

SETAS CON AMATOXINAS EN GALICIA: PERSPECTIVA TOXICOLÓGICA, CLÍNICA Y MÉDICO-LEGAL.

AMATOXIN-CONTAINING MUSHROOMS IN GALICIA: TOXICOLOGICAL, CLINICAL AND MEDICO-LEGAL PERSPECTIVE.

SERRULLA BLANCO, M.¹

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: Las intoxicaciones por setas son cada vez más frecuentes, aunque la mayoría son leves. Clásicamente en torno al 90-95% de las letales, las amatoxinas están involucradas en el mecanismo patogénico presentando una letalidad del 1-15%. Estas alteran la síntesis proteica con un alto tropismo hepatorenal y resistencia a la desnaturalización. El tratamiento se basa en la disminución de la absorción, depuración, antidototerapia y trasplante hepático. Galicia, un pueblo clásicamente micófono, experimenta un creciente interés por la micofagia desde el siglo pasado, lo que hoy implica un riesgo incrementado de intoxicación. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realiza una búsqueda bibliográfica estructurada en PubMed y Google Scholar con criterios generales y específicos y se clasifican en 4 bloques principales, sobre los cuales se aplica la síntesis. **RESULTADOS Y DISCUSIÓN:** Estas setas son principalmente de los géneros *Amanita*, *Galerina* y *Lepiota*, *A. Phalloides* es la mayor responsable de estos cuadros. Se estima que entre un 1.26%-8.95% de los micetismos son producidos por amatoxinas, con una letalidad de entre el 1.05%-13.04%. El mecanismo inhibitorio de la RNA polimerasa II puede no ser el principal involucrado en la hepatotoxicidad (autofagia, apoptosis...). Tras la identificación precoz, técnicas como el MARS/ FPSA han demostrado alta probabilidad de ser eficaces, la combinación de antidotos más adecuada debe incluir un inhibidor del OATP3 junto con NAC, y el trasplante hepático precoz bajo criterios King College parece ser el más eficaz. **CONCLUSIONES:** El diagnóstico precoz es el punto clave pronóstico. Los antidotos actuales presentan un grado importante de consenso aunque, en base a los avances en la toxicodinámica actuales, es posible que surjan nuevas dianas en el futuro. En Galicia existe una tendencia incremental en estas intoxicaciones. No existe una correlación directa entre hábitat y epidemiología, probablemente debido a motivos culturales y demográficos.

PALABRAS CLAVE: AMATOXINA, AMANITINA, AMANITA PHALLOIDES, GALICIA, MICETISMO, INTOXICACIÓN, ESPAÑA.

ABSTRACT.

INTRODUCTION: Mushroom poisoning is becoming more frequent, although most are mild. Classically around 90-95% of the lethal ones, amatoxins are involved in the pathogenic mechanism, presenting a lethality of 1-15%. These ones disturb protein synthesis showing a high hepatorenal tropism and resistance to denaturalization. Treatment is based on limiting absorption, clearance, antidotal therapy, and liver transplantation. Galicia, a classically mycophobic community, has experienced a growing interest in mycophagy since the last century, which today implies an increased risk of poisoning. **MATERIAL AND METHODS:** A structured bibliographic search is carried out in PubMed and Google Scholar with general and specific criteria and they are classified into 4 main blocks, on which the synthesis is applied. **RESULTS AND DISCUSSION:** These mushrooms are mainly the genera *Amanita*, *Galerina* and *Lepiota*, *A. Phalloides* being the most responsible for these conditions. It's estimated that between 1.26%-8.95% of micetisms are due to amatoxins, with a lethal rate of about 1.05%-13.04%. The inhibitory mechanism of RNA polymerase II may not be the main one involved in hepatotoxicity (autophagy, apoptosis...). After early identification, techniques such as MARS/ FPSA have shown a high probability of being effective. The most appropriate combination of antidotes should include an OATP3 inhibitor together with NAC, and early liver transplantation under KingCollege criteria seems to be the most effective ones. **CONCLUSIONS:** Early diagnosis is the key prognostic point. Current antidotes present a significant point of consensus although, based on current advances in toxicodynamics, new targets may emerge in the future. In Galicia there is an increasing trend in these poisonings. There is no direct correlation in terms of habitat and epidemiology, probably due to cultural and demographic reasons.

KEY WORDS: AMATOXIN, AMANITIN, AMANITA PHALLOIDES, GALICIA, MICETISM, POISONING, SPAIN.

CONTACTO: misebla@gmail.com

1. INTRODUCCIÓN.

Dentro del reino *Fungi* encontramos gran variedad de organismos que están presentes en nuestro día a día y que utilizamos tanto para hechos tan simples como fabricar cerveza, queso o pan, como para producir antibióticos

que han salvado millones de vidas, antisépticos e incluso fármacos antitumorales. Sin embargo, existen también aspectos perjudiciales, ya que muchos hongos poseen toxinas letales, o son capaces de proliferar y dañar a otros organismos. Las intoxicaciones por la ingesta de setas o micetismos han sido históricamente un

1. Graduado en Enfermería y Medicina por la Universidad de Santiago de Compostela (USC). Máster en cuidados críticos – Especialidad clínica (MASXC) por la Universidad de Santiago de Compostela.

tema recurrente. Uno de los casos más célebres fue el del asesinato del emperador romano Claudio a manos de su esposa Agripina en un banquete que incluía un jugo extraído de *Amanita Phalloides*. Más recientemente han sido destacables otras intoxicaciones letales como la del Papa Clemente VII en 1534, cuando en su bosque privado recogía por error numerosos ejemplares de *A. Phalloides*, o la del compositor J. Schobert, que murió con toda su familia en París a los 33 años en una intoxicación colectiva(1)(2).

Las interacciones patológicas entre los hongos y los humanos pueden producirse de múltiples formas. Desde un punto de vista clínico, se pueden clasificar en dos grandes grupos: las micotoxicosis y los micetismos. Las primeras son producto de la ingesta de alimentos no fúngicos sobre los cuales crece algún tipo de hongo, mientras que los micetismos son las intoxicaciones que se producen por la ingesta del propio cuerpo o esporas de un hongo que ha crecido en un medio natural (1).

En cuanto a los micetismos, a su vez existen dos visiones principales de su clasificación: la perspectiva micotoxicológica y la clinicotoxicológica. La primera y más ampliamente utilizada fue propuesta por Spoerke y Rumack en 1994 e incluye 7 grupos en función de la toxina responsable: Las amatoxinas (ciclopéptidos), las orellaninas (cortinarinas), las giromitrinas (monometilhidracina), la muscarina, el ácido iboténico, la psilocibina y las coprininas. Por otra parte la segunda, mucho más utilizada a nivel médico, incluye una clasificación en función del órgano o sistema diana afecto, que da lugar a 6 grupos de intoxicación: las hepatotóxicas (amatoxinas), nefrotóxicas (orellaninas), neurotóxicas (psilocibinas, muscimol, ácido iboténico), miotóxicas/rabdomiolíticas (ácido carboxílico), endocrino-metabólicas (giromitrinas y coprininas), gastrointestinales, y las mixtas o nuevos síndromes (dermatitis por shiitake, reacciones eritromelalgia-like o el síndrome por paxillus). Esta última es más completa, ya que incluye reacciones e intoxicaciones como el síndrome paxillus (un cuadro infrecuente de anemia hemolítica inmunomediada) o la dermatitis flagelada por

shiitake (una toxicodermia todavía hoy con una etiología incierta), descritas recientemente. Existe también una clasificación sindrómica en función de la sintomatología y su latencia, sin embargo, es la única que carece de un componente toxicológico, por lo que su uso es más restringido a guías de práctica clínica, y algoritmos de decisión terapéutica (3)(4).

Se estima la existencia de 140.000 especies de setas diferentes en la tierra. De ellas apenas han sido catalogadas en torno a 14.000 y, de estas últimas, se han descrito como comestibles en torno a 7.000 (aunque la mayoría sin un interés culinario). Solo 2.000 son consideradas como seguras y apenas 200-300 se consumen con asiduidad. Por otra parte, en torno a otras 200-300 setas se reconocen como tóxicas para el ser humano, algunas de las cuales incluso han sido utilizadas con fines farmacológicos, componiendo un grupo de casi 700 especies las que pueden llegar a poseer dichas propiedades. Sin embargo, de ese pequeño grupo de 200-300 setas que habitualmente se emplean a nivel culinario, muy pocas son comercializadas a gran escala en supermercados, pero su interés gastronómico por ellas ha ido en notable aumento las últimas décadas (4) (5). Debido a esto, la recolección y consumo recreativo de setas es una práctica cada vez más común en muchas sociedades, lo que ha generado a su vez un significativo incremento en el número de intoxicaciones accidentales (6).

Si bien los datos sobre estas intoxicaciones son muy variables, por la poca evidencia publicada, se sabe que la mayoría de ellas son producidas por setas de baja toxicidad, y una gran parte nunca llega a identificarse el tipo de seta, ya que es muy frecuente que los pacientes hayan ingerido numerosas especies diferentes. Aun así, las setas con amatoxinas, tanto en su consumo aislado como mixto, son las principales responsables de las muertes por consumo accidental (90-95% del total de fallecidos), resultando actualmente letales en torno al 35% de los casos sin tratamiento y en torno a un 5-10% con los tratamientos disponibles actualmente según varios registros (7).

En el mayor registro actualizado en 2021

(EE.UU.), de los 7.514 casos registrados, tan solo 95 (1.26%) se debieron a intoxicaciones por setas con amatoxinas, siendo el 68.29% intoxicaciones por setas desconocidas (8). Sin embargo, cabe destacar que la incidencia de intoxicaciones por amatoxinas es notablemente inferior en Estados Unidos que en la región europea y que no todas las intoxicaciones por setas con amatoxinas son identificadas y clasificadas como tal.

