

Casos de enfermedad de sintomatología neurológica asociados al consumo de anís estrellado empleado como carminativo

C. Garzo Fernández^a, P. Gómez Pintado^b, A. Barrasa Blanco^b, R. Martínez Arrieta^c, R. Ramírez Fernández^d y F. Ramón Rosa^c, por el Grupo de Trabajo del Anís Estrellado

^aHospital General Universitario Gregorio Marañón. ^bCentro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. ^cInstituto Nacional de Toxicología. ^dInstituto Madrileño de Salud Pública.

Antecedentes

Desde marzo de 2001 se observaron en España una serie de niños, menores de 3 meses, que presentaban sintomatología digestiva y neurológica grave, presuntamente asociada al consumo de anís estrellado. Se inició un estudio epidemiológico con el objetivo de conocer las características de los afectados y valorar la asociación entre el cuadro y el consumo de anís.

Método

Estudio de casos-contróles apareados (1:2), en niños menores de 3 meses ingresados en las urgencias pediátricas de dos hospitales de Madrid, entre febrero y septiembre de 2001. Se emplearon *odds ratio* (OR) de Mantel-Haenzel y regresión logística condicionada para cuantificar la asociación y la dosis-respuesta. Se realizaron análisis de laboratorio de las sustancias implicadas.

Resultados

Se estudiaron 23 casos. La sintomatología consistió en irritabilidad (78,3%), movimientos anormales y vómitos (56,5%), nistagmo (52,2%) y episodios de desaturación de oxígeno (21,7%). En el estudio de casos-contróles se emplearon 18 casos y 36 contróles. Nueve (25%) contróles consumieron anís estrellado (exposición leve, 5 casos; alta, 4 casos). La OR de Mantel-Haenzel fue de 18,0 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,03-631) y para la dosis-respuesta de 11,7 (IC 95%, 1,3-188,5) en la exposición leve y de 18,2 (IC 95%, 1,8-183,5) en la alta. Los análisis de laboratorio mostraron contaminación de *Illicium verum* con *Illicium anisatum*.

Conclusiones

Se confirma la relación entre la enfermedad y el consumo de anís estrellado. La asociación se refuerza en los análisis de dosis-respuesta. Se encontró contaminación del producto con otras especies de anís. Se recomienda des-

trucción de las partidas contaminadas, no utilizar en lactantes y divulgación de los resultados entre pediatras.

Palabras clave:

Anís estrellado. Illicium verum. Illicium anisatum. Convulsiones. Intoxicación. Epidemiología.

CASES OF NEUROLOGICAL SYMPTOMS ASSOCIATED WITH STAR ANIS CONSUMPTION USED AS A CARMINATIVE

Background

Since March 2000, a series of infants with serious gastrointestinal and neurological symptoms have been observed in Spain. These symptoms were suspected to be associated with the use of star anise infusion. We performed an epidemiological study to determine the characteristics of these patients and to evaluate the association between the symptoms and anise consumption.

Method

From February to September 2001, a matched case-control study (1:2) was performed among infants aged less than 3 months admitted to the pediatric emergency departments of two hospitals in Madrid. Mantel-Haenzel and conditional logistic regression odds ratios (OR) were calculated to quantify the association and the dose-response relationship. Laboratory analyses of the implicated substances were performed.

Results

Twenty-three cases were studied. The mean age was 29.2 days (SD: 25.5). The symptoms observed were irritability, abnormal movements, vomiting and nystagmus. Eighteen cases and 36 controls were included in the case-control study. Nine controls (25%) consumed anis in-

Correspondencia: Dra. C. Garzo Fernández.
Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid, España.
Correo electrónico: cgf02m@saludalia.com

Recibido en junio de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

fusion (consumption was high in five and low in four). The Mantel-Haenszel OR was 18.0 (2.03-631) and the OR for the dose-response relationship was 11.7 (95% CI: 1.3-188.5) for low levels of consumption and 18.2 (95% CI: 1.8-183.5) for high levels. Laboratory analyses revealed contamination of *Illicium verum* by *Illicium anisatum*.

Conclusions

This study confirms the association between the symptoms described and the use of anise infusion. The dose response analyses provide further evidence for the association. Cross-contamination was found between the product and other anise species. We recommend destruction of the contaminated products, avoidance of anise infusions among infants, and dissemination of the results among pediatricians.

