

NOTAS CLÍNICAS

Fallo hepático por intoxicación con producto casero elaborado con anís estrellado y anís verde en lactante de 4 meses

Pablo Obando Pacheco¹, Patricia Luisa Martínez-Martínez², Yolanda Pérez de Eulate Bazán³, José Luis de la Mota Ybancos², Guillermo Milano Manso² y Carlos Sierra Salinas¹

¹Servicio de Gastroenterología Infantil. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ²Unidad de Cuidados Intensivos. Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. ³Servicio de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

RESUMEN

Las intoxicaciones en edad pediátrica representan una causa frecuente de consulta en urgencias hospitalarias. Los productos elaborados con hierbas pueden resultar tóxicos para el lactante. Se han descrito ampliamente las propiedades neurotóxicas del anís estrellado (*Illicium verum*), producto clásicamente empleado para el tratamiento del cólico del lactante. La presentación de fallo hepático agudo por consumo de infusiones elaboradas con hierbas de anís es excepcional en nuestro entorno. Se describe el caso de un lactante de 4 meses con hipertransaminasemia, coagulopatía grave, hipoglucemia no cetósica, acidosis metabólica moderada y síntomas neurológicos con crisis convulsivas y nistagmo. Tras descartar etiología infecciosa, metabólica y autoinmune y realizar una anamnesis cuidadosa, la familia refería haber administrado al paciente durante los últimos dos meses una infusión diaria con anís estrellado y anís verde (*Pimpinella anisum*). Es de gran importancia resaltar el grave riesgo de administrar infusiones de hierbas caseras en el lactante.

Palabras clave: Anís. Anís estrellado. Hepatotoxicidad por hierbas. Neurotoxicidad. Productos naturales y de herboristería.

INTRODUCCIÓN

Desde hace unos años existe un aumento significativo en el uso de remedios naturales y el consumo de productos botánicos con la falsa creencia de ser necesariamente beneficiosos. En la edad pediátrica las intoxicaciones son causa frecuente de consulta en urgencias (1). Entre los productos naturales que se han asociado a intoxicaciones graves destaca el anís estrellado o “badiana de la China” (*Illicium verum*), conocido por su uso habitual como remedio casero para el cólico del lactante, muy arraigado en nuestra cultura (2-4). El anetol, principal constituyente del anís estrellado y del anís verde, responsable del olor y

sabor del producto, puede provocar efectos neurológicos adversos. La comunicación de múltiples casos de sintomatología neurológica asociada al consumo de anís estrellado por parte de la red nacional de hospitales españoles dio lugar a la retirada del mismo del mercado entre octubre de 2001 y mayo de 2002, y al fortalecimiento del control en las ventas de este producto (5). Por parte de la Food and Drug Administration (FDA) también se ha emitido una advertencia de seguridad tras haber registrado en Estados Unidos 40 episodios de toxicidad por anís estrellado, de los cuales 15 ocurrieron en niños (6). No obstante, pese a las recomendaciones y medidas de control y vigilancia farmacológicas, siguen apareciendo casos de intoxicación por este producto, favorecido por la fácil adquisición en herboristerías y la aún insuficiente percepción de toxicidad entre la población (7). Presentamos el caso de un lactante con fallo hepático agudo y síntomas neurológicos, tras la ingesta continuada de infusión con anís estrellado y anís verde.

CASO CLÍNICO

Lactante varón de 4 meses de edad que presentó un episodio de hipotonía y dificultad respiratoria, motivo por el que ingresó en el hospital de origen. Durante su ingreso se constató fiebre, deposiciones líquidas, hipoglucemia sintomática con clonias de extremidades de menos de 30 segundos de duración y nistagmo, acidosis metabólica, hiperlactacidemia y coagulopatía moderada con sangrado digestivo. Sufrió deterioro hemodinámico progresivo hasta situación de shock, precisando expansión volumétrica y administración de dopamina, así como cefotaxima y clindamicina tras objetivar aumento

Recibido: 08-09-2015
Aceptado: 02-10-2015

Correspondencia: Patricia Luisa Martínez-Martínez. Unidad de Cuidados Intensivos. Unidad de Gestión Clínica de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Regional Universitario de Málaga. Av. de Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga
e-mail: patriciamarmar@gmail.com

Obando Pacheco P, Martínez-Martínez PL, Pérez de Eulate Bazán Y, De la Mota Ybancos JL, Milano Manso G, Sierra Salinas C. Fallo hepático por intoxicación con producto casero elaborado con anís estrellado y anís verde en lactante de 4 meses. Rev Esp Enferm Dig 2016;108(12):819-821.

DOI: 10.17235/reed.2016.3964/2015

de procalcitonina (59,1 ng/ml). Ante sospecha de shock séptico de origen entérico, fue trasladado en las primeras 24 horas a nuestro centro, ingresando en la Unidad de Cuidados Críticos Pediátricos.