A nivel español existe mucha menos información epidemiológica al respecto de estas intoxicaciones. Uno de los pocos registros a gran escala que desglosa las setas hepatotóxicas proviene del Dr. Josep Piqueras realizado entre 1982-1997 en el que se informan 166 intoxicaciones (64.4% Amanitas, 20.5% Lepiotas, 1.2% Galerinas) con una tasa de letalidad del 7.2% (9). Hoy en día se estima que la tasa de letalidad para intoxicaciones por amatoxinas se sitúa entre el 1%-15%, según varias series (10). Según información del Servicio de Información Toxicológica (SIT), se estima que en España ocurren en torno a 200-400 intoxicaciones por setas anualmente, de las cuales 100-200 requieren ingreso hospitalario; de esta cifra de ingresos, aproximadamente un 30% (30-60 intoxicaciones) se deben a síndromes ciclopeptídicos confirmados y no confirmados, de lo que se extrae que aproximadamente un 15% del total de intoxicaciones se deben a intoxicaciones por setas con amatoxinas, dato significativamente superior al registro americano mencionado anteriormente (11).

Las amatoxinas son el principal tóxico presente en los hongos de alta toxicidad y son las principales responsables del antiguamente denominado síndrome faloidiano (al que hoy se le prefiere denominar síndrome ciclopeptídico) (1). No obstante, también las virotoxinas (únicas exclusivas de la *A. Virosa*), las falolisinas y las falotoxinas suelen aparecer asociadas a ellas y contribuyen a su potencial lesivo, por mecanismos muy similares a las primeras. De los 9 subtipos de amatoxinas existentes, hoy conocemos que son las α -amatoxinas y β -amatoxinas las que más implicación tienen en la hepatotoxicidad aguda. Estas actúan como inhibidores de la ARN polimerasa II, deteniendo

la síntesis proteica celular a nivel nuclear (6).

Lo más relevante a nivel clínico de estos polipéptidos es que son capaces de producir toxicidad incluso después de ser calentados, congelados o desecados, así como también son resistentes a las secreciones digestivas, lo que los hace especialmente peligrosos (6).

Las setas con alta concentración de amatoxinas principalmente son las de los géneros *Amanita* (*Amanita phalloides* (Figura 1), *A. virosa* y *A. verna*), *Lepiota* (*L. brunneoincarnata*) y *Galerina* (*Galerina marginata*) y una especie del género *Conocibe* (*C. filaris*) (6). Su consumo comúnmente provoca un cuadro gastrointestinal inespecífico de aparición tardía (6-24 h) con náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal debido a la absorción de las amatoxinas por los enterocitos por un mecanismo todavía desconocido. Tras esta primera fase, se inicia un periodo de pseudo-recuperación que habitualmente suele durar entre 24-36h y, partir de este, es cuando comienza el fallo hepatocelular agudo (2-5 días) que suele ser el responsable del fallecimiento. Estas toxinas son excretadas rápidamente por la orina en gran cuantía tras su ingesta, sin embargo, una pequeña cantidad puede ingresar en la circulación enterohepática y exponer a los hepatocitos de forma continuada, esto último es lo que más se ha relacionado con su alta lesividad (7).

Los tratamientos hoy en día disponibles son limitados y no existe ningún antídoto con eficacia clínica demostrada. En el manejo de la intoxicación se aplican inicialmente medidas de soporte encaminadas a disminuir la absorción y entrada en el hepatocito (lavado gástrico, carbón activo, drenaje biliar, plasmaféresis, aumento de la diuresis) y a reducir la toxicidad hepática con antídotos poco específicos como la Penicilina G benzatina (PEN G), la N-Acetil cisteína (NAC), o silimarina (SIL). En los casos más graves, que presenten un fallo hepático, puede ser necesario el trasplante (12).

Un factor muy importante en la distribución de estas intoxicaciones ha sido el aspecto cultural. Wasson clásicamente describió dos tipos de relaciones de los humanos con la micología: los



FIGURA1: *Amanita Phalloides* en medio natural. Fotografía: Miguel Serrulla Blanco 2022.

pueblos micófilos y los micófobos. Entre estos pueblos micófobos se incluían castellanos, griegos y anglosajones, y entre los micófilos destacaban vascos, catalanes, franceses, italianos y rusos. Sin embargo, esto ha cambiado en los últimos años gracias a los intercambios culturales, el conocimiento universitario creciente sobre hongos silvestres comestibles, y las asociaciones micológicas que aparecen en toda la península(2).

Si bien el consumo de hongos silvestres en Galicia ha tenido una imagen muy desfavorable, llegando a conocerse a estos con nombres como “pan do demo”, “pan do porco”, “pucho de sapo” o “pan de cobra”, en los últimos años Galicia también ha sido una región que ha experimentado este creciente interés por la micofagia. Ya desde la década de los años 40 se iniciaron las primeras investigaciones sobre micología por parte del profesor y catedrático de farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela, el Dr. Mariano Losa España, su hijo el profesor José María Losa Quintana o, ya más recientemente, el Dr. Luis Freire y la Dr. Marisa

Castro (13). Hoy en día es una referencia muy importante la Federación Galega de Micología, que ha publicado hasta 22 números de la revista científica Tarrelas, o el Grupo Micológico Galego que, a través de la revista Mykes y su web, recopilan información actualizada sobre micología en Galicia, incluyendo un catálogo de setas único en la comunidad (14).

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS.

El propósito de este trabajo es el de revisar la evidencia actual disponible sobre las intoxicaciones por setas con amatoxinas en un entorno en el que cobran una gran relevancia: donde existe una mayor incidencia de aparición en la naturaleza de estos hongos debido a las características naturales del noroeste peninsular, y donde es frecuente en el momento actual su recolecta y consumo particular. En la Tabla 1 se exponen los principales objetivos de este estudio.

CATEGORIA	OBJETIVOS
PRINCIPALES	<ul style="list-style-type: none"> — Evaluación de las características toxicológicas de las amatoxinas. — Estudio del estado actual en el manejo clínico de las intoxicaciones por setas con amatoxinas. — Evaluación de las características micológica y botánicas de setas con amatoxinas en el entorno gallego.
SECUNDARIOS	<ul style="list-style-type: none"> — Resaltar la importancia de los micetismos y su aproximación clínica — Estudio de las intoxicaciones en Galicia.

TABLA 1: Objetivos principales y secundarios del estudio.

3. METODOLOGÍA.

En este trabajo se han utilizado tres software principalmente: Microsoft Office Word (Office 365) como soporte de redacción, GIMP (v.2.10.12) como herramienta para la edición de imágenes y gráficos, y Microsoft Office Excel para el análisis de datos. Además, también se utiliza la herramienta web de cartografía del Ministerio para la Transición Ecológica y Reto Demográfico del Sistema de información del banco de datos de la naturaleza (BDN).

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica por un solo investigador entre mayo de 2022 y diciembre de 2022. Los dos principales motores de búsqueda utilizados son PubMed y Google Scholar. Sin embargo, también se valoran fuentes accesorias como libros o sitios web que, por recomendación de expertos o alusiones bibliográficas, son incluidas en el curso del estudio.

3.1. ESTRATEGIA POR BLOQUES DE BÚSQUEDA.

Debido a la amplitud y heterogeneidad del propósito a estudio, y aunque la búsqueda general se realice bajo unos criterios unificados antes de la clasificación final, en la estrategia principal del estudio se evalúan las características diferentes en los temas tratados en esta revisión mediante el diseño de bloques de búsqueda. Para ello se aplican unos criterios específicos por cada uno de los bloques, que

servirán de guía a lo hora de ser clasificados. Estos estudios son analizados en profundidad en la siguiente fase, donde se aplican criterios de inclusión/exclusión para dar lugar a la selección final. Los bloques contemplados en el estudio, son citados a continuación: Bloque inicial, Bloque de búsqueda dirigida I (amatoxinas y setas), Bloque de búsqueda dirigida II (aspectos clínicos) y Bloque de búsqueda III (aplicación al entorno a estudio), que se desglosan a continuación:

3.1.1. Bloque inicial:

En el bloque inicial se busca como objetivo reunir la información más relevante al respecto con el uso de palabras clave como *amanitin*, *amatoxin*, *amanita phalloides*, *intoxication*, *poisoning*. El objetivo es realizar una búsqueda lo más amplia posible con evidencia de alta calidad y de carácter general (epidemiológica, conceptos básicos sobre micetismos y amatoxinas, aspectos históricos...) por lo que se decide incluir solamente filtros que seleccionen revisiones sistemáticas y metaanálisis con un amplio rango temporal.

3.1.2. Bloque de búsqueda dirigida I: amatoxinas y setas.

En este bloque de búsqueda se focalizan los aspectos más relevantes sobre la toxicocinética/toxicodinamia, campo micológico,

y características moleculares de las amatoxinas. Las palabras clave utilizadas incluyen: *amatoxin*, *amanitin*, *Amanita*, *mushroom*, *poisoning*, *OATP1B3*, y *RNA polymerase*. Además, son valorados estudios experimentales, con menor grado de evidencia que en el anterior bloque. El aspecto diferenciador es que aquí se concede mayor prioridad a la data de la fuente, puesto que se trata de información parcialmente variable temporalmente. En el subapartado micológico es de especial relevancia la consulta de atlas y fuentes no experimentales, donde se recopila información específica de las setas a estudio, así como bases de datos web contrastadas con expertos para la búsqueda de especies de menor relevancia en este ámbito.

3.1.3. Bloque de búsqueda dirigida II: aspectos clínicos.

Dada la naturaleza del estudio, en este bloque se concretan los temas relacionados con la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de estas intoxicaciones de una forma específica. Las palabras clave utilizadas son: *amatoxin*, *amanitin*, *amanita phalloides*, *poisoning*, *diagnosis*, *management*, *therapy*, y *treatment*. Este es el bloque en el que mayor importancia tiene la evidencia reciente, proveniente tanto de estudios experimentales, como de revisiones o metaanálisis. Debido a los nuevos avances surgidos en los últimos años al respecto, y el gran volumen de información disponible, este es el bloque donde mayor esfuerzo concentra esta revisión.

3.1.4. Bloque de búsqueda dirigida III: aplicación al entorno de estudio.

En este último bloque es donde se encuentra la mayor limitación de la evidencia, debido a la poca información disponible al respecto, y donde es más difícil su obtención y análisis. Son igualmente de utilidad bases de datos médicas con una búsqueda dirigida al ámbito nacional, aunque el eje principal gira entorno a libros de micología referidos a Galicia o al norte de la península ibérica...

3.2. RESULTADOS DE LABÚSQUEDA.

El proceso de búsqueda y selección de estudios es reflejado en la Figura 2, basada en las recomendaciones de las guías PRISMA 2020 (15) para revisiones bibliográficas, adaptado en este caso a la metodología de este trabajo. En este diagrama es representado el compendio de todas las búsquedas realizadas.

