

Crisis convulsiva secundaria a intoxicación por anís estrellado en un lactante

M. Gil Campos, J.L. Pérez Navero e I. Ibarra de la Rosa

Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Medicina. Córdoba. España.

El uso de infusiones de anís estrellado para el tratamiento del cólico del lactante tiene un amplio arraigo cultural, sin cuestionar su posible toxicidad. En el último año se han descrito en nuestro país varios casos de lactantes con patología neurológica aguda asociada a sintomatología digestiva, relacionadas con la ingestión de altas dosis de anís estrellado. Se presenta el caso de una paciente de un mes de vida que fue asistida en el servicio de urgencias con crisis convulsivas tras la ingestión de una cantidad considerable de anís estrellado administrada para tratar un posible cólico del lactante y que precisó 3 dosis consecutivas de diazepam para su control. Dado que todas las pruebas complementarias de diagnóstico fueron normales y que la evolución fue satisfactoria, que no precisó ningún tratamiento y se mantenía asintomática varios meses después, cabe atribuir la etiología del cuadro al anís estrellado, rico en veranisatins que son potentes neurotoxinas. Se discute la etiopatogenia del proceso, la toxicidad del anís estrellado y se insiste en la necesidad de control sanitario sobre todos los productos naturales con efecto farmacológico, que se dispensan libremente fuera del ámbito de las oficinas de farmacia. Finalmente, se recoge la normativa del Ministerio de Sanidad y Consumo de 2001, en que se ordena la retirada de todos los productos que contengan anís estrellado.

Palabras clave:

Crisis convulsiva. Intoxicación. Anís estrellado.

CONVULSIVE STATUS SECONDARY TO STAR ANISE POISONING IN A NEONATE

Despite its potential toxicity, the use of star anise infusions for the treatment of infant colic is firmly rooted in our culture. In the last year, several cases of infants with acute neurological and gastrointestinal symptoms related to the ingestion of large quantities of star-shaped anise have been reported in Spain. We report a 1-month old girl

who was admitted to our emergency room with convulsive status after ingesting a considerable amount of star anise administered to relieve possible infant colic. The patient required three repeat doses of diazepam to control the seizures. Because no abnormalities were found and outcome was favorable without anticonvulsant therapy, the clinical symptoms can be attributed to star anise ingestion, which contains potent neurotoxins such as veranisatins. The etiopathogenesis of this process and star anise toxicity are discussed and the need for the regulation of natural products with pharmacological effects which are freely dispensed from drug stores is stressed. Finally, the regulations of the Ministry of Health and Consumption for 2001 concerning the withdrawal of all anise-containing products are presented.

Key words:

Convulsions. Poisoning. Star anise.

INTRODUCCIÓN

El anís estrellado se utiliza tradicionalmente en infusiones como carminativo en el cólico del lactante. El producto que se comercializa en las farmacias y herboristerías contiene el fruto de la planta *Illicium verum*, también conocido como anís francés o badiana de la China. Normalmente se utiliza en infusión al 0,25-1%. La ausencia de control en la presentación y comercialización de este principio activo dificulta la dosificación y favorece la ingesta abusiva, pudiendo provocar reacciones adversas. Su administración en altas dosis en los lactantes se ha relacionado con la aparición de crisis convulsivas y somnolencia¹⁻³.

Existe otra planta de características ecológicas muy similares, el *I. anisatum*, Siebold o Linné, también denominado *I. religiosum*, badiana de Japón o shikimi. No tiene propiedades medicinales, pero sí efectos secundarios muy graves para la salud. A veces se confunden las dos especies, lo cual provoca la contaminación en los pro-

Correspondencia: Dr. J.L. Pérez Navero.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14005 Córdoba. España.
Correo electrónico: ucip@hrs.junta-andalucia.es

Recibido en febrero de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

ductos comercializados y, con ello, el aumento de la toxicidad⁴.

