



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

FALLA HEPÁTICA AGUDA Y OTROS TRASTORNOS CAUSADOS POR EL CONSUMO DE *AMANITA PHALLOIDES*

Marco Barquero¹
Pamela Bolaños²

RESUMEN:

A pesar de ser una patología rara la intoxicación por hongos puede llegar a ser potencialmente mortal, principalmente si se habla del *Amanita phalloides*, el cual contiene toxinas capaces de producir alteraciones gastrointestinales y falla hepática aguda. La amatoxina, uno de sus componentes es letal a dosis de 0.1 mg/kg y el manejo posterior a su ingesta no cuenta con pautas claramente establecidas, el mismo va a depender del tiempo que haya transcurrido desde la ingesta del hongo y puede llegar a ser tan invasivo como un trasplante hepático.

PALABRAS CLAVE:

Falla hepática aguda, *Amanita phalloides*, amatoxinas.

ABSTRACT:

Despite it is a rare disease, the fungus poisoning can be lethal, mainly if it is with *Amanita phalloides*. This fungus have toxins that produce gastrointestinal alterations and acute liver failure. The amatoxin is one of its main components, its lethal dose is 0,1mg/kg and it doesn't have a established treatment, the outcome depends of the elapsed time between the ingest of the fungus and the medical treatment, which can be even a liver transplant.

KEY WORDS:

Active liver failure, *Amanita phalloides*, amatoxines.

Introducción

Se estima que existen más de 5000 especies de hongos a nivel mundial de los cuales únicamente un 3% son venenosos y dependiendo del tipo de hongo el cuadro puede abarcar desde síntomas gastrointestinales leves, hasta falla orgánica múltiple y muerte, por lo que a pesar de que las intoxicaciones por hongos son consideradas raras es importante conocer su presentación clínica y manejo.¹

1. Médico general, Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: mbarquero@gmail.com

2. Médica general, Universidad de Costa Rica

Recibido para publicación 08/11/15

Aceptado 10/12/15



Dentro de estos hongos venenosos sobresale el *Amanita phalloides*, el cual contiene una de las más poderosas hepatotoxinas conocidas, la amatoxina. Es a esta toxina a la cual se le acredita más del 90% de muertes causadas por consumo de hongos por lo que es de suma importancia conocer las repercusiones posteriores a su ingesta, así como la de otras toxinas contenidas en este hongo.²

Este hongo es una especie que se puede encontrar en todo el mundo y del cual se han reportado casos de hepatotoxicidad desde principios del siglo XX siendo Charles B. Plowright uno de los primeros en reportar cuatro casos fatales por consumo de este hongo.³

A pesar de que la mayoría de fatalidades se atribuye al consumo de *Amanita phalloides* existen otros dos géneros distintos al *Amanita* capaces de producir la amatoxina (*Galerina* y *Lepiota*), sin embargo al ser el consumo de esta especie la causa más común y mortal de envenenamiento por hongos este artículo se enfoca en estudiar los aspectos básicos de la hepatotoxicidad y otros trastornos causados por el consumo del mismo.

Características y morfología del *Amanita phalloides*

El género *Amanita* consta de ocho diferentes especies y es el más importante desde el punto de vista tóxico. La principal especie de este género, y la médicamente más importante es el hongo *A. phalloides*, que al igual que las demás especies de este género crece en zonas altas, boscosas y poco pobladas a lo largo del planeta, y en nuestro país es principalmente encontrado en la zona de Dota.⁴

Este hongo se caracteriza por tener un píleo de 6-15 cm de un color que puede variar desde verde oliva hasta amarillo oscuro, sin un olor característico que en ocasiones se describe como un leve aroma a pétalos de rosa, con un anillo en la parte superior del pie de 1 a 1.5 cm de diámetro; además de laminillas blanquecinas, numerosas y separadas, y un pie blanco con escamas verdosas, con una volva característica blanca, protuberante y rasgada con forma de saco (Fig. 1).^{5,6}



Figura 1 Formas maduras e inmaduras de *Amanita phalloides*.