Key words:

Star anise. *Illicium verum*. *Illicium anisatum*. Convulsions. Poisoning. Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Del anís estrellado existen referencias desde el año 1127 a. C. en que se empleaba en China como masticatorio y perfume religioso. En 1588 fue introducido en Europa por el navegante inglés Thomas Cavendish¹. En la actualidad, como las otras plantas del complejo "hierba anís" (*Pimpinella anisum* L., *Tagetes lucida* Cav., *Tagetes filifolia* Lag., *Tagetes micrantha* Cav., *Artemisia dracunculoides* L.)², el anís estrellado o *Illicium verum* Hook es utilizado como eupéptico, carminativo y antiespasmódico¹⁻¹⁰.

La planta de *I. verum* o badiana de China, también denominado antiguamente *I. anisatum* Loureiro* se comercializa en España en las farmacias y en las herboristerías, y se administra a los lactantes en infusión. Contiene, además de los principios activos responsables de sus propiedades farmacológicas, veranisatinas A, B y C¹¹⁻¹² causantes de diversos efectos neurológicos como analgesia, hipotermia, convulsiones y muerte en ratones cuando se administra a dosis altas.

Existe otra planta con un fruto de características macroscópicas (forma, tamaño, color, etc.) muy semejante, *I. anisatum* Siebold o Linné también denominado como *I. religiosum* o badiana de Japón o Shikimi. *I. anisatum*** es una especie tóxica, no tiene propiedades medicinales y con frecuencia se confunde con *I. verum*, mezclándose sus frutos para el consumo con los consiguientes efectos perniciosos¹⁻¹⁰. Su toxicidad se debe principalmente a su contenido en anisatinas (antagonistas del ácido gamma-aminobutírico [GABA]) reconocidas como el veneno más

potente de origen vegetal¹³. Tras ingestas pequeñas puede aparecer sintomatología neurológica, cardiológica, gastrointestinal y muerte en animales de experimentación.

El Instituto Nacional de Toxicología (INT) alertó al Ministerio de Sanidad y Consumo de la detección de varios casos, atendidos en hospitales de la red nacional, a partir del mes de marzo de 2001. Estos casos se caracterizaban por presentar sintomatología neurológica, en lactantes menores de 3 meses, previamente sanos, en los que coincidía que se les administraba, infusiones de anís estrellado como carminativo. Los síntomas remitían a las pocas horas del ingreso en los hospitales y los niños eran dados de alta sin observar complicaciones.

Al no existir un marcador biológico de la posible intoxicación y la necesidad de tomar medidas como la de retirar del mercado nacional este producto, se creó un grupo de trabajo encargado del estudio clínicoepidemiológico de los casos y de la valoración de una posible asociación entre la aparición de estos cuadros clínicos y el consumo de anís estrellado.

Los objetivos que se plantearon para el estudio fueron:

1. Conocer las características clínicoepidemiológicas de los niños afectados.
2. Valorar la asociación entre el consumo de anís estrellado y la aparición del cuadro clínico descrito, en niños menores de 3 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se centró en dos hospitales de la red sanitaria de Madrid: La Paz y el Gregorio Marañón. La población sobre la que se realizó el estudio fue la compuesta por todos los niños menores de 3 meses ingresados en ambos hospitales, a través de urgencias, entre los meses de febrero y septiembre de 2001.

Para el estudio de casos y controles se incluyeron como casos potenciales todos los niños previamente sanos, con la aparición de un cuadro neurológico caracterizado por irritabilidad, movimientos anormales, vómitos, nistagmo y episodios de desaturación de oxígeno, sin ninguna etiología que pudiera explicar el cuadro clínico.

Se realizó el seguimiento de los pacientes para determinar la posible aparición de secuelas neurológicas.

Los casos se aparearon con 2 controles cada uno de la misma edad (± 15 días) y sexo e ingresados en el mismo hospital y día (± 15 días) por cualquier etiología, siempre que no figurase en la historia clínica la presencia de sintomatología neurológica o digestiva.

Se realizó una búsqueda activa en las historias clínicas de los niños menores de 3 meses ingresados en los dos hospitales durante los meses de febrero a septiembre de 2001 para localizar los casos y los controles.

Las madres y/o personas encargadas de los niños fueron entrevistadas por teléfono con el uso de un cuestionario estandarizado que recogía variables descriptivas

*Denominación que puede provocar confusiones de nomenclatura con la especie neurotóxica de *I. religiosum* o *I. anisatum* Siebold o *I. anisatum* Liné.

