estadios (KYAN et al., 2005).

El primero o periodo de latencia, tiene una duración de 6 a 24 horas postingesta, durante las cuales el paciente permanece asintomático: Debe tenerse presente las

siguientes consideraciones: La ingesta simultánea de setas tóxicas de otros tipos, puede enmascarar, por la aparición de un síndrome gastrointestinal precoz, la coexistencia de la ingesta de setas hepatotóxicas. La ingesta de las mismas setas hepatotóxicas con la comida y cena, que darán lugar a un síndrome digestivo durante la noche que puede ser interpretado como precoz y originado por las setas consumidas con la cena, cuando en realidad es tardío y debido a las setas consumidas con la comida del mediodía.

El segundo es anunciado por el inicio agudo de un cuadro gastrointestinal. Los primeros síntomas aparecen antes de las 24 horas postingesta y son similares al de una gastroenteritis aguda infecciosa: dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas profusas (en ocasiones sanguinolentas). En esta etapa la bioquímica hepática es normal y no hay trastornos de la coagulación. Esta gastroenteritis puede ser tan grave, que puede dar lugar a alteraciones electrolíticas, del equilibrio ácido base, hipoglucemia, deshidratación e hipotensión. Si no se establece una relación con la ingesta micológica, pueden ser diagnosticados de forma errónea de gastroenteritis y ser dados de alta. Este periodo dura de 12 a 24 horas y es seguido por un tercero, una fase de convalecencia, que dura también de 12 a 24 horas.

Este tercer periodo se acompaña de una mejoría clínica significativa, que puede dar lugar a una falsa seguridad. A pesar de esta mejoría, en este periodo se inicia una alteración de los parámetros de función hepática y renal. Los enzimas hepáticos GOT, GPT, y la bilirrubina inician su ascenso.

El cuarto y último estadio se inicia a partir del 2º, 4º día postingesta y dura de 4 a 7 días. Las transaminasas se elevan de forma dramática con deterioro progresivo de la función hepática y renal. Existe un empeoramiento del estado general, subictericia y signos de insuficiencia hepática y renal. La enfermedad puede progresar a partir de este momento (hepatitis tóxica aguda) con hiperbilirrubinemia, episodios de hipoglucemia, acidosis, coagulopatía y encefalopatía, a lo que se añade fracaso renal (relacionado con el hepático o por toxicidad directa). 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 (POND et al., 1986). Este cuadro puede conducir a la muerte entre 6 y 16 días postingesta. La tasa de mortalidad en adultos oscila del 9 al 20%. Entre 1986 y 1988, hubo en Barcelona 46 intoxicaciones por amatoxinas con una

mortalidad del 10%. (SANZ et al., 1989). Existe alguna serie con una tasa de mortalidad muy inferior, del 1,8%. Sin embargo, se trata de un estudio retrospectivo de 111 pacientes. ¿Era el diagnóstico correcto? En algunos casos el diagnóstico solo fue clínico. La toxina solo fue detectada en orina en 66 pacientes. (GIANNINI et al (2007).

De los pacientes que sobreviven a la intoxicación, alrededor del 20% desarrollaran una hepatitis crónica activa. Aunque el mecanismo de la cronicidad se desconoce, se ha postulado que los cambios en la estructura del hepatocito pueden inducir autoinmunidad, dando lugar a la hepatitis crónica, que a su vez puede evolucionar a insuficiencia hepática terminal. (BROUSSARD et al., 2001). El resto puede evolucionar a la resolución completa del cuadro clínico en el plazo de una semana. Los análisis de función hepática pueden persistir alterados durante semanas o meses. (FANTOZZI et al., 1986; PIQUERAS, 1989).

La expresividad clínica de esta última fase puede ser variable, lo que hace posible observar intoxicados que presentan un cuadro de afectación más leve, con signos menores de insuficiencia hepática y recuperación posterior. Esta variabilidad puede atribuirse a la cantidad de toxina ingerida (especie, tamaño y número de ejemplares) o a la precocidad en la instauración del tratamiento.

Diagnóstico

La historia clínica es la piedra angular del diagnóstico. La primera tarea es vincular el cuadro clínico con la ingestión de setas. En las intoxicaciones más graves, la asociación con setas puede estar enmascarada debido a la demora entre la aparición de los síntomas y la ingesta de las mismas. Además, no todos los pacientes experimentan la misma toxicidad a partir de una determinada variedad de seta.

Es importante determinar la variedad que el paciente cree haber consumido, así como una descripción de la seta, el entorno en el que fue recogida y la preparación antes de la ingestión. Las preguntas clave deben incluir el número de diferentes tipos de hongos ingerido. Debe interrogarse el tipo de almacenamiento antes de su consumo, dado que algún envenenamiento puede ser debido a la contaminación con bacterias o toxinas preformadas. ¿Cómo se han consumido: fritos, hervidos, o de otro tipo? En caso de hervida, el agua fue ingerida? Algunas toxinas son destruidas por el calor, mientras que

otras son solubles en agua. Debe determinarse el tiempo transcurrido entre la ingestión y la aparición de síntomas. Los síntomas pueden proporcionar pistas esenciales, dado que la mayoría de las toxinas mortales se asocian generalmente con un retraso de 6 o más horas, entre el consumo y la aparición de los síntomas.