Se comunica el caso clínico de una niña que acudió al servicio de urgencias del hospital con síntomas neurológicos, que posteriormente se atribuyeron a la ingesta excesiva de una infusión de anís estrellado.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de un mes de edad, con cólico del lactante, sin otros antecedentes de interés, que en su domicilio presentó irritabilidad, hiperexcitabilidad y movimientos anormales de las extremidades. Aparecieron posteriormente crisis tónicas y clónicas generalizadas de 20 min de duración, por lo que acudió al servicio de urgencias. En la exploración física se objetivó convulsión tonicoclónica, revulsión ocular, agitación psicomotora y pérdida de conciencia. Fontanela anterior normotensa, sin signos meníngeos ni de focalidad neurológica y pupilas isocóricas normorreactivas. El resto de la exploración por órganos y sistemas fue normal. Se administró oxígeno, 2 dosis de diazepam rectal y, posteriormente, precisó una dosis intravenosa, con lo que cedió la crisis convulsiva.

En la anamnesis, el único dato de interés fue la ingesta de una infusión de anís estrellado muy concentrado (6 frutos de anís en 100 ml de agua), 2 h antes de la aparición de la crisis.

Entre las exploraciones complementarias se realizó determinación de hemograma con fórmula, proteína C reactiva (PCR), glucemia, calcio, magnesio, sodio y potasio, gasometría arterial, ácido láctico, ácido pirúvico, transaminasas, urea, creatinina y amoníaco, que fueron normales. El electroencefalograma resultó normal, sin detectarse actividad comicial. La tomografía computarizada (TC) craneal sin hallazgos patológicos.

Durante el ingreso hospitalario la paciente tuvo una evolución favorable, sin presentar nuevas crisis convulsivas.

DISCUSIÓN

Las intoxicaciones son una causa infrecuente de convulsiones en los lactantes; la mayoría de las veces se descartan antes los problemas infecciosos, metabólicos u orgánicos. El uso del anís estrellado es habitual en nuestro medio por sus efectos terapéuticos, pero hasta el momento sus reacciones adversas no eran demasiado conocidas. Desde marzo del año 2001 se han detectado en España casos de lactantes menores de 3 meses que tras la ingestión de anís estrellado en altas dosis presentaban síntomas neurológicos (irritabilidad, movimientos anormales, nistagmo o convulsiones), así como síntomas gastrointestinales (vómitos y/o diarrea). En todos los casos, la sintomatología remitió sin secuelas a las 24-48 h, aunque en algunos es necesario tratamiento sintomático⁵.

El anís estrellado comercializado proviene de un árbol correspondiente a la especie *I. verum*, de la familia *Magnoliaceae*. Sus frutos son polifolículos, de unos 2 cm de

ancho, dispuestos de forma radial. En cada uno de los folículos se encuentra una semilla. El fármaco lo conforman los frutos enteros, las semillas o el aceite esencial extraído de los frutos. Entre sus componentes principales, se encuentran monoterpenos como el anetol (80-90%) y el estragol, flavonoides, taninos, ácidos orgánicos (quínico, siquímico), cumarinas, triterpenos y trazas de unas lactonas sesquiterpénicas conocidas como veranisatinas (A, B, C). Tradicionalmente, el anís estrellado se ha usado como carminativo, en la aerofagia, dispepsias y en el cólico del lactante. También se ha utilizado como expectorante en el tratamiento de la tos y la bronquitis, debido al efecto antiespasmódico del anetol sobre el músculo liso intestinal y bronquial. Entre otras acciones presenta un efecto agonista estrogénico y galactogogo, estimulante del apetito, analgésico y narcótico, antioxidante y antibacteriano^{1,6}. Además, estudios en animales apuntan que el ácido siquímico del *I. verum* en dosis de 25-100 mg/kg provoca una inhibición de la agregación plaquetaria y de la coagulación, aumentando la 6-ceto-PG_{1α}. Incluso, al provocar trombosis arteriales cerebrales en ratones y administrar posteriormente este ácido, se ha comprobado que disminuye la zona de infarto y el déficit neurológico y mejora el flujo cerebral en la zona afectada. También parece prevenir la trombosis cerebral^{7,8}.