Como se observa en el diagrama de flujo adyacente, del total de 161 registros examinados durante la fase de “búsqueda de la evidencia”, procedentes de bases de datos, libros, sitios web o registros, son seleccionados por texto completo o idioma un total de 149 documentos. De estos 149, son excluidos en la fase final de “análisis final, selección y clasificación” bajo los criterios de inclusión/exclusión globales un total de 108 registros, quedando incluidos como bibliografía para este estudio 43 documentos utilizados durante la fase de “redacción” del estudio.

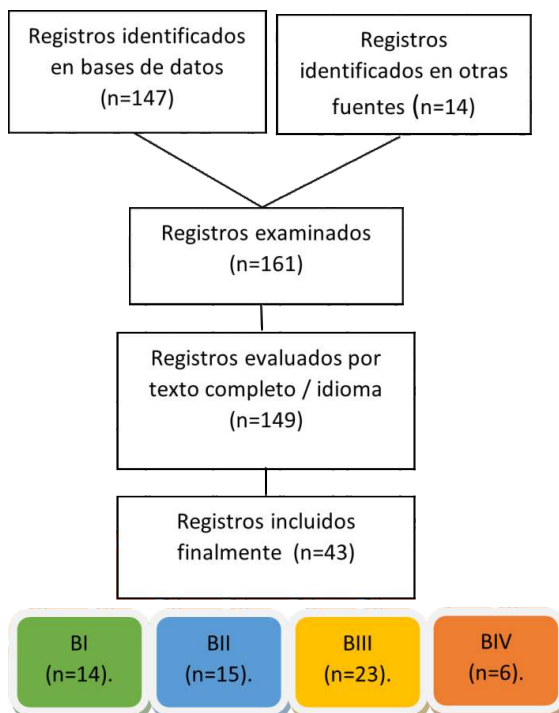


FIGURA 2: Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección.

Tras el proceso de clasificación de estudios de la “fase de análisis preliminar” y su posterior selección bajo los criterios propuestos, finalmente son incluidos en el Bloque I 14 estudios, 15 estudios en el Bloque II, 23 estudios en el bloque III y 6 estudios en el bloque IV. El sumatorio total de los estudios en cada bloque difiere al número de estudios finalmente seleccionados debido a que existen trabajos que son utilizados en más de un bloque como fuente bibliográfica.

A continuación se plantea el desglose de los tipos de estudios que son incluidos en cada bloque:

- **BLOQUE INICIAL:** Selección de 14 citas bibliográficas tras la búsqueda, entre las cuales encontramos: 7 revisiones bibliográficas, 1 metaanálisis, 1 Ensayo clínico aleatorizado (ECA), 1 tesis doctoral, 2 libros, 1 informe estadístico y una base de datos específica.
- **BLOQUE DE BUSQUEDA DIRIGIDA I: AMATOXINAS Y SETAS:** Selección de 15 citas bibliográficas, entre las cuales encontramos: 5 revisiones bibliográficas, 1 tesis doctoral, 3 libros, 1 ficha técnica, 1 ECA, 1 base de datos específica y 1 aplicación web de cartografía interactiva.
- **BLOQUE DE BUSQUEDA DIRIGIDA II: ASPECTOS CLÍNICOS:** Selección de 23 citas bibliográficas, entre las cuales encontramos: 11 revisiones bibliográficas, 1 metaanálisis, 2 estudios de cohortes, 1 guía de actuación y 8 ECA.
- **BLOQUE DE BUSQUEDA DIRIGIDA III: APLICACIÓN AL ENTORNO DE ESTUDIO:** En este bloque son aplicadas un total de 6 citas bibliográficas, entre las cuales encontramos: 2 libros, 1 base de datos específica, 1 artículo, 1 base de datos oficial y una aplicación web de cartografía interactiva.

3.3. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD.

Los siguientes criterios son tenidos en cuenta desde la perspectiva global. Una vez que cada estudio ha sido asignado a su bloque y revisado en profundidad, el compendio final de trabajos incluidos deberá cumplir dichos criterios.

3.3.1. Criterios de inclusión de artículo:

- **MAYORES:**
 - Objetivo del estudio en relación a las intoxicaciones por setas con amatoxinas.
 - Actualidad de la referencia: Aunque no se establecen parámetros fijos de búsqueda, se concederá prioridad a los estudios de menos de 10 años de antigüedad, exceptuando de esto a aquellos que hagan referencia a información no variable o cuyo enfoque no esté presente en artículos con mayor actualidad.
 - Acceso libre o con las credenciales institucionales de la Universidade de Santiago de Compostela.
- **MENORES**
 - Información del estudio en referencia a la zona geográfica de Galicia o norte peninsular.

3.3.2. Criterios de exclusión:

- Temática no relacionada con intoxicaciones de setas que no contengan de forma demostrada (o bien analítica o literariamente) amatoxinas en su composición.
- Texto no disponible en español o inglés.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 ASPECTOS MICO-BOTÁNICOS Y APLICACIÓN A GALICIA.

Como se observa en la Tabla 3, en cuatro géneros taxonómicos se incluyen la mayoría de setas con demostrado contenido en amatoxinas mediante técnicas analíticas. De los 36 hongos citados, 11 pertenecen al género *Amanita*, 16 al género *Lepiota*, 8 al género *Galerina* y tan solo uno al género *Conocybe*. Entre ellos, la mayor relevancia en cuanto a su aparición en la península ibérica tan solo es reconocida a 8: 3 *Amanitas*, 3 *Lepiotas*, 1 *Galerina* y 1 *Conocybe*, que son resaltadas mediante subrayado en la tabla 3 (1) (13). Sin embargo, debido a la distribución, confusiones, concentración de amatoxinas, o frecuencia de aparición, la mayoría no son responsables de intoxicaciones de forma significativa. De esta forma, tampoco todos los tipos de amatoxinas aparecen en todas

las especies responsables de estas intoxicaciones.

El género con más importancia clínico-toxicológica es sin duda el *Amanita*. Este comprende como mayores representantes a la *A. phalloides*, *A. Verna* y *A. Virosa*. La primera es, sin duda, la más frecuente en Europa y, en concreto, en el noreste y noroeste de la península ibérica. Se considera la máxima responsable de la mayoría de intoxicaciones en la región gallega, tanto por su abundancia como por su similitud con otras especies comestibles y frecuentes entre las que se encuentran: el género *Agaricus* (en el que se incluye el champiñón común) o, dentro del género *Russula*, la *R. Virescens*, ambos también muy presentes en esta comunidad (1) (16). Por otra parte, las especies *Verna* y *Virosa* (o “destroying angels”) son mucho más frecuentes en el continente americano, aunque la *A. Verna* ha sido descrita con asiduidad en los montes gallegos, especialmente en primavera (1).

<i>Amanita</i>	<i>Lepiota</i>		<i>Galerina</i>	<i>Conocybe</i>
- <u><i>A. Phalloides</i></u>	- <i>L. Rufescens</i>	- <u><i>L. Subincarnata</i></u>	- <i>G. sulcipes</i>	- <u><i>Conocybe filaris</i></u>
- <u><i>A. verna Bull</i></u>	- <i>L. Castanea</i>	- <u><i>L. Brunneoincarnata</i></u>	- <i>G. Badipes</i>	
- <u><i>A. virosa Lamm</i></u>	- <i>L. Clypeolarioides.</i>	- <i>L. Kühnerii</i>	- <i>G. Beinrothii</i>	
- <i>A. bisporigera Atk</i>	- <i>L. Griseovirens</i>	- <i>L. Langei</i>	- <i>G. helvoliceps.</i>	
- <i>A. teunifolia Murr</i>	- <i>L. Felina.</i>	- <i>L. Xanthophylla.</i>	- <i>G. venenata</i>	
- <i>A. ocreata Peck</i>	- <i>L. Josserandii</i>	- <i>L. Brunneolilacea</i>	- <i>G. fasciculata</i>	
- <i>A. suballiancea Murr</i>	- <u><i>L. helveola sensu</i></u>	- <i>L. Heimii</i>	- <u><i>G. marginata</i></u>	
- <i>A. capensis</i>	- <i>L. Pseudohelveola</i>	- <i>L. Ochraceofulva</i>	- <i>G. autumnalis</i>	
- <i>A. porrinensis</i>				
- <i>A. decipiens</i>				
- <i>A. hygroskopica.</i>				
- <i>A. magnivelaris.</i>				

TABLA 3: Principales setas con contenido demostrado en amatoxinas clasificadas por género.

La mayor concentración de amatoxinas en la *A. phalloides* se encuentra en el sombrero, las láminas y el anillo, siendo la volva y el pie, zonas con mayor concentración de falotoxinas. Estas diferencias pueden llegar a ser muy significativas, habiéndose demostrado

concentraciones hasta 2 veces superiores en el sombrero que en el pie y, a su vez, en este dos veces superiores a los de la volva. De esta forma, también se ha demostrado como un factor muy importante, la genética de cada seta y la influencia del entorno ambiental que las

rodea. Algunos de los factores determinantes de la concentración de amatoxinas incluyen el pH del suelo (mayor concentración de amatoxinas

en pH ácidos), la climatología, o las asociaciones ectomicorrizales con la vegetación que las rodea (17).



FIGURA 3: Principales setas con contenido en amatoxinas descritas en la península ibérica. 1: *A. Phalloides* (Miguel Serrulla); 2: *A. Verna*; 3 *A. Virosa*; 4 *L. Helveola*; 5 *L. Subincarnata*; 6 *L. Brunneoincarnata*; 7 *G. Marginata*; 8 *Conocybe Filaris*.

Entre los dos géneros restantes, con diferencia mucho menos frecuentes, *Lepiota* cobra mayor relevancia en la península (concretamente en Galicia) (*brunneoincarnata*, *helveola* y *subincarnata* como las tres especies predominantes), y es especialmente importante puesto que su hábitat es cercano a entornos poblados (praderas, bordes de caminos...). Dentro del género *Galerina*, a diferencia de *Lepiota*, solo se encuentra una especie relevante con amatoxinas, la *Galerina marginata*, la más infrecuente de todas en nuestro entorno. Y, por último, un género con reconocido contenido en amatoxina el *Conocybe*, dentro del cual tan solo se incluye una especie: *Conocybe Filaris*, también importante a tener en cuenta debido a su presencia descrita en el norte de España.