**En la actualidad en la bibliografía científica se denomina a la especie neurotóxica como *I. anisatum*.

TABLA 1. Distribución en valor absoluto y porcentual de los síntomas predominantes en los casos estudiados

Síntomas	Número de casos (n = 23)	Porcentaje
Irritabilidad	18	78,3
Movimientos anormales	13	56,5
Vómitos	13	56,5
Nistagmo	12	52,2
Episodios de desaturación de oxígeno	5	21,7

TABLA 2. Estudio caso-control. Consumo de anís estrellado y grado de exposición

	n	Número consumo de anís* (%)	Número en exposición (%)	
			Leve**	Alta**
Casos	18	13 (72,2)	6 (46,1)	7 (53,9)
Controles	36	9 (25)	5 (55,6)	4 (44,4)

*Porcentaje respecto del total de casos.

**Porcentaje respecto al consumo.

TABLA 3. Cuantificación de la asociación y efecto dosis-respuesta del consumo de anís estrellado

Nivel de exposición	OR*	IC 95%
Ninguno	1	—
Leve	11,7	1,3-188,5
Alta	18,2	1,8-183,5

*Regresión logística condicional.

OR Mantel-Haenzel, 18,0 (IC 95%, 2,03-631).

(edad, sexo, tipo de lactancia, datos clínicos en los casos y posibles tratamientos) y de consumo de anís estrellado (marca y dosis) y la toma de alguna infusión en las 72 h antes de aparición de los síntomas en los casos y en un período similar para controles. Además, se investigó la dosis habitual de consumo, estableciéndose tres categorías de exposición: no expuesto, exposición leve (menos de 5 estrellas en 250 ml de agua o más) y exposición alta (5 o más estrellas en menos de 250 ml de agua).

La cuantificación de la asociación se ha realizado a través del cálculo de la *odds ratio* (OR): OR univariada e intervalos de confianza (IC) exactos al 95% (método de Mantel-Haenzel para datos apareados), y OR para cada categoría de exposición con el uso de regresión logística condicional. Para el cálculo de estimadores puntuales y de intervalo se han utilizado programas informáticos estándar (Epi-Info y EGRET).

En el Servicio de Información Toxicológica (SIT) se recibieron muestras del producto administrado a seis de estos niños.

Estas muestras, así como otras 14 recogidas por la Subdirección General de Seguridad Alimentaria (SGSA) en distintos establecimientos, fueron enviadas para analizar mediante: análisis morfológico, basándose en la curvatura del carpelo y la forma del pedúnculo, estudio de toxicidad sobre ratones y estudio analítico del contenido en anetol por destilación, extracción, arrastre en corriente de vapor, cromatografía y espectroscopia infrarroja.

RESULTADOS

Descripción de los casos identificados en los dos hospitales

De los 23 casos identificados en la Comunidad de Madrid (12 procedentes del Hospital Gregorio Marañón y 11 del Hospital La Paz), el 56,5% fueron niños y la media de edad en días fue de 29,3 (desviación estándar [DE], 25,5). La sintomatología predominante se presenta en la tabla 1.

La evolución de todos los casos fue favorable, sin que aparecieran secuelas ni complicaciones posteriores.

El estudio de casos y controles se lleva a cabo con 18 casos (12 del Hospital Gregorio Marañón y 6 del Hospital La Paz) en los que se ha completado la información de los 36 controles.

Los 18 casos presentan media de edad de 23,8 días (DE, 23,5), un porcentaje de varones del 55,5% y un consumo de anís en 13 de estos casos (72,2%) con exposición leve en 6 (46,1%) y alta en 7 (53,9%). De los 36 controles, 9 (25%) habían consumido anís estrellado con una exposición leve en el 55,6% (5 controles) y una exposición alta en el 44,4% (4 controles) (tabla 2). El análisis apareado arrojó una OR de Mantel-Haenzel de 18,0 (IC 95%, 2,03-631) que indica una fuerte asociación entre el consumo de anís estrellado y la aparición de la enfermedad. Se estudió el efecto dosis-respuesta por medio de nuevo de regresión logística condicional y se obtuvo una OR de 11,7 (IC 95%, 1,3-188,5) para la exposición leve y de 18,2 (IC 95%, 1,8-183,5) para la exposición alta (tabla 3).

Resultados de laboratorio

1. Los análisis de las 14 muestras recogidas por la SGSA indican que en todas ellas se identificaron mezcla de frutos de *I. verum* con *I. anisatum*, y en algunas se detectan hongos.

2. Las muestras fueron estudiadas en su toxicidad aguda vía oral sobre ratones Swiss albinos y sus efectos se compararon con una muestra control, sin que se observaran signos y síntomas de toxicidad en los ratones tratados con respecto a los controles.