Aunque el anís estrellado ha demostrado ser una sustancia terapéutica segura y eficaz, su utilización incontralada también entraña un riesgo potencial para la salud. Por su alto contenido en anetol y estragol, el aceite esencial es neurotóxico; también puede originar hepatotoxicidad, y producir insuficiencia hepática e, incluso, se han detectado casos de dermatitis de contacto e hipersensibilidad al anetol. Además, las veranisatinas presentan un tropismo por las neuronas⁴. Especialmente, las veranisatinas A y B son causantes de convulsiones y toxicidad letal en ratones en dosis de 3 mg/kg por vía oral, y a dosis más bajas pueden ocasionar hipocalcemia e hipotermia (1 mg/kg)^{2,3}. Estudios en ratones presumen que el estragol en dosis superiores a 0,05 mg/kg en exposiciones crónicas, actúa como agente carcinogénico⁹.

En los lactantes, como es el caso que se describe, es más frecuente la toxicidad, ya que en ellos los procesos metabólicos y de eliminación están disminuidos. Se recomienda una dosis máxima diaria de 3 g de anís o 0,3 g de aceite esencial. Con dosis más elevadas pueden aparecer cuadros de hiperexcitabilidad nerviosa y convulsiones, como sucedió en nuestra paciente, e incluso depresión del sistema nervioso central, coma, depresión respiratoria y muerte.

Por otra parte, la adulteración o contaminación por la especie *I. anisatum* puede provocar efectos adversos aún más graves. Los frutos de la badiana del Japón, contienen anisatinas y neoanisatinas (antagonistas no competitivos de los receptores A del ácido gammaaminobutírico [GABA]), reconocidas como el veneno más potente de

origen vegetal^{10,11}. Estudios en perros han demostrado que tras ingesta de pequeñas cantidades (0,12 g en perros medianos) aparecen síntomas neurológicos, cardiológicos y gastrointestinal⁵.

En conclusión, aunque el anís estrellado se utiliza tradicionalmente, su comercialización debe ser regulada por las autoridades sanitarias, ya que su uso incontrolado en niños puede presentar riesgos para la salud. Además, el agradable sabor y la creencia popular en su seguridad, puede provocar un uso abusivo a dosis superiores a las recomendadas. También debe controlarse el proceso de distribución y dispensación, con el fin de evitar adulteraciones o contaminaciones accidentales por otras especies más peligrosas. Actualmente, en España, desde el mes de octubre de 2001, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha indicado la retirada de la venta de todos los productos que contengan anís estrellado, tanto en la modalidad de "planta medicinal" como en "especie vegetal para infusión".

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho Sh, Ma Y, Huang Y. Anethole, a potential insecticide from *Illicium verum* Hook F., against two stored product insects. *International Pest Control* 1997;39:50-1.
2. Okuyama E, Nakamura T, Yamazaki M. Convulsants from star anise (*Illicium verum* Hook. F.). *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1993;41:1670-1.
3. Nakamura T, Okuyama E, Yamazaki M. Neurotropic components from star anise (*Illicium verum* Hook. F.). *Chem Pharm Bull Tokyo* 1996;44:1908-14.
4. Circular nº 516/01 Asunto: "Anís estrellado". Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Octubre, 2001.
5. Servicio de Información Toxicológica: Informe nº12330/01. Asunto: "Anís estrellado". Madrid: Instituto Nacional de Toxicología, 2001.
6. Takacsova M, Vinh ND, Nhat DM. Antioxidative effects of geranium, savoir and star anise. *Czech J Food Sci* 1999;17:95-8.
7. Ma Y, Xu QP, Sun JN, Bai LM, Guo YJ, Niu Jz. Antagonistic effects of shikimic acid against focal cerebral ischemia injury in rats subjected to middle cerebral artery thrombosis. *Acta Pharmaceutica Sinica* 1999;20:701-4.
8. Ma Y, Sun Jn, Xu Qp, Guo Yj. Inhibitory effects of shikimic acid on platelet aggregation and blood coagulation. *Acta Pharmaceutica Sinica* 2000;35:1-3.
9. Vicenzi M, Silano M, Maialetti F, Scazzocchio B, De Vicenzi M. Constituents of aromatic plants: II. Estragole. *Fitoterapia* 2000;71:725-9.
10. Kakemoto E, Okuyama E, Nagata K, Ozoe Y. Interaction of anisatin with rat brain gamma-aminobutyric acid A receptors: Allosteric modulation by competitive antagonists. *Biochemical-Pharmacology* 1999;58:617-21.
11. 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. *Br J Pharmacol* 1999;127:1567-76.