¿Están enfermos todos los que comieron las setas? Si sólo una persona está enferma, debe tenerse en cuenta la sensibilidad a los alimentos o buscar un diagnóstico alternativo. ¿Hay alguien enfermo que no hubiera comido las setas? En este caso debe considerarse las causas infecciosas. ¿Qué tipo de seta cree que comió? A menudo, la descripción de la seta, su color, la presencia de características específicas o un diagrama dibujado a mano, ayudará en la identificación de la especie. ¿Hay setas similares o restos sobrantes para la identificación?. Si están disponibles los hongos enteros o fragmentos de los mismos, se guardarán para una posible identificación. También puede ser posible recuperar las esporas del contenido gástrico. Las esporas pueden obtenerse mediante la centrifugación de aspirado gástrico, previamente filtrado (BRENT et al., 1998).

En el diagnóstico se puede utilizar cromatografía o radioinmunoensayo para detectar amatoxinas en orina o aspirado gástrico, teniendo en cuenta que 48 horas después de la ingestión perdería fiabilidad para descartar el envenenamiento. Analizando el contenido de amatoxina en orina, mediante el método ELISA, Butera (2004) determinó una sensibilidad del 91,8%, una especificidad del 93,4% y un valor predictivo positivo del 80,3%. Debe recordarse que su valor no se correlaciona con la extensión del daño hepático (ha habido buenas evoluciones a pesar de un pronóstico analítico sombrío).

Los laboratorios suizos Bühlmann han diseñado un Kit "Amanitin ELISA" que permite su detección de forma rápida, pero debido a su alto coste y a la baja frecuencia de episodios que existen, es viable en muy pocos hospitales o laboratorios.

Tratamiento

Debemos resaltar que no existe un tratamiento efectivo, claro y bien establecido (GORES et al., 2014). La eficacia de los tratamientos se basa en la publicación de casos aislados, series retrospectivas y estudios experimentales en animales. No existe ningún estudio clínico randomizado en este tipo de intoxicación, que haya validado ninguno de

los tratamientos que se proponen. En principio, el objetivo del tratamiento es lograr la estabilidad metabólica y hemodinámica, con la razonable idea, aunque aún no probada, de que tal terapia mejorará en gran medida las condiciones para la regeneración hepática y reducir al mínimo el riesgo de complicaciones (TRITTO, et. al., 2012). Estará condicionada por la fase clínica en el momento del diagnóstico y la expresividad del cuadro clínico. Se fundamenta en medidas de soporte más que en un tratamiento farmacológico específico, ya que no existe antídoto. Teniendo en cuenta que la intoxicación por amatoxinas no es la más frecuente, pero sí la más grave, ante la sospecha debe iniciarse el tratamiento sin esperar la confirmación diagnóstica. El esquema propuesto es el siguiente:

1. El primer tratamiento que debe plantearse es la descontaminación digestiva en el plazo más breve posible, con el objetivo de disminuir la absorción de amatoxinas y su reabsorción a través de la circulación enterohepática. Sin embargo, dado el largo periodo de latencia de la intoxicación, sin que aparezcan síntomas, la mayoría de las técnicas utilizadas parecen poco útiles. De hecho, no existe ningún estudio que apoye ninguna forma de descontaminación. (UKPMC, 2005)

Lavado gástrico: En la mayoría de los casos, el lavado gástrico no es útil, porque habitualmente los pacientes son atendidos con un retraso de 12 a 24 horas, y después de haber presentado vómitos. Si pudiera realizarse de forma precoz, dentro de los primeros 60 minutos desde la ingesta, podría reducir la severidad del cuadro clínico. Las sociedades americanas y europeas de toxicología creen que solo debería usarse de forma excepcional y teniendo presente sus posibles complicaciones. (American Academy of Clinical Toxicology, 2004)

Purgantes: Por las heces se eliminan gran cantidad de amatoxinas, por lo tanto, los purgantes pueden evitar la absorción intestinal, siempre y cuando el paciente sea atendido antes de iniciar la fase gastrointestinal, o si el cuadro diarreico es leve. (Sulfato magnésico 15-20 g/4 h durante 36-48 horas). En ningún caso debe tratarse la diarrea.

Carbón activado: Se colocará una sonda nasogástrica, o mejor nasoduodenal, con aspiración continua y dosis de 20-50 gramos de carbón activado cada 2-4 horas durante 72 horas (POND et al., 1986). El objetivo es absorber la amatoxina remanente en el tracto gastrointestinal e interrumpir la circulación enterohepática. (FAULSTICH et al.,

1985). Aunque este tratamiento no ha sido sometido a estudios controlados, datos experimentales con perros, sugieren que se trata de un tratamiento eficaz. Fauser (1973) administró amanitina a 6 perros. Tres de ellos, tenían un drenaje externo de la bilis y sobrevivieron; los otros tres actuaron como controles y fallecieron. Busi (1979) mediante radioinmunoensayo, detectó amatoxina en muestras de fluido gastroduodenal obtenido mediante aspiración nasogastrica, hasta 48 horas después de la ingesta; por ello sugiere que la aspiración nasogastrica en estos casos, estaría indicada. En un documento científico elaborado en 1997 y revisado en 2004 por AACT/EAPCCT (2004) (American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologist) se concluyó que no había evidencia científica que apoyase la utilización de ninguna forma de descontaminación gastrointestinal, en ninguna situación clínica. También se cuestiona fuertemente el uso de carbón activado una hora después de la ingesta del tóxico. Sin embargo, creemos que en este caso, la falta de estudios randomizados, no debe hacernos olvidar, tal y como ya hemos mencionado, que existen bases fisiopatológicas y datos publicados sugestivos de su posible utilidad, sobre todo actuando sobre la circulación enterohepática de las amatoxinas.