En la Figura 3 se observan las principales setas descritas en el noroeste de la península ibérica (2) (13) con contenido probado en amatoxinas. Desde el punto de vista clínico, cabe especial mención a sus principales confusiones con otros tipos de setas que sí son comestibles. La *A.*

Phalloides presenta como principales confusores a la *Russula virescens*, *Russula cyanoxantha*, *Russula vesca*, *Tricholoma ecuestre* y *Tricholoma portentosum*. Por otra parte, la *A. Verna* se podría confundir con *Leucoagaricus leucothites*, *Agaricus Campestris* y *Calocybe Gambosa* (estas dos últimas con volva), la *A. Virosa* también con el género *agaricus* y algunas lepiotas blancas (aunque su olor fétido dificulta su confusión), las tres lepiotas son fácilmente confundibles entre ellas aunque sigue siendo el género *agaricus* su principal confusor dadas las tonalidades rojizas, escamas, y su pequeño tamaño. La *G. Marginata* presenta un principal confusor común en España que es la *Kuehneromyces Mutabilis* (además de la *G. autumnalis*, pero poco común e igualmente tóxica) además de ciertas setas del género *Psilocibe* y, por último, el *C. Filaris* con el *C. Aporos* (mucho más común y comestible) e igualmente con setas alucinógenas del género *Psilocibe* presentes en Galicia, debido a sus hábitats coprofílicos y de descomposición vegetal(16)(18).

En cuanto a los registros hoy en día sobre mapas de distribución de hongos macromicetos en la comunidad gallega, encontramos que generalmente son escasos y dependientes de la observación particular. Sin embargo, en base a su hábitat, podemos hacer ciertas inferencias sobre su densidad de aparición. Como se observa en la Tabla 4, este es muy variable en función de la especie a estudio y, además, presenta una amplia polivalencia; pero dado que la especie más representativa a estudio es la *A. Phalloides*, este debería incluir principalmente bosques con abundancia en árboles planifolios o bosque de frondosa, muy bien diferenciado y abundante en Galicia.

Concretamente esta seta es abundante en bosques donde frecuenten tipos de árboles con los que pueda establecer asociaciones ectomicorrizales como los robles, encinas, castaños, hayas, alcornoques, abedules o avellanos. Asimismo, se considera que, dentro de su gran polivalencia, es menos frecuente en su asociación con eucaliptos o coníferas. Esta seta es un hongo acidófilo, con preferencia por suelos de tipo ácido y, como muchos otros, con una gran necesidad de humedad para su

correcto desarrollo.

Los tipos de bosque de frondosa mencionados anteriormente son seleccionados en el visor cartográfico utilizando como base de datos el mapa forestal de España (MFE50). Mediante la superposición de capas podemos diferenciar que estos están principalmente localizados en la comunidad de Ourense y sur de Lugo. Aunque existe cierta densidad en el este de la provincia de Pontevedra, su abundante presencia de masas arbóreas invasoras como el eucalipto, la cual se extiende muy densamente por el norte y oeste de la comunidad, hace la región litoral gallega un lugar con un hábitat menos favorable para el desarrollo de estos de hongos. Asimismo la distribución de coníferas presenta un patrón similar (20). Es por esto que la región más proclive para la aparición de estas especies debería ser localizada en torno al sur de Lugo y noreste de Ourense. Sin embargo, es de especial mención que setas como la *A. Phalloides* son altamente ubicuas en cuanto a su capacidad de crecer en hábitats menos favorables y con condiciones climáticas adversas.

<i>Amanita Phalloides</i>	Entre finales de verano y otoño bajo planifolios (castaños, alcornoques, robles...) y muy ocasionalmente bajo coníferas con afinidad por suelos ácidos (19).
<i>Amanita Verna</i>	Crece fundamentalmente en primavera de forma bastante ubicua (robles, encinares, coníferas...) sobre suelos silíceos (16).
<i>Amanita Virosa</i>	Bosques caducifolios-planifolios principalmente en otoño y de forma aislada (16).
<i>Lepiota Brunneoincarnata</i>	Desde verano a otoño en praderas, parques, bordes de caminos, jardines con vegetación alta y árboles planifolios (16).
<i>Galerina Marginata</i>	Crece en otoño sobre troncos y ramas fundamentalmente de coníferas en degradación (19).

TABLA 4: Distribución por hábitats de las principales setas con amatoxinas presentes en el noroeste peninsular.

4.2. EPIDEMIOLOGIA DE LAS INTOXICACIONES POR SETAS EN EL MUNDO, ESPAÑA Y GALICIA.

El American Association of Poison Control Center (AAPCC), presenta anualmente un informe sobre su vigilancia epidemiológica

nacional. En este caso, el más actualizado, de 2022, de un total 1,025,478 intoxicaciones registradas por sustancias no farmacológicas, un 0.737% (n=7.514) fueron clasificados como micetismos y un 1.26% (n=95) como intoxicaciones confirmadas por amatoxinas. Entre aquellas que se clasificaron como

micetismos, igual que se puede observar en otros registros a nivel internacional, nunca pudo ser identificada una seta causante en el 68.29% de las situaciones, lo que genera un importante sesgo sobre el propósito a estudio(8).

Sin embargo, entre los 95 casos en los que se realizó un análisis confirmatorio para amatoxinas, el perfil epidemiológico demostró que los grupos de edad más afectados fueron los mayores de 20 años (58.13%), seguido de los menores de 5 años (22.09%). El 79.3% de estas se produjeron en un contexto accidental y un 23.25% en un contexto intencionado. El resultado de las intoxicaciones demostró que la mayoría tuvieron efectos leves o moderados (87.5%) y un 10.71% efectos graves, habiendo fallecido tan solo 1 de ellos durante este año (8). En cuanto a los tipos de setas responsables, es el registro de la North American Micology Association (NAMA) uno de los más grandes hasta la fecha, donde se expone un análisis desde diciembre de 1975 hasta diciembre de 2005 de los micetismos que tienen lugar en este país. En este registro se identificó que, de un total de 1641 micetismos con toxina confirmada, 147 (8.95%) se debieron a amatoxinas, con un promedio de 6 intoxicaciones/año, dentro de las cuales se definió una tasa de letalidad del 11%. Asimismo, la principal seta identificada fue la *Amanita Phalloides* (37.16%), seguida de la *Amanita virosa* (17.56%) y la *Amanita bisporigera* (12.16%). Estos datos son concordantes con otros estudios presentados hasta la fecha, exceptuando la distribución de las setas responsables, aunque esto podría deberse a la bien conocida diferente distribución de las setas entre América y Europa(21).

A nivel europeo, cada país establece un sistema de registro epidemiológico de intoxicaciones bajo los criterios establecidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud), que a su vez determina la directiva general organizativa y de gestión necesaria en cada centro. En el caso de España, el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses (INTCF) y, en particular, el Servicio de Información Toxicológica (SIT) es la entidad responsable de dicho registro epidemiológico. Este organismo no incluye en sus informes públicos información referente a ningún tipo de micetismo, sin embargo, sí que se

publicó un informe de un análisis puntual de intoxicaciones por setas en el año 1992, en el cual se objetivó que el 0.231% de las intoxicaciones habían sido micetismos confirmados, siendo los varones adultos el principal grupo afectado. En este informe se evidencia también que, de los 178 micetismos registrados, un 3.37% se habían producido en Galicia (séptima posición), siendo la comunidad más afectada a nivel peninsular la comunidad catalana con un 14.60% de estas. En este documento también se aprecia un aumento de la densidad de intoxicaciones centrada en el norte peninsular (67.25%), sin embargo, la distribución geográfica no presenta una total correlación con el hábitat de la seta objetivo(22). En otro registro realizado, relevante a nivel español, entre el año 2009 – 2015, que analizó 427 micetismos con seta y toxina confirmadas, se vio que, de las 115 intoxicaciones por amatoxinas, 14 se habían producido en la comunidad gallega (12.1%), teniendo estas una tasa de letalidad del 14%. Del total de intoxicaciones en España, por otra parte, se observó una tasa de letalidad del 13.04%. En cuanto al trasplante hepático, tan solo un 12.5% de los pacientes fallecieron tras ser trasplantados y ninguno de estos ocurrió en Galicia, aunque este dato podría estar influenciado por una muestra de tan solo 8 trasplantados en este periodo (1). Este mismo autor realiza previamente otro análisis en el periodo comprendido entre 1982 y 1997, en el cual se estudian 166 intoxicaciones confirmadas por amatoxinas, de las cuales 13 (7.2%) presentaron un resultado fatal(9). No obstante, a nivel español, no encontramos ningún otro registro estandarizado de acceso público para este tipo de intoxicaciones, por lo que es difícil extraer conclusiones sólidas, en comparación con los registros americanos presentados con anterioridad.

En la Tabla 5, podemos observar una comparativa de estos estudios, donde se resaltan los aspectos más relevantes. Entre un 1.26%8.95% del total de micetismos son producidos por amatoxinas y estos presentan una letalidad de entre el 1.05%13.04%, según las series analizadas.

En Galicia, por otra parte, el sistema de

codificación actual tan solo permite una aproximación grosera de los micetismos a través de la codificación para atención especializada, ya que la codificación propuesta para primaria tan solo contempla un código “CIAP: A86.02: Intoxicación por plantas /

animales venenosos”. En el caso de atención especializada sí que podría tener utilidad un análisis detallado de estas intoxicaciones en futuras investigaciones, ya que el código CIE 9: “988.1: Efecto tóxico de setas y champiñones” podría tener una mejor aplicabilidad.

	Periodo a estudio	Intoxicaciones analizadas.	Micetismos confirmados	Hepatotoxicidad por amatoxinas	Fallecidos por amatoxinas
AAPCC	2022	1.025.478	7514	95 (1.26%)	1 (1.05%)
Dr. Piqueras	2009 2015	427 (micetismos)	427	115	15 (13.04%)
NAMA	1975 2005	1641 (micetismos)	1641	147 (8.95%)	16 (11%)
Dr. Piqueras	1982 1997	166 (micetismos por amatoxinas)	166	166	13 (7.2%)

TABLA5: Comparativa entre los principales registros actuales sobre intoxicaciones por setas con amatoxinas.