3. Las muestras se analizaron en su contenido en anetol y se obtuvieron en ellas valores entre 1,7 y 5,8%.

DISCUSIÓN

Los casos de toxicidad por anís estrellado aparecieron en todo el territorio nacional; sin embargo, el estudio se

llevó a cabo en dos hospitales dada la urgencia de establecer la relación causa/efecto para tomar las medidas preventivas específicas.

Las formas comerciales del anís estrellado presentan una gran variedad, desde el producto empaquetado en bolsas individuales hasta la venta a granel, también hay gran variedad en las costumbres de uso y preparación de la infusión en las familias, debido a la falta de información al respecto en los productos. Por ello, para recoger fielmente esta información en las entrevistas, hubo que interrogar a los padres exhaustivamente.

Puesto que el consumo se produjo, al menos, 3 meses antes de la entrevista se pudo producir un “sesgo de recuerdo” en los informadores.

El establecimiento de las distintas categorías de exposición al consumo del anís, para nuestro estudio de la dosis-respuesta, se llevó a cabo a criterio del grupo de trabajo, procurando recoger la máxima información en el menor número de categorías.

El cuadro clínico observado en los casos es compatible con los estudios realizados por Nakamura, Okuyama y Yamazaki^{11,12} basados en la acción de las veranisatinas que contiene la especie *I. verum* y las anisatinas de *I. anisatum*. Estos estudios han comparado la toxicidad producida en ratones entre las veranisatinas A, B y C (3 mg/kg) y las anisatinas (1 mg/kg). Esto podría explicar que, ya sea por sobredosificación con *I. verum* como por contaminación con *I. anisatum*, la sintomatología presentada por los pacientes sería similar, siendo la anisatina más tóxica que las veranisatinas (3:1).

La anisatina actúa como un antagonista no competitivo del GABA¹⁴⁻¹⁸. El receptor GABA (A) está acoplado a un canal permeable a aniones monovalentes. La unión del GABA a su receptor provoca la apertura del canal y la entrada de cloruro; el cloruro hiperpolariza la neurona, reduciendo la probabilidad de iniciación de un potencial de acción. El GABA, actúa, por tanto, como neurotransmisor inhibitorio. La falta de función de este mecanismo inhibitorio, conlleva un excedente de impulsos neuronales excitatorios y en consecuencia a convulsiones, que pueden llegar a ser letales.

Al igual que la anisatina existen otros antagonistas del GABA, como la picrotoxina. Ikeda et al¹⁵, Schmidt et al¹⁶ y Kakemoto et al¹⁷ postulan la unión de la anisatina al receptor GABA (A) en el mismo lugar de la picrotoxina (picrotoxina-like).

En la bibliografía se encuentran referencias que estudian cuadros similares relacionados con el consumo de anís estrellado¹⁹⁻²². Johanss et al²³ publicaron un artículo, en abril de 2002, en el que relacionaban la aparición de alteraciones neurológicas, en adultos de Holanda, con el consumo de un té de hierbas que contenía anís estrellado. En el análisis de las muestras de anís encontraron, al igual que nosotros, contaminación de *I. verum* con *I. anisatum*.

En resumen, según los resultados obtenidos se ha encontrado una fuerte relación entre la aparición de una enfermedad de sintomatología predominantemente neurológica y el consumo de anís estrellado.

Esta asociación se refuerza en los análisis de dosis-respuesta en los que se ha encontrado un aumento en el riesgo al aumentar la dosis de exposición.

En los análisis de laboratorio se ha encontrado contaminación de *I. verum* con *I. anisatum* en las muestras estudiadas; sin embargo, el estudio epidemiológico no permite discriminar qué sustancia ha sido la causante del cuadro (*I. verum* o *I. anisatum*), aunque sí se haya encontrado asociación con el producto “anís estrellado” comercializado en España en este período de tiempo.

Ante la aparición de un caso de estas características neurológicas, se debe considerar esta intoxicación.

En el momento actual no se conoce ningún antídoto para esta intoxicación y el tratamiento que hay que seguir debe ser sintomático.

RECOMENDACIONES

Ya que tanto la sobredosificación como la contaminación de *I. verum* con otras especies de *Illicium* provoca cuadros neurológicos, no se recomienda la utilización de anís estrellado.

Es necesaria una mejor regulación de las plantas medicinales, que incluya la identificación y el análisis de los productos antes de su puesta en el mercado y un correcto etiquetado de los mismos.

Los resultados de este estudio deberían ser divulgados entre los profesionales sanitarios, para que puedan considerar la posibilidad de esta etiología en el diagnóstico diferencial de las convulsiones en recién nacidos y lactantes.