2. Reposición y soporte hidroelectrolítico para corregir la deshidratación, las posibles alteraciones hidroelectrolíticas y el equilibrio acido-base. De hecho, es el tratamiento de la gastroenteritis.

3. Diuresis forzada: La vía urinaria es la ruta de eliminación más importante de las amatoxinas. Dado que la mayor parte de la toxina es eliminada durante las primeras 24-48 horas, es necesario iniciar el tratamiento lo antes posible. (PIQUERAS et al., 1987; VESCONI et al., 1980). Se aconseja una perfusión de 500 ml de suero glucosalino con 10-20 mEq de ClK cada 3 horas, modificable según el grado de deshidratación y diselectrolitemia. Puede añadirse furosemida con el objetivo de conseguir una diuresis de 200 ml/hora en las primeras 36-48 horas. Sese (1985) demostró mediante radioinmunoensayo la presencia de amatoxina en orina hasta las 96 horas postingesta; por este motivo, este autor considera la diuresis forzada como una terapia importante para conseguir la eliminación de la toxina. No obstante, autores como Jaeger (1993) insisten en que no existen estudios clínicos que hayan demostrado que esta técnica sea eficaz.

4. Bloquear la entrada de toxinas en el hepatocito. Puede conseguirse con penicilina y silibinina. A partir de estudios en ratas, (JAHN, et al., 1980) se cree que la bencilpenicilina ejerce una acción hepatoprotectora en la intoxicación por amatoxina. En perros intoxicados con una dosis subletal de una preparación de Amanita phalloides, se ha comprobado que la inyección intravenosa de bencilpenicilina prevenía el ascenso de enzimas hepáticos y la alteración de los factores de coagulación (FLOERSHEIM et al., 1978). Se pensaba que el mecanismo de acción de la penicilina G se basaba en que desplaza a la amanitina de su unión a las proteínas plasmáticas, permitiendo su eliminación renal (FLOERSHEIM, 1983). Sin embargo, la amatoxina no se une a la albumina sérica (FIUME et al., 1977). Kroncke (1986) realizando estudios en ratas sobre la absorción de amanitina por los hepatocitos, mostró que la entrada del tóxico en el hepatocito era multifactorial y utilizaba más de un sistema de transporte. La silibinina actuaba inhibiendo estos sistemas de transporte, pero la penicilina no ejercía ningún efecto sobre los mismos; por lo tanto, el potencial efecto protector de la penicilina sobre el hepatocito, sería actuando sobre mecanismos intracelulares. Además, diversos estudios clínicos sugieren un efecto beneficioso (MORONI et al., 1976; FLOERSHEIM et al., 1982; FLOERSHEIM, 1987). No obstante, este tratamiento sigue sin ser aprobado por la FDA (Food and Drug Administration; USA)

La pauta a utilizar sería: Penicilina G sódica: 500.000 UI/kg/día en perfusión continua o dosis equivalente cada 4 horas, durante 3 días. Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. La penicilina se recomienda cuando no se dispone de silibinina, pero se pueden administrar simultáneamente.

La silibinina es la preparación hidrosoluble de la silimarina. 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 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. (CATALINA et al., 2003; BROUSSARD et al., 2001). Con esta sustancia se han publicado resultados clínicos favorables en varias publicaciones. (FLOERSHEIM et al., 1982; HRUBY et al., 1983; HRUBY et al; 1983). En la actualidad, el National Institutes of Health (2009) de Bethesda, está realizando un estudio prospectivo, abierto,

no randomizado, para valorar su eficacia clínica. Su propósito es reclutar 50 pacientes y está prevista su finalización para finales de 2016.

Su forma de administración es la siguiente; Silibinina: bolo de 5 mg/kg en 1 hora, para continuar con perfusión diaria de 20 mg/kg durante 3 días.

Otras sustancias, como el ácido thióctico, no han demostrado beneficio.

5. Protección hepática con N-acetil-cisteína (NAC). La NAC (fármaco donador de glutatión y con complejos efectos antioxidantes e inmunológicos), es el antídoto específico de la intoxicación por paracetamol. Su uso en la hepatotoxicidad por setas se asienta en diversas publicaciones. (DAWSON et al., 1984; FLANAGAN, 1987). En un estudio realizado en ratas, Kawaji (1990), mostró que la incubación con extractos de Amanita reduce el contenido de glutatión de hepatocitos en cultivo y que, precisamente, uno de los efectos del tratamiento con NAC, es restaurar estos valores. En contraste, existe otro estudio en el que el tratamiento con NAC en ratones intoxicados con amatoxina, no ofreció ningún resultado (SCHNEIDER et al., 1992). La eficacia del antídoto en la IHAG (por otras causas no debidas a sobredosis de paracetamol) se basa en el estudio de Harrison (1991), en el que se demostró que la NAC mejoraba el aporte y consumo de oxígeno, además de la presión arterial media y el gasto cardíaco. El trabajo de Montanini (1999), acerca del uso de la NAC en la intoxicación por Amanita phalloides, con diversos grados de gravedad, incluía en el tratamiento, además de este fármaco, la hemofiltración con carbón activado y penicilina G a dosis altas, por lo que es difícil atribuir a la NAC la aparente mejor evolución que describen en sus 11 casos. Probablemente, la publicación más interesante realizada hasta el momento actual, corresponde a Lee (2009), con un estudio multicéntrico, randomizado, a doble ciego, con 173 pacientes con IHAG (no atribuible a consumo de paracetamol) tratados con NAC en comparación con placebo. No se obtuvo ningún resultado sobre la mortalidad, que era el objetivo primario. Si se obtuvo una mejoría de la supervivencia en los pacientes trasplantados, aunque ello ocurrió únicamente en los casos con encefalopatía hepática poco profunda (grados I-II).