4.3. TOXICOCINÉTICA Y TOXICODINÁMICA DE LASAMATOXINAS.

Las amatoxinas son octapéptidos bicíclicos de aproximadamente 900g/mol, neutros o ácidos, cristalinos solubles en disolventes como el agua o el metanol, que están presentes en determinados géneros y especies de setas tóxicas. Hasta la fecha se han identificado un total de 9 amatoxinas diferentes (α -amanitina, β -amanitina, γ -amanitina, ϵ -amanitina, amanina, amaninamida, amanulina, ácido amanulínico, y proamanulina) aunque la toxicocinética y toxicodinámica apenas se conoce de tan solo la α -amanitina y la β -amanitina (6). Estos compuestos hidrosolubles comparten la característica de ser resistentes al calor, al frío, a la desecación (lo que explica que no sean destruidas durante el procesamiento alimentario), así como a los ácidos gástricos y la mayoría de mecanismos detoxificadores humanos. El resto de toxinas asociadas a las amatoxinas en la mayoría de ejemplares (falotoxinas, falolisinas o virotoxinas) también tienen un potencial dañino relevante y, por ello, necesitan especial mención. Su distribución micológica es menos conocida, incluso se ha descrito la presencia de falotoxinas y virotoxinas en setas que carecen de amatoxinas y producen un daño similar. Estas son, de hecho,

responsables de una toxicidad más precoz, aunque presentan un perfil de hepatotoxicidad de 10 a 20 veces menos grave que las amatoxinas (23). Algunas de ellas, como las virotoxinas, solamente han sido descritas en ejemplares de *A. virosa*, estando ausentes en la *A. Phalloides* (2). Las dosis tóxicas de las amatoxinas en humanos tan solo han sido estudiadas para la α -amatoxina, estableciéndose una LD₅₀ oral de 0.1 mg/Kg. Cada gramo de seta en seco contiene entre 1.5-2.5 mg de amatoxina, por lo que tan solo un ejemplar de tamaño medio (20-30 g) podría ser letal para un humano. Cabe destacar que no solo su ingesta es susceptible de producir toxicidad, puesto que incluso ha sido demostrado analíticamente la presencia de amatoxinas en las esporas de la seta. Esto podría explicar la toxicidad oral ligada a la manipulación de la seta con las manos, aunque no ha sido demostrada la posibilidad de que la vía inhalatoria pueda tener alguna implicación (1).

En la Figura 4 podemos observar un resumen esquemático de cómo las amatoxinas ingresan en la circulación sistémica, se excretan, y actúan sobre las principales dianas involucradas en su hepatotoxicidad. Debido a la ausencia de metabolización hepática y la casi nula tasa de

unión a la albumina plasmática, las α y β amatoxinas, una vez ingeridas, se absorben rápidamente en el tubo digestivo y son detectables en orina entre 90-120 min post-ingesta. Por esta vía es excretado el 80-90% de la toxina, con una fracción de excreción máxima en las primeras 72 horas, siendo aproximadamente su vida media plasmática de

entre 10-15h. No obstante, algunas series afirman que trazas de amatoxinas han podido ser detectadas incluso 4-5 días después de la ingesta del hongo, lo que podría justificar ciertas técnicas de depuración y analíticas hasta ese momento (6). El resto de la excreción es completada vía biliar y fecal debido a la circulación enterohepática.

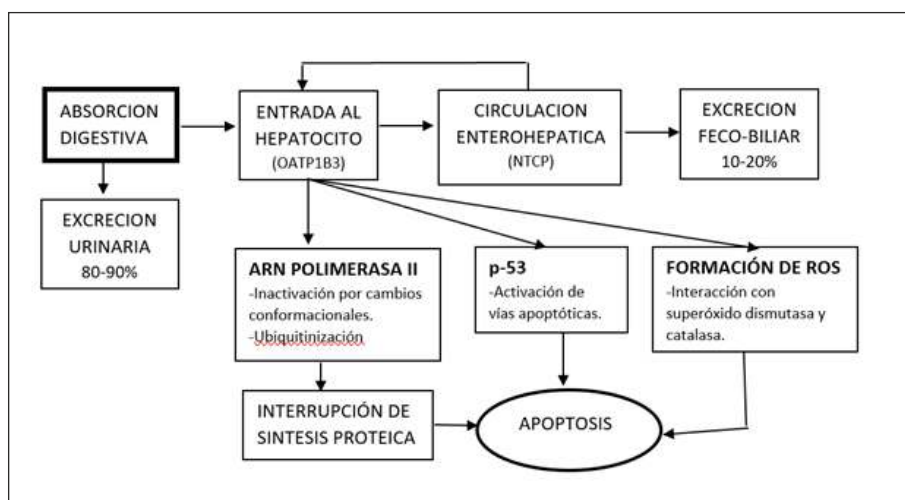


FIGURA 4: Síntesis del modelo clásico sobre toxicocinética y toxicodinamia de las amatoxinas. Esquemización: Miguel Serrulla.

Los principales transportadores de las amatoxinas en el humano son el OATP1B3 en la membrana sinusoidal del hepatocito y el NTCP tanto en la membrana basal del hepatocito como en las células acinares pancreáticas. El primero es el realmente responsable de la entrada del tóxico en el hígado, así como el segundo lo es de la reabsorción de las sales biliares en sangre portal. La entrada masiva del tóxico al hígado y su gran potencial lesivo es altamente dependiente de la expresión y función de estos transportadores; es por eso que han sido consideradas las principales dianas terapéuticas de la mayoría de los antidotos disponibles como la sibilina, la PEN G, la ciclosporina A, y la Rifampicina, las cuales inhiben el OATP1B3, o la metilprednisolona y el ezetimibe, capaces de inhibir el NTCP (23) (24).

La rápida absorción de las amatoxinas por el hepatocito y la recirculación enterohepática son las claves de su especial toxicidad, puesto que

esto explica una exposición prolongada a un tóxico que fisiológicamente el ser humano depura relativamente rápido. Aunque el gran acúmulo de tóxico en los riñones también puede causar necrosis tubular aguda en este órgano, debido a la presencia manifiesta del transportador de la toxina (25), es en el hígado donde se desarrollan las tres vías clásicamente conocidas, que llevan a la lisis hepatocitaria: la inhibición de la ARN polimerasa II (principal mecanismo de acción descrito), la activación de vías apoptóticas vía TNF y p53, y la necrosis inflamatoria hepatocitaria por el incremento del estrés oxidativo (formación masiva de radicales libres).

Biológicamente, sin embargo, el principal potencial tóxico de las amatoxinas se debe a la interrupción de la síntesis proteica. Ya en 1967 surgen las primeras hipótesis sobre la capacidad de la α -amatoxina para disminuir el ARN nuclear, y durante los años 70 se descubre

la interacción de esta con la RNA polimerasa II. Pero no es hasta la primera década del siglo XXI cuando se consigue precisar las interacciones toxina-enzima que llevan a la interrupción en la transcripción-elongación proteica (25). Según la evidencia más reciente, hoy en día sabemos que el punto de unión de la amatoxina a las RNA polimerasa II se encuentra entre las subunidades RNAPb1 y RNAPb2, desde donde se propone que es capaz de interactuar con el trigger loop y el bridge hélix, dos estructuras que componen la secuencia carboxi-terminal de la proteína, causando en ellos cambios conformacionales que llevan a la interrupción en el proceso de elongación, y alterando la síntesis de ARNm (25). También se ha propuesto la hipótesis de que esta toxina es capaz incluso de degradar la subunidad RNAPb1 en fibroblastos de ratón de forma irreversible, principalmente mediante ubiquitinización y destrucción proteasómica (6) (23). Las otras dos enzimas homólogas, la RNA polimerasa I y III, presentan sin embargo interacciones diferentes con las amatoxinas: En el primer caso, la RNA polimerasa I se describe como inmune a la acción de las amatoxinas, sin embargo la RNA polimerasa III podría ser afectada si la concentración de toxinas es suficientemente alta (80ng/ml en comparación con los 10ng/ml necesarios para inhibir la RNA polimerasa II), aunque esta situación solo se ha estudiado en entornos in vitro (2).

Entre el resto de mecanismos responsables de la toxicidad hepática, es de especial mención la activación de p53, que interactúa con Bcl-2 y Bcl-XL activando las vías apoptóticas mediante la liberación del citocromo C, la IL-6 y la caspasa-3. Se ha demostrado que las células *knock out* para esta p53 sufren menor toxicidad tras la exposición a la amatoxina. Además, la amanitina tiene una interacción todavía parcialmente desconocida con la superóxido dismutasa, y la catalasa, activando e inactivándolas respectivamente, para así contribuir a la formación masiva de ROS (especies reactivas de oxígeno), mROS (especies reactivas de oxígeno mitocondriales) y RSS (especies reactivas de azufre), responsables en última instancia de la respuesta necrótica e inflamatoria, característicamente observada en estas intoxicaciones(6)(23) (26).

Cabe destacar que estos mecanismos toxicodinámicos clásicamente se habían atribuido a la apoptosis y necrosis hepatocitaria, aunque hoy en día se están estudiando otros mecanismos de muerte celular como la piroptosis, la necroptosis, la ferroptosis o la autofagia. De entre ellos, la muerte celular programada de tipo autofagia se ha identificado como un mecanismo atribuido a la toxicidad por amatoxinas, por la capacidad de estas de aumentar la expresión del complejo autofagosómico LC3 II/I. Esto podría tener implicaciones clínicas, puesto que existen fármacos como la 3 metilamina, capaces de disminuir la expresión de estas proteínas (25).

Existen también nuevas líneas de investigación, en búsqueda de dianas terapéuticas que tratan de explicar la toxicidad precoz de la amatoxina en los hepatocitos. Se han encontrado efectos directos sobre la permeabilidad de la membrana mitocondrial, reducción de niveles de ATP, y liberación de radicales libres mitocondriales, que resaltan también la importancia al proceso necrótico sobre el apoptótico o autofágico, aunque se necesitan más estudios que demuestren estas últimas afirmaciones. Estas nuevas vías de daño podrían ser utilizadas como dianas terapéuticas en un futuro (27).