Como antecedentes personales destacaba prematuridad tardía (34 semanas de edad gestacional), alimentación con fórmula de inicio con buena ganancia ponderoestatural, refiriendo episodios frecuentes de llanto, considerados como crisis de cólico. Recibía como tratamiento un producto homeopático que contenía *Argentum nitricum D5*, *Chamomilla D1*, *China D3* y *Cuprum aceticum D4*, infusiones de manzanilla adquiridas en farmacia y paracetamol de forma puntual, a dosis adecuada. En la exploración se objetivó palidez cutánea, sangrado a través de puntos de punción y capilaritis, distensión abdominal, hepatomegalia de 3 cm, irritabilidad, hiperexcitabilidad y discreto nistagmo horizontal.

Se constató fallo hepático agudo con hipertransaminasemia (aspartato aminotransferasa [AST] 812 U/l, alanino aminotransferasa [ALT] 1002 U/l), coagulopatía grave (actividad de protrombina 22%, tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] 59 segundos, factor V Leiden 34%, plaquetas 86.000/ μ l), administrándose vitamina K y plasma. Presentó hipoglucemia (27 mg/dl) con cetonemia negativa, acidosis metabólica moderada (pH 7,25, bicarbonato 13 mmol/l, exceso de bases -12,7 mmol/l), precisando elevado aporte endovenoso de glucosa (14 mg/kg/min) y bicarbonato. Los niveles de bilirrubina total y directa, amonio y albúmina fueron normales. Presentó febrícula las primeras 72 horas, aumento de proteína C reactiva (56 mg/l) y procalcitonina (88 ng/ml), sustituyéndose la antibioterapia por piperacilina-tazobactam ante probable clínica infecciosa entérica, ampliándose el estudio etiológico infeccioso. La ecografía abdominal mostró ascitis y peristaltismo aumentado de asas intestinales, sin alteraciones hepáticas.

Ante la insuficiencia hepática aguda grave con sospecha inicial de enfermedad metabólica descompensada, se efectuó despistaje metabólico y se instauró tratamiento con N-acetilcisteína, y NTBC (2-[2-nitro-4-trifluorometilbenzoil]-1-3-ciclohexanediona) así como dieta exenta de tirosina ante la presunción diagnóstica de tirosinemia.

Se objetivó mejoría neurológica, hemodinámica, infecciosa y de función hepática progresivas, presentando a las 60 horas de su ingreso actividad de protrombina del 82%, AST 148 U/l y ALT 684 U/l. El estudio infeccioso ampliado resultó negativo, incluidos virus hepatotropos (VHA, VHB y VHC), *influenzae* (A, B), perfil TORCH, citoquímica y PCR virales en líquido cefalorraquídeo (LCR), y cultivos (sangre, LCR, orina, heces). También fue negativo el estudio hepático autoinmune. En el estudio metabólico se detectó excreción elevada de ácido homovanílico, ligeramente elevada de vanilmandélico y 4-hidroxifenilpirúvico y leve hipoaminoacidemia. La espectrometría de masas en tándem, alfafetoproteína en sangre y succinilacetona en orina fueron normales.

Se reevaluó la anamnesis, registrándose la ingesta de forma mantenida durante los últimos dos meses de infusión elaborada con dos cucharadas de manzanilla, una estrella de anís estrellado (*Illicium verum*) y dos granos de matalahúva (anís verde o *Pimpinella anisum*) en 500 ml de agua, con ingesta diaria de 250 ml. Se contactó con el Servicio de Información Toxicológica, que recomendó determinar la posible existencia de contaminación con *Illicium anisatum*, de conocido efecto tóxico, que justificara el cuadro clínico mediante un sencillo procedimiento que sugiere su presencia: a un fragmento de estrella de anís estrellado se añadieron 3 ml de alcohol 96° y, tras hervir y filtrar, se añadieron al líquido obtenido cinco gotas de agua. La ausencia de turbidez sugirió la contaminación con *Illicium anisatum*. La evolución posterior fue satisfactoria con recuperación clínica y analítica completa del paciente.

DISCUSIÓN

La situación de fallo hepático y afectación neurológica con rápida normalización, junto a la negatividad del estudio metabólico e infeccioso, sugirieron el origen tóxico. En la anamnesis ya dirigida se pudo documentar la existencia de un consumo moderado y continuado de anís estrellado y anís verde. El consumo de estos productos en lactantes basado en su efecto carminativo ha sido frecuente en nuestro medio hasta hace pocos años. El resto de productos homeopáticos ingeridos por el lactante no se han relacionado con toxicidad hepática o neurológica. La toxicidad del anís estrellado ha sido descrita en numerosos países, caracterizándose por síntomas gastrointestinales y neurológicos (3) como convulsiones, movimientos anormales de extremidades (temblor, hipertonia, espasmos) y oculares (nistagmo) (2-4). En los casos más severos puede aparecer estado epiléptico e incluso episodios de riesgo vital aparente con cianosis central y tetania (8,9) asociándose a síntomas digestivos como vómitos. Aunque en la literatura hay descrito algún caso de insuficiencia hepática leve con el consumo de anís verde, no hemos encontrado ninguna descripción previa de asociación entre consumo de anís estrellado y hepatotoxicidad grave, aunque su composición comparte similitudes en los aceites esenciales (10-12).