En resumen, aunque no existe un consenso general, los datos referenciados y el perfil de seguridad de la NAC han hecho que su administración en la intoxicación por A.

Phalloides sea una práctica habitual en muchos centros (KARLSON-STIBER et al, 2003; BENÍTEZ-MACÍAS et al., 2009)

La pauta de dosificación es la siguiente:

Bolo de 150 mg/Kg en 250 mL de glucosado al 5%, a pasar en 2 horas. Continuar con 50 mg/Kg en 500 ml de glucosado al 5%, a pasar en 4 horas y 100 mg/Kg en 500 ml de glucosado al 5%, a pasar en 16 horas.

A partir de aquí, seguir con NAC: 150 mg/Kg/24 horas en perfusión continua con suero glucosado al 5%, todo el tiempo que sea necesario hasta constatar signos biológicos de mejoría evidente.

Debemos señalar el potencial alargamiento del tiempo de protrombina (TP) provocado por la administración de la NAC. Este efecto apenas es conocido, lo que podría llevar a interpretaciones erróneas del TP para indicar trasplante hepático urgente, dado que la razón normalizada internacional (INR) figura en la mayoría de las evaluaciones para establecer esta indicación. Como señala Fernández de Larrea (2008), para la correcta evaluación del TP se considera indispensable evitar medidas extrínsecas que puedan modificar su valoración, como por ejemplo, la administración de plasma fresco y la reducción del TP que puede provocar la administración de NAC.

En un estudio randomizado con 108 ratas intoxicadas con amanitina, utilizando análisis histológicos y enzimas hepáticos, se valoró la eficacia del tratamiento con: n-acetilcisteína, bencilpenicilina, cimetidina, ácido thióctico and silibinina. Ninguno de los tratamientos utilizados mostró ningún beneficio (TONG et al., 2007). El estudio a pesar de ser randomizado y estar bien diseñado, tiene las limitaciones inherentes a los estudios realizados en animales, dado que el modelo animal puede no reproducir la toxicidad o los beneficios de los mismos tratamientos en humanos.

Enjalbert (2002) ha realizado un excelente y exhaustivo estudio en el que analiza y compara las distintas modalidades de tratamiento de 1632 pacientes intoxicados por amatoxina. Es un estudio con limitaciones por su carácter retrospectivo y porque la gran mayoría de los pacientes recibieron tratamientos múltiples y por tanto es difícil analizar el valor aislado de cada uno de ellos. A pesar de ello, aporta suficiente información que

permite apoyar el uso de la silimarina y la NAC. Estos tratamientos fueron los que mostraron las tasas de mortalidad más bajas

6. Técnicas de depuración extracorpórea.

Jander (2000) considera que la introducción de las técnicas de depuración (hemodiálisis, plasmaféresis, hemofiltración, hemoperfusión) representó un avance en el tratamiento de estos pacientes con una reducción de la mortalidad. Esta evidencia se deriva de la menor mortalidad de series en las que se había usado alguna de estas técnicas, comparadas con aquellas que habían recibido tratamiento standard. También cree que la plasmaféresis es superior a la hemodiálisis. Sin embargo, como veremos a continuación, estas conclusiones hay que aceptarlas con muchas reservas, ya que ninguno de los estudios era randomizado, y bien podría tratarse que las series no fueran comparables. Mullins (2000) describe 2 casos intoxicados por amanita phaloides, tratados con hemodiálisis inmediatamente después de su llegada al hospital (23 h después de la ingestión) y más tarde con hemoperfusión; se obtuvieron muestras de sangre para determinar el grado de eliminación de la toxina con cada método. Ninguno de los dos métodos contribuyó al aclaramiento de la amatoxina. Piqueras (1987) obtuvo resultados similares en una serie de 39 pacientes intoxicados; la eliminación de la toxina mediante plasmaféresis fue limitada y solo eficaz durante las primeras 36 horas. Las amanitinas, principalmente la alfa-amanitina, son toxinas termoestables, hidrosolubles, de bajo peso molecular (alrededor de 990 Da) y con baja unión a las proteínas plasmáticas. Debido a su rápida absorción y distribución por el organismo, las amatoxinas es muy raro que se detecten en sangre después de 36 horas postingesta. Esta rápida cinética podría explicar el valor limitado de estas técnicas. (DIAZ, 2005; KÖPPEL, 1993; MULLINS et al., 2000).

Recientemente se han desarrollado dispositivos de asistencia extracorpórea hepática basados en diálisis con albúmina, combinando filtración y absorción. El sistema mejor conocido es el MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System). Es un sistema estándar de hemodiálisis o de hemofiltración veno-venosa continua al que se adapta un circuito intermedio con albúmina humana a concentraciones del 10-20%, combinado con una membrana de alta selectividad. Se dializa la sangre contra una solución que contiene albúmina, separada por una membrana permeable de alto flujo. Se trata de eliminar las toxinas y las sustancias biológicas (urea, creatinina, bilirrubina, ácidos

biliares, aminoácidos, citoquinas y agentes vasoactivos) que se acumulan durante la insuficiencia hepática y son las responsables de la insuficiencia renal (el riñón puede ser dañado directamente por las toxinas, o de forma indirecta por el síndrome hepatorenal), el fracaso cardiovascular y la encefalopatía hepática. El objetivo es hacer una función de soporte al hígado dañado, permitiendo así la recuperación espontánea de la función hepática, o hacer de puente hasta que pueda realizarse un trasplante hepático. Además, hay que destacar que el MARS presenta una gran biocompatibilidad y escasos efectos adversos, a diferencia de otras técnicas de aféresis.