4.4. MICETISMOS POR SETAS CON AMATOXINAS: ASPECTOS CLÍNICOS Y MÉDICO LEGALES.

4.4.1. Síndrome clínico.

Debido al peculiar mecanismo de acción de las amatoxinas, los micetismos que desencadenan presentan una clínica retardada tras su ingesta oral (>6 horas de latencia clínica). Aunque el inicio precoz de los síntomas no excluye la intoxicación, lo general es que esta complete cuatro fases típicas(28) (29):

- Una primera fase de latencia asintomática (0-24h). Fase crítica, ya que se ha identificado una correlación directa entre la duración de la latencia asintomática y el buen pronóstico de

la intoxicación (18).

- Una fase gastrointestinal (6-24h) donde predominan náuseas, vómitos, diarrea de tipo coleriforme (capaz de generar una deshidratación grave), dolor abdominal, hipotensión, hipoglucemia, alteraciones acido-básicas y electrolíticas, conformando una clínica generalmente inespecífica.
- Una fase de aparente mejoría (24-72h), si se realiza el tratamiento sintomático, donde la clínica gastrointestinal desaparece y comienzan a elevarse los marcadores de daño hepático, a la vez que comienza a afectarse el riñón.
- Y una fase final de fallo hepático agudo (4-9 días), que cursa con hiperbilirrubinemia/hipertransaminemia, coagulopatía, hipoglucemia, acidosis, encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y, por último, fallo multiorgánico con coagulación intravascular diseminada (CID), trombosis mesentérica, coma y muerte.

A pesar de esto, la latencia de estas intoxicaciones no es exclusiva del síndrome faloidiano. En el diagnóstico diferencial deben incluirse principalmente el síndrome giromitrítico (*Gyromitra esculenta*) y el síndrome orellánico (*Cortinarius orellanus lorellanoides/speciosissimus/henricii*, *Mycena pura*, y *Omphalotus orarius*). El primero suele cursar con sintomatología gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea con dolor cólico, asociados a alteraciones neurológicas y hepatotoxicidad aguda transcurridos unos días tras la ingesta. Y, por otra parte, el síndrome orellánico se manifiesta inicialmente con un cuadro gastrointestinal inespecífico con cefalea y mareos, que dan paso a una latencia de entre 3-20 días hasta presentar un fallo renal fulminante (18)(24).

4.4.2. Métodos diagnósticos.

El test de Wieland o Meixner fueron los primeros test diagnósticos disponibles, estos se basan

en una reacción de color entre la amatoxina (presente en el jugo de la seta) y la lignina del papel de periódico no satinado con ácido clorhídrico, por otra parte, el test de Gerault utiliza una solución alcohólica de aldehído cinámico y ácido clorhídrico. Estas pruebas necesitaban un test de control y sus tasas tanto de falsos negativos como positivos eran muy elevadas, provocando reacciones cruzadas con otros compuestos presentes en setas sin amatoxinas como la psilocibina o la serotonina (6), por ello hoy en día están prácticamente en desuso (18).

Actualmente, el diagnóstico premortem adquiere un gran valor. Se ha determinado que la combinación de una herramienta de alta sensibilidad y valor predictivo negativo como es la evaluación clínica y anamnesis por un especialista, junto con otra herramienta con alto valor predictivo positivo como es el análisis urinario de amatoxinas, son la aproximación más útil para el diagnóstico. Resulta crucial la recogida de orina lo más precozmente posible, dada la rápida excreción renal de la amatoxina tras la intoxicación, para minimizar sus falsos negativos (30). Sin embargo desde el punto de vista médico legal, un aspecto de especial relevancia es la recogida de datos, entre los más importantes a tener en cuenta destacamos:

- Obtención de muestras de los hongos consumidos para identificación por un experto.
- Características del lugar de recolección (tipo de bosque, setas adyacentes, climatología, ubicación geográfica...)
- Características macroscópicas del hongo: forma y colores del sombrero, pie, anillo y volva, tamaño.
- Procesos de cocción, desecado o congelación aplicados.
- Casos similares en el entorno u otras personas que hayan consumido ejemplares.

Además, también se recomienda que el personal sanitario ponga en conocimiento del Servicio de Información Toxicológica (SIT) la

intoxicación o caso sospechoso para poder asesorar cada caso en función del escenario planteado (31)(28).

4.4.2.1. Análisis urinario:

En cuanto al análisis urinario, este habitualmente se realiza por radioinmunoensayo (RIA), Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), Cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) o por ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (28). De todos ellos, probablemente el más ampliamente utilizado sea el ELISA, debido a su menor dificultad técnica, su disponibilidad, y su especial utilidad en caso de ingestas mixtas (mucho más frecuentes). En cuanto a utilidad clínica, con un mayor tiempo necesario para el análisis, se encuentra la LC-MS, también ampliamente utilizada como test confirmatorio, y en último lugar el RIA, que prácticamente ha quedado relegado a un uso exclusivo de laboratorio (24). Sin embargo, globalmente el coste y tiempo necesarios para el uso de estas pruebas las hacen unas herramientas de difícil aplicación, de forma que tan solo es recomendado su uso como diagnóstico confirmatorio y predictor de lesión hepatocelular grave en los casos en que se obtenga una muestra en las primeras 72 horas(32).

Hoy en día, se están desarrollando tests confirmatorios como el inmunoensayo de flujo lateral (LFIA) que podrían ser mucho más sencillas, baratas y rápidas que los anteriores. Con esta técnica se analizaron muestras de orina humana con toxina añadida y muestras de orina de perros intoxicados, demostrando en ambos grupos de muestras una correlación positiva con métodos de LC-MS, ofreciendo un punto de corte ligeramente mayor (10 ng/ml para la LFIA en comparación con 1 ng/ml para la LC-MS) pero un tiempo para la obtención del resultado de apenas 10 minutos y una dificultad técnica reducida, donde no es necesaria la purificación de la muestra ni el envío de esta para su análisis. A nivel experimental, el LFIA ha demostrado una sensibilidad para orina humana del 92.3% y especificidad del 100% (33).

Sin embargo, y por lo general estos análisis confirmatorios de orina hoy en día disponibles, suelen presentar una alta tasa de falsos negativos a >36 h postingesta (contraindicada a partir de las 48 horas). Asimismo, si la recogida de la muestra de orina es tardía, la fiabilidad de los resultados puede verse seriamente comprometida.(30)(34).

4.4.2.2. Otros procedimientos analíticos.

Nuevas líneas de investigación resaltan la utilidad del diagnóstico genético por PCR directa de fluidos corporales como las heces, el contenido gástrico, o muestras del alimento cocinado. Se han desarrollado primers capaces de detectar ADN ribosomal de *A. Phalloides*, *A. Verna* y *A. Virosa* en cantidades de incluso 0.01 pg de material genético, menos incluso del contenido genético de una célula del hongo, en muestras digeridas y cocinadas (por la presencia de sus esporas), con un escaso procesado preanalítico y con tiempos de análisis de en torno a 2 horas.(35).

El ADN ribosomal, y en concreto las secuencias hipervariables ITS (Espaciador Transcrito Interno) han sido usadas para la clasificación filogenética de plantas y hongos con anterioridad. El desarrollo de macroarrays para hongos tóxicos y sus principales confusores podría aportar un diagnóstico fiable y rápido de estas intoxicaciones (36). Además, estos tests podrían ser especialmente útiles ante una toma de muestras postmortem y presentar incluso mejores resultados en muestras fecales de diarrea o contenido gástrico que en las muestras de orina analizadas convencionalmente, ya que aquí el periodo ventana podría ampliarse más allá de las 48 horas.

Como método alternativo, también podría resultar de especial interés el análisis cromatográfico del fluido biliar, el cual ha sido documentada su positividad para amatoxinas incluso 6 días después de la ingesta. El procesado de muestras tisulares hepáticas, renales, biliares o intestinales no ha sido documentado hasta la fecha, pero podría ser un objetivo interesante en futuras investigaciones,

cuando el diagnóstico tuviese que ser realizado días después de la intoxicación (37).

A nivel histopatológico no se han identificado hallazgos diferenciales con otras hepatitis tóxicas como la inducida por el paracetamol. Es frecuente encontrar datos de necrosis masiva centrolobulillar, y degeneración vacuolar, así como a nivel macroscópico un aspecto amarillento, con focos de degeneración grasa, hemorragias difusas parenquimatosas, hemorragia subcapsular, y signos de CID y estasis sanguíneo tanto en el hígado como en otros órganos (6).

A nivel renal, es habitual también que no aparezcan datos específicos de las amatoxinas, la afectación preferentemente cortical con focos hemorrágicos difusos, necrosis tubular aguda o la presencia de cilindros hialinos pueden ser hallazgos comunes (6).

4.4.3. Tratamiento.

El pilar del tratamiento tiene como principios las medidas de soporte, aplicadas precoz y agresivamente, incluyendo una rehidratación vigorosa con cristaloides i.v., ingreso precoz en unidades de cuidados intensivos con medidas de soporte vital, una adecuada corrección electrolítica y de factores de coagulación, así como un control exhaustivo de la diuresis, creatinina sérica y tiempo de protrombina (TP) (38). Sin embargo, se han evaluado muchas medidas específicas para este tipo de intoxicaciones, que se agrupan en 4 fases: la prevención de la absorción, la eliminación de las toxinas, el uso de antidotos específicos y, por último, el trasplante hepático (12).

La fase de **prevención de la absorción** es aplicable en muy pocas situaciones. El lavado gástrico y la administración repetida de carbón activado son las dos estrategias que mejor eficacia han demostrado en la primera hora post-ingesta. Solo el carbón activo podría ser aplicado a partir de este tiempo, por su capacidad para minimizar la circulación enterohepática (6)(12).

La **eliminación de las toxinas absorbidas**, la técnica que ha demostrado los mejores resultados entre las primeras 72 horas y los 4-5 días postingesta, es la diuresis forzada, junto con una pauta de rehidratación vigorosa (23). El resto de las técnicas depuradoras presentan un menor grado de evidencia, entre ellas destacan: la plasmaféresis, la hemodiálisis-hemoperfusión, y dos técnicas en investigación: el MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), y el FPSA (Fractioned Plasma Separation and Absorption)(12)(23).