Resto de Componentes del Grupo de Trabajo del Anís Estrellado

S. de Mateo Ontañón, D. Herrera Guilbert, F. Martínez-Navarro, I. Méndez Navas, C. Hidalgo Fernández y S. García García

BIBLIOGRAFÍA

1. Mulet Pascual L. Flora tóxica de la Comunidad Valenciana. Archivos de la Diputación de Castellón, 1997.
2. Linares E, Bye RA Jr. A Study of four medicinal plant complexes of Mexico and adjacent United States. *J Ethnopharmacol* 1987;19:153-83.
3. Decker GM, Myers J. Commonly used herbs: Implications for clinical practice. *Clin J Oncol Nurs* 2001;5:13p(35 ref).
4. Anís estrellado. Vademécum de prescripción de plantas medicinales. Disponible en: <http://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/>
5. Star anise. *Illicium verum*. HerbMed, Alternative Medicine Foundation. Disponible en: <http://www.herbmed.org/Herbs/Herb48.htm>

6. Fraga BM. Natural sesquiterpenoids. *Nat Prod Rep* 2000;17:483-504.
7. Hendrich S, Bjeldanes LF. Effects of dietary *Schizandra chinensis*, brussels sprouts and *Illicium verum* extracts on carcinogen metabolism systems in mouse liver. *Food Chem Toxicol* 1986;24:903-912.
8. Hendrich S, Bjeldanes LF. Effects of dietary Cabbage, Brussels sprouts, *Illicium verum chinensis* and alfalfa on the benzo(alpha)pyrene metabolic system in mouse liver. *Food Chem Toxicol* 1983; 21:479-86.
9. Tomassoni AJ, Simone K. Herbal medicines for children: An illusion of safety? *Curr Opin Pediatr* 2001;13:162-9.
10. Minakshi De, Amit Krishna De, Parimal Sen, Srum Baran Bznerjee. Antimicrobial properties of star anise (*Illicium verum* Hook f). *SO: Phytother Res* 2002;16:94-5.
11. Nakamura T, Okuyama E, Yamazaki M. Neurotropic components from star anise (*Illicium verum* Hook. fil.). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1996;44:1908-14.
12. Nakamura T, Yamazaki M. Convulsants from star anise (*Illicium verum* Hook. F.). Okuyama. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1993;41:1670-1.
13. Sy L-K, Brown GD. Novel phenylpropanoids and lignans from *Illicium verum*. *J Nat Prod* 1998;61:987-92.
14. Loh T-P, Hu Q-Y. Synthetic studies toward anisatin: A formal synthesis of (+/-)-8-deoxyanisatin. *Org Lett* 2001;25:279-81.
15. Ikeda T, Ozoe Y, Okuyama E, Nagata K, Honda H, Shono T, et al. Anisatin modulation of the gamma-aminobutyric acid receptor-channel in rat dorsal root ganglion neurons. *SO: Br J Pharmacol* 1999;127:1567-76.
16. Schmidt TJ, Okuyama E, Fronczek FR. The molecular structure of 2 α -hydroxyneoisatin and structure-activity relationships among convulsant sesquiterpenes of the seco-prezizaane and picrotoxane types. *Bioorg Med Chem* 1999;7:2857-65.
17. Kakemoto E, Okuyama E, Nagata K, Ozoe Y. Interaction of anisatin with rat brain gamma-aminobutyric acid A receptors: allosteric modulation by competitive antagonists. *Biochem Pharmacol* 1999;15:58:617-21.
18. Jiang ZH, Tanaka T, Kuono I. New Phenylpropanoid Glycosides from the fruits of *Illicium anisatum*. *Chem Pharm Bull* 1999;47(3):421-2.
19. López Mendoza S, Ramos Prats R, Hernández de la Torre M, Ruiz Pons M. Intoxicación por anetol en el lactante. *Rev Esp Pediatr* 1987;43:3:227-31.
20. Montoya-Cabrera MA. Poisoning by star anise (*Illicium verum*) tea. *Gac Med Mex* 1990;126:341-2.
21. Brandstrup Azuero K, Vázquez López P, Serrano Ayesterán O, Rodríguez Fernández R. Anís estrellado ¿es totalmente inocuo? *Acta Pediatr Esp* 2002;60:42-44.
22. Gerrero Fernández J, Tagarro García A, Valle Sánchez A, García García S. Nueve casos de intoxicación por anís estrellado. *Rev Esp Pediatr* 2002;58:111-4.
23. Johanns ES, Van der Kolk LE, Van Gemert HM, Sijben AE, Peters PW, De Vries I. Een epidemie van epileptische aanvallen na drinken van kruidenthe. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:813-6.