Epidemiología

Un 90% de los casos fatales de intoxicación por hongos se genera por el consumo de *Amanita phalloides*, este es un problema que se da principalmente en la Europa occidental, con un promedio de 50-100 casos fatales anuales, pero que de igual forma puede presentarse en los Estados Unidos, África, Asia, Australia y Centro y Sur América.²

Tiene una mortalidad del 10-20%, pero que puede aumentar hasta 83% en casos en los que no sea posible un trasplante. Se da principalmente en zonas rurales, siendo los grupos de riesgo los niños pequeños, los consumidores de hongos salvajes y aquellas personas en busca de autoeliminación u hongos con efectos alucinógenos.^{1, 2, 5}

Mecanismo de toxicidad de *Amanita phalloides*

Existen dos sustancias a las que se le debe la toxicidad del *A. phalloides*, la falotoxina y la ya mencionada amatoxina, cada una de ellas tiene características particulares que genera alteraciones específicas dentro de la presentación clínica posterior al consumo de este hongo.^{2, 7}

La falotoxina se encuentra compuesta por al menos siete complejos con anillos peptídicos similares. Su toxicidad reside en el enlace de tiamida del átomo de sulfuro localizado en el anillo de indol, presentan además alta afinidad por los filamentos musculares de actina F intracelulares y bloquean su reacción de polimerización.^{2, 7}

La falotoxina no es absorbida a nivel intestinal y genera daño a nivel de la membrana celular del enterocito, siendo la responsable de los síntomas iniciales a nivel gastrointestinal. Las falotoxinas por si solas son altamente tóxicas para los hepatocitos, sin embargo, al no ser absorbidas añaden poco al daño que ocurre en estas células.²

La amatoxina por su parte es un octapéptido bicíclico formado por al menos nueve diferentes complejos, siendo las más relevantes en cuanto a toxicidad la α -amanitina y en una menor parte la β -amanitina. Estas toxinas corresponden a más de un 90% del contenido de amatoxinas del *A. phalloides* y no son destruidas ni con la cocción, ni con largos periodos de almacenamiento en frío.^{2, 7}

La dosis letal de estas toxinas en adultos es de 0.1 mg/kg de peso, y tomando en cuenta que la concentración de estas toxinas en el hongo es de 0.2-0.4 mg/g una ingesta de hasta menos de 50 g de un hongo fresco de esta especie puede ser fatal.^{2, 7}

Estas amanitinas interactúan directamente con la ARN polimerasa II e inhiben así la transcripción de ADN, disminuyendo progresivamente el ARNm, causando una pobre síntesis de proteínas y eventualmente muerte celular. Esto provoca que células con una alta tasa de síntesis proteica como las células gastrointestinales, los hepatocitos y las células del tubo contorneado proximal se vean afectadas.^{2, 7}

Las amanitinas son absorbidas a través del epitelio intestinal y forman enlaces débiles con las proteínas del suero, generalmente no se unen a la albúmina y rápidamente desaparecen del plasma. Estas toxinas llegan al hígado vía transporte sinusal y una vez ahí son transportadas dentro del hepatocito por medio de un sistema no específico, causando así necrosis centrolobulillar.^{2, 7}

Cerca de un 60% de la amatoxina es excretada hacia la bilis, por lo que de esta manera es capaz de regresar al hígado gracias a la circulación enterohepática. Al no estar significativamente unidas a proteínas se eliminan del plasma a las 48 horas de ser ingeridas, se filtran a través del glomérulo y se reabsorben a nivel de los túbulos renales, causando así necrosis tubular.^{2, 7}

Finalmente, se ha evidenciado en estudios post-mortem de animales y humanos la presencia de daño celular por amatoxinas en páncreas, glándulas adrenales y testículos.²



Presentación clínica

La clínica que se presenta en los pacientes posterior a la ingesta de *A. phalloides* puede variar desde una leve presentación subclínica hasta un curso multiorgánico letal, tal y como se presenta en el caso clínico de Rahmani et al., en el cual un paciente de 62 años no logró sobrevivir la ingesta del hongo.⁵

No todas las personas que ingieran las amatoxinas van a presentar falla hepática aguda, la severidad del cuadro clínico va a depender de la cantidad de toxina consumida y el tiempo transcurrido entre la ingesta del hongo y el inicio del tratamiento.²

En cuanto a la presentación clínica se pueden distinguir cuatro fases características, la fase de latencia, la fase gastrointestinal, la aparente convalecencia y la falla hepática aguda, todas explicadas según los mecanismos de toxicidad de la *A. phalloides*.²

Fase de latencia: las toxinas como tal no tienen propiedades irritativas por lo que esta primera fase es asintomática. El tiempo de incubación; a diferencia de otros hongos tóxicos; va a ser prolongado, en promedio desde 6 a 10 horas, pero puede llegar a ser hasta de 40 horas, por lo que se debe sospechar la ingesta de este tipo de hongo en aquellos casos con un inicio tardío de síntomas.^{2, 6, 8}

Fase gastrointestinal: fase de síntomas iniciales como náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea, estos últimos pudiendo llegar a ser sanguinolentos. Suele durar en promedio de 12 a 24 horas y se acompaña de alteraciones ácido-base, desbalances hidroelectrolíticos, hipoglicemia, deshidratación e hipotensión, por lo que si se compensa la pérdida de líquidos y sus efectos colaterales puede ser resuelta sin problemas. Las pruebas de laboratorio para evaluar función hepática y renal suelen estar normales y si no se hace la asociación con la ingesta de hongos suele diagnosticarse como una gastroenteritis.^{2, 8}