En diversas series, se han descrito pacientes con insuficiencia hepática aguda debido a intoxicación por *Amanita phalloides*, tratados con MARS. La mayoría de los casos mostraron mejorías de los síntomas y de los parámetros biológicos y en un estudio de 35 pacientes, 23 mostraron recuperación de la función hepática y 5 recibieron un trasplante hepático en mejores condiciones clínicas. Lamentablemente, ninguno de estos estudios era prospectivo o randomizado. Todos los pacientes fueron tratados de forma tardía con respecto a la ingesta de setas, cuando ya presentaban insuficiencia hepática avanzada. Por lo tanto, probablemente, el beneficio es atribuible a su función de soporte hepático más que a la eliminación de amatoxinas. No se presentaron datos de la cinética de las amatoxinas (LIONTE et al., 2005; SORODOC et al., 2010). Lo cierto es que, aunque no se ha podido demostrar reducción de la mortalidad, si se ha demostrado mejoría de parámetros clínicos y biológicos y parece tratarse de una técnica prometedora (CATALINA et al., 2003; WITTEBOLE et al., 2011). Kantola (2009) presenta una serie de 10 pacientes, tratados de forma precoz, en los primeros tres días después de la ingesta, sin ningún fallecimiento; sin embargo el diagnóstico se basó en la descripción del tipo de setas por parte del paciente; en ningún caso se verificó la concentración de amanitina. Saliba (2013) ha realizado un estudio multicéntrico, randomizado, en Francia, en 16 centros hospitalarios con la capacidad de realizar trasplante hepático, con 102 pacientes con insuficiencia hepática aguda de diversas etiologías. El objetivo primario era determinar si el tratamiento con MARS tenía algún impacto en la supervivencia. Aunque el resultado fue negativo, la validez del estudio es muy limitada y no permite sacar conclusiones definitivas, porque el escaso tiempo existente entre la randomización y el trasplante hepático (media de 16 horas), hizo que muchos pacientes fueran trasplantados antes de recibir el tratamiento con MARS. Hubo una reducción de la mortalidad en los pacientes con IAH no atribuida al paracetamol.

Sin embargo, también este resultado tiene un valor limitado por ser un resultado de un subgrupo de pacientes. Algunos autores (Bernal, et al., 2013), opinan que de momento, los dispositivos de asistencia extracorpórea, deberían limitarse a los ensayos clínicos. Sin embargo, en una enfermedad tan grave y con recursos terapéuticos tan limitados, es difícil sustraerse a los potenciales beneficios de esta técnica, sugeridos por la información disponible. Una de sus limitaciones es su elevado coste económico.

7. Trasplante hepático ortotópico (TH). La pronta identificación de los pacientes que no sobrevivirán solo con el tratamiento médico, es de gran importancia práctica para la selección de potenciales candidatos para el trasplante. Los candidatos a trasplante se deben identificar lo más rápidamente posible. Si tras 2-3 días se prevé una mala evolución, se planteará el trasplante hepático, dado que la progresión del fracaso multiorgánico es la causa del deterioro de muchos de ellos. En la actualidad, se utilizan varios sistemas de evaluación pronóstica, la mayoría de los cuales, presentan características derivadas de análisis de cohortes históricas de pacientes que fueron tratados sin trasplante hepático. La presencia de encefalopatía es clave. Además, se tiene en consideración la edad y la gravedad de la afectación hepática, valorada a través de la coagulopatía y la ictericia. Los criterios del King's College constituyen el mejor método de evaluación. Existen meta análisis que muestran que estos criterios tienen una aceptable especificidad, aunque con una sensibilidad más limitada (TRITTO, et. al., 2012).

Los criterios propuestos por el hospital King's College para la selección de pacientes con FHF no provocado por paracetamol, son:

International Normalized Ratio (INR) mayor de 7,5 o tres de los siguientes criterios:

Edad mayor de 10 años o inferior a 40

Hepatitis vírica no A-no B, provocada por halotano o como reacción idiosincrásica a drogas

Causa desconocida

Intervalo ictericia-encefalopatía mayor de 7 días

Bilirrubina sérica mayor de 300 mmol/l (17,5 mg/dl)

Dos trabajos publicados recientemente sugieren que no deberían usarse nunca los criterios empleados en la IHAG de otras etiologías. En el año 2005, un estudio alemán (GANZERT et al, 2005) indicaba que el TH debería basarse en la tasa de protrombina (TP) y en la creatinina plasmática entre los días 3-10 postingesta, mientras que un estudio francés (ESCUDIÉ et al, 2007) se basa igualmente en la TP (inferior al 10% después del cuarto día de la ingesta) y un intervalo ingesta-diarrea inferior a 8 horas. Como puede observarse, la TP está presente en ambos estudios.

Recomendaciones y conclusión. La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) tras una intoxicación por setas es infrecuente en nuestro medio, pero tiene una elevada morbilidad y mortalidad si no se instauran precozmente las medidas terapéuticas adecuadas. El desarrollo de técnicas de depuración extracorpórea, fundamentalmente el MARS, es un importante avance en el tratamiento de estos pacientes, tanto en fases precoces como tardías de la intoxicación.