Probablemente tanto el MARS como el FPSA sean las dos principales alternativas en este bloque de tratamiento. Ambos buscan como objetivo disminuir toxinas ligadas a la albumina (bilirrubina, urea, amonio...) como toxinas libres hidrosolubles (tóxicos como la amatoxina). El MARS, por una parte, cuenta con poca evidencia aplicada en estas intoxicaciones, aunque en ciertos casos se apunta a que podría ser utilizada como terapia eficaz. Por otra parte, el otro sistema de diálisis de albúmina, combinado con diálisis de alto flujo o FPSA (Prometheus®), posee una menor capacidad depurativa de amatoxinas, aunque tampoco ha sido aplicado con asiduidad a estas intoxicaciones. Los resultados demostrados para esta aplicación hasta el momento, de ambos sistemas dializadores no son concluyentes, aunque posiblemente el sistema MARS pudiera tener una mayor capacidad para la eliminación de las amatoxinas, y el FPSA un mayor poder en cuanto a la depuración extrahepática (nitrógeno, amonio, creatinina o bilirrubina) (39)(40).

El **uso de antidotos** o fármacos hepatoprotectores es un pilar básico, aunque no siempre efectivo, en el manejo del síndrome ciclopeptídico. El objetivo de estos va encaminado a bloquear el receptor OATP1B3 y/o a disminuir los radicales libres para favorecer la reparación hepática.

La silibinina, la ceftacídima y la PEN G son los tres principales inhibidores demostrados *in vitro* del OATP1B3, teniendo solo la silibinina y la PEN G una amplia demostración *in vivo*; siendo, por otra parte, la NAC la más importante dentro de los agentes antioxidantes (23).

La silibinina o silibina es un flavonolignano proveniente de una planta llamada *Sylibum Marianum* (cardo mariano), que constituye el principal componente de un extracto conocido como silimarina. Este extracto ha sido reconocido en la literatura como el clásico antídoto de estas intoxicaciones y, de hecho, es probada su alta afinidad por los receptores OATP1B3 (mayor incluso que la PEN G), así como su capacidad para minimizar la formación de radicales libres, la expresión de marcadores apoptóticos, la peroxidación lipídica o, incluso, la estimulación de la síntesis proteica vía RNA polimerasa I. En una situación similar se encuentra la PEN G, un betalactámico también capaz de inhibir dichos transportadores, sin embargo, con menor capacidad *in vitro* para minimizar la expresión de radicales libres o marcadores apoptóticos(10).

1 CRITERIO MAYOR:

- TP > 100 s (INR>6.5)

≥ 3 CRITERIOS MENORES:

- TP > 50 S (INR>3.5).
- Bilirrubina > 17.5 mg/dl.
- Edad <10 o >40 años.
- >7 días entre ictericia y encefalopatía
- Toxicidad a otras drogas.

TABLA 6: Criterios King's College para indicación de trasplante hepático (versión no-paracetamol) (26).

Dentro de los numerosos antídotos que se han estudiado, la PEN G, SIL y NAC son los que mayor tasa de supervivencia proporcionan, seguidos de estos se encuentran otros como la ceftacidima, cimetidina, por último, el ácido lipoico, vitamina E, insulina, glucagón y hormona de crecimiento con las mayores tasas de mortalidad (26). Es únicamente la polimixina B el único antídoto que ha demostrado un mecanismo de acción mucho más eficaz *in vitro* por su capacidad de bloquear los puntos de unión de la amatoxina a la RNA polimerasa II, sin

embargo, estudios *in vivo* posteriores han demostrado que esta inhibición es insuficiente para proteger al hepatocito de la amatoxina, lo que resalta la importancia de otros posibles mecanismos de daño(7)(27).

El tratamiento combinado de antibióticos como la PEN G, y la SIL, con o sin la adición de la NAC, ha sido el soporte farmacológico más ampliamente utilizado (26). No obstante, hoy no se dispone de evidencia suficiente para afirmar que existe una mejor respuesta con la coadministración de PEN G + SIL que con la monoterapia de SIL, y numerosas series apuntan a que la combinación de SIL con NAC o PEN G – NAC, sí que podría ser una terapia de alta efectividad, sobre todo en las fases precoces de intoxicación.(7) (10) (12) (28).

En cuanto al **trasplante hepático**, el abordaje que mejores resultados ha demostrado es su realización de forma precoz ante los casos en los que exista un fallo hepático fulminante demostrado. Para su indicación, destacan los criterios de Clichy, King's College, Ganzert y Escudie. Los resultados sobre mortalidad han demostrado que los que mejor eficiencia presentan son los criterios de King's College (en el subtipo de tóxicos no-paracetamol) (28), que se pueden observar en la Tabla 6. Si bien estos criterios son una de las herramientas más útiles y las únicas evaluadas para la decisión de trasplante, el pico de mayor mortalidad por estas intoxicaciones suele situarse entre el 4-6 día, por ello en ocasiones son de utilidad de forma tardía ya que el punto óptimo para su valoración se encuentra a las 72 h de la ingesta. Por esto último se ha apuntado la importancia de una valoración continua y muy precisa, junto con un traslado inmediato a la unidad de cuidados intensivos a aquellos pacientes que presenten criterios de gravedad, independientemente de ser o no incluidos en código cero para trasplante hepático.

Probablemente debido al escaso número de casos, no existe un consenso claro sobre los factores pronósticos para pacientes trasplantados por intoxicaciones por amatoxinas. Sin embargo, las intoxicaciones por paracetamol y amatoxinas presentan índices de supervivencia similares, y claramente peores

que los trasplantes por otras causas. Algunos de los factores pronósticos que podrían tener utilidad para este fin en ambas causas incluyen: el nivel de bilirrubina previo al trasplante ($p=0.023$) (especialmente si >17.5 mg/dl), y el número de concentrados de hematíes ($p=0.013$) y plasma fresco ($p=0.004$) necesarios durante la intervención. El primero ha sido vinculado fuertemente a la dosis del tóxico y tiempos de espera, así como el segundo al acto operatorio. Ambos presentan una significativa correlación negativa con los índices de supervivencia a 5 años(41).

5. CONCLUSIONES.

Como conclusiones de la revisión bibliográfica realizada sobre las intoxicaciones por setas con amatoxinas en Galicia, su situación actual y manejo clínico-toxicológico, se pueden extraer las siguientes:

- Las amatoxinas son responsables de entre un 1.26%8.95% del total de micetismos, y presentan una letalidad de entre un 1.05%13.04%.
- El hábitat más proclive para el crecimiento de la principal seta estudiada (*A. Phalloides*) se encuentra al sur de Lugo y este de Ourense. Aunque este es un factor importante, es de especial relevancia tener en cuenta en factor cultural y el factor de densidad poblacional, que también juegan un papel importante en otros registros epidemiológicos de intoxicaciones en otros lugares de España. De hecho, es posible que el factor cultural, seguido del factor de densidad demográfica, tengan mayor impacto en las intoxicaciones que el factor de hábitat.
- De las características toxicocinéticas de las amatoxinas destaca que, aunque se excretan rápidamente por el riñón, permanece una importante cantidad en la circulación enterohepática, siendo esta la principal responsable de noxa hepática.
- La toxicodinámica clásica las sitúa como inhibidores irreversibles de la ARN polimerasa II, y potentes inhibidores de los antioxidantes fisiológicos, aunque hoy se sabe que no es la única y probablemente tampoco la principal vía de daño.
- Se plantea la posibilidad de que puedan también activar cascadas apoptóticas vía p53, interaccionar con complejos autofagosómicos, contribuir a la peroxidación lipídica, o provocar depleción precoz de ATP por interacción con la membrana mitocondrial. Esto abre nuevas líneas de investigación sobre mecanismos de muerte celular diferentes a la necrosis inflamatoria descritos con anterioridad.
- El manejo clínico más efectivo se basa en el reconocimiento precoz de la intoxicación (con anamnesis y análisis de la amatoxinuria), tratamiento de soporte, uso de antídotos adecuados, y trasplante hepático precoz en los casos en los que esté indicado.
- En el diagnóstico analítico postmortem posiblemente sean más relevantes los test genéticos (vía PCR directa) sobre el ADN ribosomal remanente en contenido intestinal, así como el análisis de las amatoxinas en fluidos biliares mediante técnicas cromatográficas convencionales.
- Los antídotos que mayor evidencia demuestran se basan en la combinación de un agente bloqueador del OATP1B3 (SIL con mayor evidencia que PEN G) junto con un antioxidante como el NAC.
- La abundante presencia de setas como la *A. Phalloides* en el noroeste peninsular, su fácil confusión, la resistencia y letalidad de sus toxinas, y las características tardías del síndrome ciclopeptídico que producen, la hacen un hongo especialmente peligroso en Galicia.
- Debido a una mayor implantación de una cultura micófaga en Galicia, a la fácil confusión de setas como la *A. Phalloides* con otras comestibles, y a la inexperiencia de muchos recolectores, los micetismos podrían ser un creciente problema sanitario. Estos micetismos pueden ser de difícil

reconocimiento y no se dispone todavía de pruebas confirmatorias precoces suficientemente validadas. El diagnóstico precoz parece ser el segundo factor pronóstico más importante, junto con la cantidad de seta ingerida.

LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA.

La mayor dificultad en este estudio se ha encontrado en los nuevos mecanismos actualmente propuestos de toxicidad por amatoxinas (peroxidación lipídica, producción de radicales libres, mecanismos de muerte celular alternativos...), así como en puntos relevantes referentes a la epidemiología local de estas intoxicaciones. Es en estas situaciones donde mayor variabilidad de hipótesis aparecen, y donde actualmente más se centra el foco de investigación, por lo que resulta necesario un mayor esfuerzo investigador para establecer consenso, plantear protocolos y realizar registros uniformes y específicos respecto a este tipo de intoxicaciones.