Aparente convalecencia: también llamada fase citotóxica, se da entre 36 y 48 horas posterior a la ingesta del hongo. En esta etapa las toxinas ya se encuentran dañando el hígado y los riñones por lo que las pruebas de laboratorio suelen estar alteradas y puede presentarse incluso en casos tardíos la aparición de ictericia.^{2, 8}

Falla hepática aguda: ya para esta última fase, las transaminasas se han elevado dramáticamente y la función hepática y renal sufren un deterioro importante que se evidencia con la hiperbilirrubinemia, coagulopatía, hipoglicemia, acidosis, encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal, incluso en casos severos el paciente puede llegar a entrar en coma.^{2, 8}

Al final de estas cuatro etapas pueden presentarse ya sea falla multiorgánica con coagulación intravascular diseminada, trombosis mesentérica, convulsiones y finalmente la muerte entre 1-3 semanas posterior a la ingesta o una resolución favorable con una rápida mejoría de la función hepática y renal.²

Diagnóstico

Al ser los niveles de amatoxina en suero u orina un examen de laboratorio que no suele estar disponible de rutina, el diagnóstico se basa en una historia clínica detallada con preguntas que ayuden a describir el hongo ingerido, el lugar donde fue recolectado, cuantos hongos consumió, si existen otras personas involucradas con síntomas similares y el tiempo que ha transcurrido desde su ingesta, entre otras. El hecho de haber cocinado el hongo o haberlo mantenido refrigerado excluye la intoxicación por otras especies de hongo, pero no la *A. phalloides*.²

La historia clínica debe ir asociada a la presentación de los síntomas asociados según la etapa en la que se encuentre el paciente y los estudios de laboratorio deben incluir el análisis de la función hepática y renal. De estar disponible los niveles



de amatoxinas en suero u orina se pueden realizar para confirmar el diagnóstico, pero no para valorar la severidad, estos exámenes son sumamente sensibles si son tomados en las primeras 48 horas posteriores a la ingesta.²

De contar con el hongo a la hora de la consulta médica la identificación del mismo por un experto puede llegar a ser crucial en el diagnóstico y manejo.²

Tratamiento

No existen pautas claras sobre el manejo de estos casos, pero de ser diagnosticada una intoxicación por *A. phalloides* se debe iniciar tratamiento lo más pronto posible, el mismo está dirigido a la descontaminación gastrointestinal, manejo de la deshidratación, eliminación de la toxina y eventualmente según sea necesario y se cumplan con los criterios, un trasplante hepático.²

Tratamiento farmacológico

En cuanto al tratamiento preliminar no se cuenta con un antídoto específico, sin embargo medicamentos a base de silibinina utilizados a dosis de 20-50 mg/kg/día por 2 a 4 días e iniciado en las primeras 48 horas han demostrado tal y como se observa en el artículo de Mengs et al. tener un impacto positivo en la sobrevivencia de los pacientes. Esto debido a su capacidad de inhibir el ingreso de la amatoxina al hepatocito por medio de inhibición competitiva de los transportadores.^{2,7}

Otros fármacos utilizados son la penicilina G por su mecanismo similar a la silibinina, esta separa la amanitina de las proteínas del plasma y promueve su excreción. Se utiliza de manera continua e intravenosa a dosis de 1 000 000 IU/kg el primer día y luego 500 000 IU/kg por otros dos días. Antioxidantes como N-acetilcisteína a dosis de 150 mg/kg de manera intravenosa en 15 minutos, seguida de 50 mg/kg en 4 horas y 100 mg/kg en 16 horas es otro de los medicamentos utilizados en la falla hepática no inducida por paracetamol.²

Desintoxicación y otras medidas

En casos en los que se conoce que existe un corto tiempo desde la ingesta del hongo se puede proceder a realizar la descontaminación gástrica, sin embargo, debido a su larga latencia estas medidas suelen ser ineficientes. El inducir o no la emesis sigue siendo una medida sin datos suficientes para ser recomendada.²

Una vez instaurado el cuadro gastrointestinal se debe recurrir a medidas de mantenimiento y rehidratación con cristaloides para contrarrestar la deshidratación secundaria al vómito y diarrea, así como la acidosis y el desbalance hidroelectrolítico que producen.^{2,10}