Bibliografía

AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGY AND EUROPEAN ASSOCIATION OF POISONS CENTRES AND CLINICAL TOXICOLOGISTS JOURNAL OF TOXICOLOGY. (2004).- Position Paper: Gastric Lavage. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 42: 933–943.

AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGY AND EUROPEAN ASSOCIATION OF POISONS CENTRES AND CLINICAL TOXICOLOGISTS. (2004).- Position paper: ipecac syrup. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 42:133–143

AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGY AND EUROPEAN ASSOCIATION OF POISONS CENTRES AND CLINICAL TOXICOLOGISTS. (2004).- Position paper: cathartics. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 42:243–253

AMERICAN ACADEMY OF CLINICAL TOXICOLOGY AND EUROPEAN ASSOCIATION OF POISONS CENTRES AND CLINICAL TOXICOLOGISTS. (2004).- Position paper: whole bowel irrigation. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 42:843–854.

BENÍTEZ-MACÍAS, J.F., GARCÍA-GIL, D., BRUN-ROMERO, F.M., y NOGUÉ-XARAU S. (2009).- Intoxicaciones agudas por setas. *Rev. Clin. Esp.*, 209(11): 542-549.

BERNAL, W., WENDON, J. (2013).- Acute liver failure. *N. Engl. J. Med.*, Dec 26;369(26):2525-2534.

BOYER, J.C., HERNANDEZ, F., ESTORC, J., DE LA COUSSAYE, J.E., BALI, J.P. (2001).- Management of maternal *Amanita phalloïdes* poisoning during the first trimester of pregnancy: a case report and review of the literature. *Clin. Chem.*, May;47(5): 971-974.

BRENT, J., KULIG, K., HADDAD, L.M., SHANNON, M.W., and WINCHESTER, J.F. (1998).- *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders Company. 364–365.

BROUSSARD, C.N., AGGARWAL, A., LACEY, S.R., POST, A.B., GRAMLICH, T., HENDERSON, J.M., AND YOUNOSSI, Z.M. (2001).- Mushroom poisoning—from diarrhea to liver Transplantation. *Am. J. Gastroenterol.*, Nov, 96 (11): 3195-3198.

BUSI, C., FIUME, L., COSTANTINO, D. (1977).- Determination des amanitinas dans le serum de patients intoxiqués par l'amanite phalloïde. *Nouv. Presse. Med.*, 6:855-2857.

BUSI, C., FIUME, L., COSTANTINO, D., LANGER, M., VESCONI, F. (1979).- Amanita toxins in gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom, *Amanita phalloïdes*. *N. Engl. J. Med.*, Apr 5;300(14): 800.

BUTERA, R., LOCATELLI, C., COCCINI, T., AND MANZO, L. (2004).- Diagnostic Accuracy of Urinary Amanitin in Suspected Mushroom Poisoning: A Pilot Study. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 42, 901–912.

CATALINA, M.V., NÚÑEZ, O., PONFERRADA, A., MENCHÉN, L., MATILLA, A., CLEMENTE, G., y BAÑARES, R. (2003).- Toxicidad hepática por ingesta de setas: curso clínico y nuevas perspectivas de tratamiento. *Gastroenterol. Hepatol.*, 26(7): 417-420.

DAWSON, J.R., NORBECK, K., ANUNDI, I., MOLDEUS, P. (1984).- The Effectiveness of N-Acetylcysteine in Isolated Hepatocytes Against the Toxicity of Paracetamol, Acrolein and Paraquat. *Arch. Toxicol.*, 55(1): 11–15.

DIAZ, J.H. (2005).- Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit. Care. Med.*, 33: 427-436.

ENJALBERT, F., GALLION, C., JEHL, F., MONTEIL, H. (1993).- Toxin content, phallotoxin and amatoxin composition of *Amanita phalloides* tissues. *Toxicol.*, Jun;31(6): 803-807.

ENJALBERT, F., CASSANAS, G., SALHI, S.L., GUINCHARD, C., CHAUMONT, J.P. (1999).- Distribution of the amatoxins and phallotoxins in *Amanita phalloides*. Influence of the tissues and the collection site. *C. R. Acad. Sci. III.*, 322(10): 855-862.

ENJALBERT, F., RAPIOR, S., NOUGUIER-SOULE, J., GUILLON, S., AMOUROUX, N., AND CABOT, C. (2002).- Treatment of Amatoxin Poisoning: 20-Year Retrospective Analysis. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 40: 715–757.

FANTOZZI, R., LEDDA, F., CARAMELLI, L., et al. (1986).- Clinical findings and follow-up evaluation of an outbreak of mushroom poisoning—survey of *Amanita phalloides* poisoning. *Klin. Wochenschr.*, 64: 38–43.

FAULSTICH, H., TALAS, A., WELLHÖNER, H.H. (1985).- Toxicokinetics of labelled amatoxins in the dog. *Arch. Toxicol.*, 56: 190–194.

FAULSTICH, H., JAHN, W., WIELAND, T. (1980).- Silybin inhibition of amatoxin uptake in the perfused rat liver. *Arzneimittelforschung.*, 30(3): 452-454.

FAUSER, U., FAULSTICH, H. (1973).- Beobachtungen zur Therapie der knollenblatterpilzvergiftung. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 98: 2259-2260.