Actualmente no existe un sistema útil de codificación en el sistema sanitario gallego que permita un registro eficaz de estas intoxicaciones, y tan solo se conocen datos epidemiológicos nacionales y extranjeros al respecto. Sería por tanto necesario un análisis en mayor profundidad de la historia clínica de cada caso, así como de su evolución y manejo aplicado para poder extraer una conclusión sólida en la comunidad gallega.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres María Herminia y Fernando. Y a los profesionales: Dra. Ana María Bermejo Barrera y Dra. Inés Sánchez Sellero, Dr. Josep Piqueras Carrasco, Dra. María Luisa Castro Cerceda, Dra. María del Carmen López Rodríguez

CONFLICTO DE INTERESES: El autor declara que no existen conflictos de intereses.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- PIQUERAS J. Nuevas aportaciones al conocimiento de la etiología, fisiopatología, clínica y terapéutica de las intoxicaciones por hongos macromicetos hepatotóxicos. 5th ed. Tesis doctoral: Universitat de Barcelona; 1988.
- CASTRO MARCOTE JM, POSE CARRACEDO M, TRABA VELAY JM. 500 setas del litoral atlántico y noroeste peninsular. 1st ed. Pontevedra: Edicións do Cumio; 2011.
- WHITE J, WEINSTEIN SA, DE HARO L, BÉDRY R, SCHAPER A, RUMACK BH, et al. Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification. *Toxicol.* 2019; 157: 53-65.
- JO WS, HOSSAIN MA, PARK SC. Toxicological profiles of poisonous, edible and medicinal mushrooms. *Mycobiology.* 2014; 42(3): 215-220.
- BERGER KJ, GUSS DA. Mycotoxins revisited: Part I. *The Journal of Emergency Medicine.* 2005; 28(1): 53-62.
- GARCIA J, COSTA VM, CARVALHO A, BAPTISTA P, GUEDES DE PINHO P, BASTOS MDL, et al. Amanita phalloides poisoning: Mechanisms of toxicity and treatment. *Food and Chemical Toxicology.* 2015;(86): 41-55.
- DIAZ JH. Amatoxin-Containing Mushroom Poisonings: Species, toxidromes, Treatments and Outcomes. *Wilderness and Environmental Medicine.* 2018; 29(1): 111-118.
- GUMMIN DD, MOWRY JB, BEUHLER MC, SPYKER DA, RIVERS LI, FIELDMAN R, et al. 2022 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from American's centers: 39th Annual Report. *Clinical toxicology (Phila).* 2022; 60(12): 1381-1643.
- PIQUERAS CARRASCO J. Intoxicaciones por setas, una actualización. *Revista española de medicina legal.* 2014; 40(1): 19-29.
- TAN JL, STAM J, VAN DEN BERG AP, VAN DEN RHEENEN PF, DEKKERS BG, TOUW DJ. Amanitin intoxication: effects of therapies on clinical outcomes - a review of 40 years of reported cases. *Clinical Toxicology.* 2022; 60(11): 1251-1265.
- VENTURA S, RUIZ C, DURÁN E, MOSQUERA M, BANDRÉS F, CAMPOS F, et al. Amanitinas. *Revista del laboratorio clínico.* 2015; 8(3): 109-126.
- YE Y, LIU Z. Management of Amanita phalloides poisoning: A literature review and update. *Journal of Critical Care.* 2018;(46): 17-22.
- MORENO G, MANJÓN JL. Guía de hongos de la península ibérica. Barcelona: Ediciones Omega; 2010.
- Grupo Micológico Galego. Mykes. [Online].; 2022 [cited 2022 Nov 23]. Available from: www.mykes.es.

15. PAGE MJ, MCKENZIE JE, BOSSUYL PM, BOUTRON I, HOFFMAN TC, MULROW CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*. 2021; 74(9): 790-799.
16. Asociación cultural "Baxauri" Kultur Elkartea. *Micología. Fichas Micológicas*. [Online].; 2020 [cited 2022 Jul 4]. Available from: www.fichasmicologicas.com.
17. GARCIA J, OLIVEIRA A, GUEDES DE PINHO P, FREITAS V, CARVALHO A, BAPTISTA P, et al. Determination of amatoxins and phallotoxins in Amanita Phalloides mushrooms from northeastern Portugal by HPLC-DAD-MS. *Mycologia*. 2015; 107(4): 679-687.
18. ARRILLAGA ANABIARTE P, LASKIBAR URKIOLA X. *Setas tóxicas e intoxicaciones*. 1st ed. España: Sociedad de ciencias Aranzadi; 2006.
19. CAMPOS CASABON C, ARREGUI ÁLAVA A, RUBIO CASAS L. *Manual de buenas prácticas y Guía de Setas de Guadalajara*. 4th ed. Guadalajara. Diputación de Guadalajara: Servicio de medio ambiente; 2014.
20. Ministerio para la transición ecológica y reto demográfico. Sistema de información del Banco de Datos para la Naturaleza (BDN). [Online].; 2011 [cited 2022 Aug 1]. Available from: <https://sig.mapama.gob.es/bdn/>.
21. BREUG M, SHAW M, COCHRAN KW. Thirty-Plus Years of Mushroom Poisoning: Summary of the approximately 2000 reports in the NAMA case registry. *Mcllvainea - North American Micology Association*. 2006; 16(2): 47-68.
22. Instituto Nacional de Toxicología y ciencias forenses (INTCF) - Servicio de información toxicológica (SIT). Ministerio de Justicia. [Online].; 1992 [cited 2022 Nov 25]. Available from: https://www.mjusticia.gob.es/es/EIMinisterio/OrganismosMinisterio/Documents/1292428320105-Intoxicaciones_por_setas.PDF.
23. LE DARE B, FERRON PJ, GICQUEL T. Toxic effects of amanitins. Repurposing toxicities toward new therapeutics. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(6): 417.
24. WIEGAN TJ. UptoDate. Clinical manifestations and evaluation of mushroom poisoning. [Online].; 2022 [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-mushroom-poisoning>.
25. XUE J, LOU X, NING D, SHAO R, CHEN G. Mechanism and treatment of α -amanitin poisoning. *Archives of toxicology*. 2023; 97: 121-131.
26. POUCHERET P, FONS F, DORÉ JC, MICHELOT D, RAPIOR S. Amatoxin poisonin treatment decision-making: Pharmacotherapy clinical strategy assessment using multidimensional multivariate statistic analysis. *Toxicon*. 2010; 55(7): 1338-1345.
27. XIAO C, BING S, CHENGMIN Y, QUNMEI Y, PEIBIN M, HAIJIAO L, et al. Energy disorders caused by mitochondrial dysfunction contribute to α -amatoxin-induced liver function damage and liver failure. *Toxicology Letters*. 2021; 336: 68-79.
28. SANTI L, MAGGIOLI C, MASTROROBERTO M, TUFONI M, NAPOLI L, CARACENI P. Acute liver failure caused by Amanita phalloides poisoning. *International Journal of Hepatology*. 2012; 2012: 480-487.
29. PEREDY TR. UpToDate. Amatoxin-containing mushroom poisoning (eg, Amanita phalloides): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. [Online].; 2021 [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/amatoxin-containing-mushroom-poisoning-eg-amanita-phalloides-clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment>.
30. ALLEN B, DESAI B, LISENBEE N. AMATOXIN: a review. *Emergency Medicine: Open Access*. 2012; 2(4): 1-3.
31. ENJALBERT F, RAPIOR S, NOUGUIER SOULÉ J, GUILLON S, AMOUROUX N, CABOT C. Treatment of amatoxin poisoning: 20 years of retrospective analysis. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*. 2002; 40(6): 715-757.
32. ESCODA O, REVERTER E, TO-FIGUERAS J, CASALS G, FERNÁNDEZ J, NOGUÉ S. Potential value of urinary amatoxin quantification in patients with hepatotoxic mushroom poisoning. *Liver International*. 2018; 39(6): 1128-1135.
33. BEVER CS, SWANSON KD, HAMELIN EI, FILIGENZI M, POPPENGARH, KAAE J, et al. Rapid, Sensitive and Accurate Point-of-Care Detection of Lethal Amatoxins in Urine. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(2): 123.
34. GISPERT MA, ESCODA O, PIQUERAS J, NOGUÉ S, GALICIA M, SUPERVIA A. Redantidotos. Sociedad Catalana de Medicina de Urgencias y Emergencias (SOCMUETox). [Online].; 2019 [cited 2022 Dec 10]. Available from: <https://redantidotos.org/wp-content/uploads/2019/11/MICETISMOS-SocMUETox.pdf>.
35. GAUSTERER C, PENKER M, KRISAI-GREILHUBER I, STEIN C, STIMPFL T. Rapid genetic detection of ingested Amanita Phalloides. *Forensic Science International: Genetics*. 2014; 9: 66-71.
36. HARPER K, SMART C, DAVIS RM. Development of DNA-Based Macroarray for the Detection and Identification of Amanita Species. *Journal of Forensic Sciences*. 2011; 56(4): 1003-1009.
37. JIAN S, HONG-SHUN Z, HAI-JIAO L, YI-ZHE Z, QIAN H, JUN-JIA L, et al. A case study of Lepiota brunneoincarnata poisoning with endoscopic nasobiliary drainage in Shandong, China. *International Journal on Toxinology*. 2019; 161: 12-16.
38. BERNUAU JR, FRANCOZ C, DURAND F. Amatoxin

- poisoning: Immediate transfer to intensive care or liver unit of patients at early risk of severe acute liver injury. *Liver International*. 2019; 39(6): 1016-1018.
39. BERGIS D, FRIEDRICH-RUST M, ZEUZEM S, BETZ C, SARRAZIN C, BOJUNGA J. Treatment of Amanita Phalloides Intoxication by Fractionated Plasma Separation and Adsorption (Prometheus®). *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2012; 21(2): 171-176.
40. ARIZA CADENA F, CARMONA SERNA LF, QUINTERO IF, CAICEDO LA, VIDAL PERDOMO CA, GONZÁLEZ LF. Sistemas de soporte hepático extracorporeo. *Revista Colombiana de Anestesiología*. 2011; 39(4): 528-543.
41. KRASNODEBSKI M, GRAT M, HOLÓWKO W, MASIOR L, WRONKA KM, GRAT K, et al. Results of liver transplantation in patients with acute liver failure due to Amanita Phalloides and Paracetamol (acetaminophen) intoxication. *Gastroenterology Review*. 2016; 11(2): 90-95.
42. GISPERT AMETLLER A, AGUILAR SALMERÓN R. Manejo de las intoxicaciones por setas. *Boletín de Antídotos de Cataluña*. 2019; 2(3): 1-9.
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Prospecto: Información para el usuario. Legalon SIL 350mg liofilizado para solución para perfusión. Silibinina. [Online]; 2018 [cited 2022 Dec 22]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/59430/59430_p.pdf.