En cuanto a la desintoxicación esta puede ser oral, urinaria o extracorpórea. La primera de ellas se logra por medio de la administración de carbón activado o de la aspiración gastroduodenal por medio de sonda nasogástrica, esto con el fin de evitar la reabsorción por medio de la circulación enterohepática, sin embargo sus beneficios aún no se encuentran documentados.²

Por su parte, la desintoxicación urinaria por medio de diuresis forzada no está recomendada y una producción de orina de 100-200 ml/h por 4-5 días se considera suficiente para eliminar las amatoxinas por vía renal.²

La purificación extracorpórea es otra opción de tratamiento en estos casos, la misma busca eliminar a través de membranas las diferentes sustancias tóxicas como α -amanitina. Métodos como el sistema recirculante molecular adsorbente o MARS por sus siglas en inglés o la separación y adsorción de plasma fraccionado son dos de los métodos conocidos y que a pesar de poseer resultados preliminares positivos no tienen datos concluyentes. Estos se estudian a profundidad en los artículos por Lionte et al. y Bergis et al. respectivamente.^{8,9}



Trasplante hepático

La intoxicación por amatoxina puede progresar rápidamente a falla hepática aguda y de no realizarse un trasplante es potencialmente mortal, tal y como se muestra en el reporte de caso de Erden et al. en el cual luego de 96 horas de estricta vigilancia no se logró realizar un trasplante y la condición del paciente fue insostenible.¹⁰

Tabla 1 Criterios de King's College para causas no inducidas por paracetamol

- Tiempo de protrombina > 100 segundos (\approx INR > 7) o
- Al menos tres de los siguientes criterios
 - a) Tiempo de protrombina > 50 segundos (INR > 3,5)
 - b) Bilirrubina sérica > 300 μ mol/L
 - c) Edad < 10 años o > 40 años
 - d) Intervalo entre ictericia y encefalopatía > 7 días
 - e) Toxicidad de la droga

El trasplante puede ser tanto ortotópico como parcial y el principal dilema del mismo no es la técnica utilizada sino el momento indicado para realizarlo, de ser llevado a cabo de manera temprana existe la posibilidad de que el paciente pudiera sobrevivir sin necesidad del mismo, mientras que al decidir realizarlo de manera tardía el paciente podría morir o inclusive no conseguir un donante.²

Los criterios más utilizados para un trasplante hepático urgente en pacientes con falla hepática son los criterios de King's College para causas no inducidas por paracetamol (tabla 1), sin embargo, tal y como se expone en el estudio de Ganzert et al. la aplicación de estos criterios a los casos causados por amatoxinas es limitada.^{2,11}

Es en el estudio de Ganzert et al. que se concluye que el parámetro edad no es considerado un predictor, la duración de la ictericia tiene una baja sensibilidad pues un 83% de los no sobrevivientes ya ha fallecido para el día 9 y el de tiempo de protrombina y la bilirrubina sérica no son los parámetros óptimos, por lo que la creatinina sérica en combinación con el índice de protrombina son los parámetros recomendados en los casos de falla hepática secundario a intoxicación por amatoxinas.¹¹

Referencias

1. Eren, S. H., et al. (2010). Mushroom Poisoning: Retrospective Analysis of 294 Cases. *Clinics*, 65(5), 491-496.
2. Santi, L., et al. (2012). Acute Liver Failure Caused by Amanita phalloides Poisoning. *International Journal of Hepatology*.
3. Plowright, C. B., et al. (1905). Poisoning by Fungi. *The British Medical Journal*, 541- 542.
4. Sáenz, J. A., Macaya, A. y Nassar, M. (1983). Hongos comestibles, venenosos y alucinantes de Costa Rica. *Rev. Biol. Trop*, 31(2), 201-207.
5. Rahmani, F., Bakhtavar, H. E. & Atefeh, G. (2015). Acute Hepatorenal Failure in a Patient Following Consumption of Mushrooms: A Case Report. *Iran Red Crescent Med J.*, 17(3).
6. Romano, G., et al. (2013). Hongos Tóxicos en la Ciudad de Buenos Aires y Alrededores. *Medicina*, 73(5), 406-410.



7. Mengers, U., Pohl, R. & Mitchell, T. (2012). Legalon SIL: The antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13, 1964-1970.
8. 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). *Romanian Journal of Gastroenterology*, 14(3), 267-271.
9. Bergis, D., et al (2012). Treatment of Amanita Phalloides Intoxication by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus). *J Gastrointestin Liver Dis*, 21(2), 171-176.
10. Erden, A., et al (2013). Acute liver failure caused by mushroom poisoning: a case report and review of the literature. *International Medical Case Reports Journal*, 6, 85- 90.
11. Ganzert, M., Felgenhauer, N. & Zilker, T. (2005). Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *Journal of Hepatology*, 42, 202-209.