- FERNÁNDEZ DE LARREA, C., LOZANO, M., CASTRO, P., NICOLAS, J.M. (2008).- Reducción de la tasa de protrombina causada por la administración de N-acetilcisteína en el tratamiento de la intoxicación por Amanita haploides. *Med. Clin.*, 131: 717-718.
- FIUME, L., SPERTI, S., MONTANARO, L., et al. (1977).- Amanitins do not bind to serum albumin (letter). *Lancet*, 1: 1111.
- FLANAGAN, R.J. (1987).- The Role of Acetylcysteine in Clinical Toxicology. *Med. Toxicol.*, 2: 93–104.
- FLOERSHEIM, G.L., EBERHARD, M., TSCHUMI, P., DUCKERT, F. (1978).- Effects of penicillin and silymarin on liver enzymes and blood clotting factors in dogs given a boiled preparation of Amanita phalloides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 46: 455–462.
- FLOERSHEIM, G.L., WEBER, O., TSCHUMI, P., ULBRICH, M. (1982).- Clinical death-cap (Amanita phalloides) poisoning: prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 205 cases. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, Aug 21;112(34): 1164-1177.
- FLOERSHEIM, G.L. (1983).- Toxins and Intoxications from the Toadstool Amanita phalloides. *Trends Pharmacol. Sci.*, 4: 263–266.
- GANZERT, M., FELGENHAUER, N., ZILKER, T. (2005).- Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J. Hepatol.*, Feb;42(2): 202-209.
- GIANNINI, L., VANNACCI, A., MISSANELLI, A., MASTROIANNI, R., MANNAIONI, F.P., MORONI, F., MASINI, E. (2007).- Amatoxin poisoning: a 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. *Clin. Toxicol.*, 45: 539–542.
- GORES, K.M., HAMIEH, T.S., SCHMIDT, G.A. (2014).- Survival following investigational treatment of amanita mushroom poisoning: thistle or shamrock?. *Chest*, 146(4):e 126-129.

HARRISON, P.M., WENDON, J.A., GIMSON, A., ALEXANDER, G., WILLIAMS, R. (1991).- Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N. Engl. J. Med.*, 324: 1852-1857.

HOMANN, J., RAWER, P., BLEYL, H., MATTHES, K.J., HEINRICH, D. (1986).- Early detection of amatoxins in human mushroom poisoning. *Arch. Toxicol.*, 59(3): 190-191.

HRUBY, K., CSOMOS, G., FURHMANN, M., THALER, H. (1983).- Chemotherapy of Amanita phalloides Poisoning with Intravenous Silibinin. *Hum. Toxicol.*, 2: 183–195.

HRUBY, K., FUHRMANN, M., CSOMOS, G., THALER, H. (1983).- Treatment with Silibinin for Amanita phalloides Poisoning. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 95(7): 225–231.

JAEGER, A., JEHL, F., FLESCHE, F., SAUDER, P.H., KOPFERSCHMITT, J. (1993).- Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *Clin.Toxicol.*, 31(1): 63-80.

JAHN, W., FAULSTICH, H., WIELAND, T. (1980).- *Pharmacokinetics of (3H)Methyldehydroxymethyl-a-amanitin in the Isolated Perfused Rat Liver and the Influence of Several Drugs*. In Amanita Toxins and Poisonings; Faulstich, H., Kommerell, B., Wieland, T., Eds.; Lubrecht Cramer:New York, 79–87.

JANDER, S., BISCHOFF, J., WOODCOCK, B.G. (2000).- Plasmapheresis in the treatment of Amanita haploides poisoning: II. A review and recommendations. *Ther Apher*, 4(4): 308-312.

JAEGER, A., JEHL, F., FLESCHE, F., SAUDER, F., KOPFERSCHMITT, J. (1993).- Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *Clin. Toxicol.*, 31(1): 63-80.

JAHN, W., FAULSTICH, H., WIELAND, T. (1980).- *Pharmacokinetics of (3H)Methyldehydroxymethyl-a-amanitin in the Isolated Perfused Rat Liver and the Influence of Several Drugs*. In Amanita Toxins and Poisonings; Lubrecht Cramer: New York, 79–87.

- KAWAJI, A., SONE, T., NATSUKI, R., ISOBE, M., TAKABATAKE, E., YAMAURA, Y. (1990).- In Vitro Toxicity Test of Poisonous Mushroom Extracts with Isolated Rat Hepatocytes. *J. Toxicol. Sci.*, 15(3): 145–156.
- KANTOLA, T., KOIVUSALO, A.M., HÖCKERSTEDT, K. AND ISONIEMI, H. (2009).- Early Molecular Adsorbents Recirculating System Treatment of Amanita Mushroom Poisoning. *Ther. Apher. Dial.*, 13(5): 399–403.
- BERGER, K.J., GUSS, D.A. (2005).- Mycotoxins Revisited: part I. *J. Emerg. Med.*, 1. 28(1): 53–62.
- KÖPPEL, C. (1993).- Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon.*, 31(12): 1513–1540.
- KRÖNCKE, K.D., FRICKER, G., MEIER, P.J., GEROK, W., WIELAND, T., KURZ, G. (1986).- Alpha-Amanitin uptake into hepatocytes. Identification of hepatic membrane transport systems used by amatoxins. *J. Biol. Chem.*, 261(27): 12562-12567.
- LEE, W.M., HYNAN, L.S., ROSSARO, L., FONTANA, R.J., STRAVITZ, R.T., LARSON, A.M., DAVERN, T.J. 2ND, MURRAY, N.G., MCCASHLAND, T., REISCH, J.S., ROBUCK, P.R. (2009).- Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*, 137(3):856-864.
- LIONTE, C., SORODOC, L., SIMIONESCU, V. (2005).- Successful treatment of an adult with amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Rom. J. Gastroenterol.*, 4: 267-271.
- MANOQUERRA, A.S. (1982).- Amanita phalloides-type mushroom poisoning. *Bull. San Diego Reg. Poison Control Cent.*, 6:1.
- MONTANINI, S., SINARDI, D., PRATICÒ, C., SINARDI, A.U., TRIMARCHI, G. (1999).- Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung.*, 49(12): 1044-1047.
- MORONI, F., FANTOZI, R., MASINI, E., MANNAIONI, P.F. (1976).- A Trend in the Therapy of Amanita phalloides Poisoning. *Arch. Toxicol.*, 36: 111–115.

- MULLINS, M.E., HOROWITZ, B.Z. (2000).- The futility of hemoperfusion and hemodialysis in *Amanita phalloides* poisoning. *Vet. Hum. Toxicol.*, 42(2): 90-91.
- NAGY, I., POGÁTSA-MURRAY, G., ZALÁNYI, S. JR, KOMLÓSI, P., LÁSZLÓ, F., UNGI, I. (1994).- *Amanita* poisoning during the second trimester of pregnancy. A case report and a review of the literature. *Clin. Investig.*, Oct;72(10): 794-798.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER. (2009).- Intravenous milk thistle (Silibinin-Legalon) for hepatic failure induced by amatoxin/*amanita* mushroom poisoning. NCT00915681. ClinicalTrials . gov .Bethesda, MD: National Institutes of Health. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00915681> .
- PARANT, F., PELTIER, L., LARDET, G., PULCE, C., DESCOTES, J., MOULSMA, M. (2006).- Phalloidin syndrome: role of Elisa-based assay for the detection of alpha- and gamma-amanitins in urine. Preliminary results. *Acta Clin..Belg.*, 61, Suppl., (1): 11-17.
- PIQUERAS, J., DURAN-SUAREZ, J.R., MASSUET, L., HERNANDEZ-SANCHEZ, J.M. (1987).- Mushroom poisoning: therapeutic apheresis or torced diuresis. *Transfusion.*, 27: 116-117.
- PIQUERAS, J. (1989).- Hepatotoxic mushroom poisoning: diagnosis and management. *Mycopathologia.*, 105: 99-110.
- POND, S.M., OLSON, K.R., WOO, O.F., OSTERLOH, J.D., WARD, R.E., KAUFMAN, D.A., MOODY, R.R. (1986).- Amatoxin poisoning in Northern California, 1982-1983. *West J Med.*, 145(2): 204-209.
- SALIBA, F., CAMUS, C., DURAND, F., MATHURIN, P., LETIERCE, A., DELAFOSSE, B., BARANGE, K., PERRIGAULT, P.F., BELNARD, M., ICHAÏ, P., SAMUEL, D. (2013).- Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 13(159):522-531.

- SANZ, P., REIG, R., PIQUERAS, J., MARTI, G., CORBELLA, J. (1989).- Fatal mushroom poisoning in Barcelona, 1986-1988. *Mycopathologia.*, Dec;108(3): 207-209.
- SCHNEIDER, S.M., MICHELSON, E.A., VANSCOY, G.J. (1992).- Failure of N-Acetylcysteine to Reduce Alpha-Amanitin Toxicity. *J. Appl. Toxicol.*, 12(2): 141–142.
- SESÉ, J., PIQUERAS, J., MORLANS, G., MERCADÉ, V., VALLS, X., HERRERO, A. (1985).- Poisoning with *Amanita phalloides*: diagnosis by radioimmunoanalysis and treatment with forced diuresis. *Med. Clin. (Barc.)*, 84: 660-662.
- SORODOC, L., LIONTE, C., SORODOC, V., PETRIS, O., JABA, I. (2010).- Is MARS system enough for *A. phalloides*-induced liver failure treatment?. *Hum. Exp. Toxicol.*, 29(10): 823-832.
- TONG, T., HERNANDEZ, M., RICHARDSON III, W., BETTEN, D., FAVATA, M., RIFFENBURGH, R., CLARK, R., TANEN, D. (2007).- Comparative Treatment of Amanitin Poisoning With N-Acetylcysteine, Benzylpenicillin, Cimetidine, Thiocetic Acid, and Silybin in a Murine Model. *Ann. Emerg. Med.*, 7(50): 282-288.
- TRITTO, G., DAVIES, N.A., JALAN, R. (2012).- Liver replacement therapy. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.*, 33:70-79.
- UKPMC Funders Group. (2005).- The revised position papers on gastric decontamination. *Clin. Toxicol. (Phila.)*, 43(2): 129–130.
- VESCONI, S., LANGER, M., COSTANTINO, D. (1980).- Mushroom Poisoning and Forced Diuresis. *Lancet*, 854–855.
- VETTER, J. (1998).- Toxins of *Amanita phalloides*. *Toxicon*, 36: 13–24.
- WIELAND, T. (1983).- The toxic peptides from *Amanita* mushrooms. *Int. J. Pept. Protein Res.*, 22: 257–276.
- WITTEBOLE, X., HANTSON, P. (2011).- Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS TM) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin. Toxicol.*, 49: 782–793.

Dr Luis Serés Garcia

Barcelona 2016