El anís estrellado se obtiene a partir de un árbol de la familia *Magnoliaceae*, cuyos frutos tienen forma de estrella roja-marrónácea, con unos 6-8 folículos de 2 cm de ancho dispuestos de forma radial, y en cada uno se encuentra una semilla ovoídea de unos 10 mm de diámetro. Su amplia difusión como remedio casero para tratar molestias gastrointestinales se debe a las propiedades atribuidas a esta planta: antioxidante, antimicrobiana, analgésica, anti-espasmódica, expectorante o sedativa. Entre los principios activos de esta planta, existen algunos componentes con capacidad para producir hepatotoxicidad *in vitro*, como el

anetol (11,12), también presente en menor proporción en el anís verde, y neurotoxicidad, como es el caso del anetol y las anisatinas (13,14). Estas últimas son conocidas como las toxinas más letales del mundo vegetal por su actividad antagonista no competitiva de receptores A del ácido gammaaminobutírico (GABA) encontrándose en forma de veranisatinas A, B y C como un componente minoritario del *Illicium verum*. No obstante, la mayoría de las intoxicaciones por consumo de anís estrellado parecen estar en relación con contaminación o adulteración con un fruto de similares características macroscópicas y altamente tóxico, conocido como “badiana de Japón” o *Illicium anisatum*, como probablemente ocurrió en nuestro caso (3,4). Esta planta carece de efectos médicos y, sin embargo, posee un alto contenido en veranisatinas (13).

En el lactante debe considerarse la toxicidad de las hierbas de anís estrellado, aunque probablemente más por la contaminación con *Illicium anisatum* que por la ingesta continuada de *Illicium verum*. La presencia de anís verde incrementa el riesgo de toxicidad. Los factores que pueden contribuir a dicha toxicidad son el propio efecto tóxico del mismo, la falta de identificación del producto y sus componentes, la selección de una parte errónea de la planta, el almacenamiento inadecuado, la contaminación de las plantas por productos nocivos químicos, la adulteración del producto y la ausencia de etiquetado o defecto del mismo (15).

Es importante realizar una anamnesis exhaustiva para investigar la posibilidad de intoxicación en niños que presentan afectación neurológica y/o hepática, una vez descartada etiología infecciosa, metabólica y autoinmune, y entre ellas debe considerarse la toxicidad por anís estrellado. El papel del pediatra en la salud del lactante no puede quedar reducido a la planificación sobre la alimentación, sino también sobre la bebida, para asegurar una orientación adecuada. Las infusiones caseras elaboradas con hierbas no pueden ser admitidas en nuestros días como bebida adecuada en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrueto F Jr, Gattu R, Mazer-Amirshahi M. Updates in the general approach to the pediatric poisoned patient. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:1203-20. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.06.002
2. Garzo Fernández C, Gómez Pintado P, Barrasa Blanco A, et al. Casos de enfermedad de sintomatología neurológica asociados al consumo de anís estrellado empleado como carminativo. *An Esp Pediatr* 2002;57:290-4. DOI: 10.1016/S1695-4033(02)77929-0
3. Ize-Ludlow D, Ragone S, Bruck IS, et al. Neurotoxicities in infants seen with the consumption of star anise tea. *Pediatrics* 2004;114:653-6. DOI: 10.1542/peds.2004-0058
4. Madden GR, Schmitz KH, Fullerton K. A case of infantile star anise toxicity. *Pediatr Emerg Care* 2012;28:284-5. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182495ba7
5. Orden Ministerial 190/2004, 28 de enero. Lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad.
6. Food and Drug Administration. FDA warns consumers about star anise teas. *FDA Consum* 2003;37:4.
7. De la Rubia Fernández L, Orizaola Ingelmo A, Hurtado Barace L, et al. Intoxicación por anís estrellado. *An Pediatr* 2009;71:581-2. DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.08.012
8. Gil Campos M, Pérez Navero JL, Ibarra De la Rosa I. Crisis convulsiva secundaria a intoxicación por anís estrellado en un lactante. *An Esp Pediatr* 2002;57:366-8. DOI: 10.1016/S1695-4033(02)77941-1
9. Perret C, Tabin R, Marcoz JP, et al. Apparent life-threatening event in infants: Think about star anise intoxication. *Arch Pediatr* 2011;18:750-3. DOI: 10.1016/j.arcped.2011.03.024
10. Ocete Hita E, Martín García JA, Giménez Sánchez F, et al. Hepatotoxicidad por fármacos o productos naturales en niños. *An Pediatr* 2013;78:248-59. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.06.012
11. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre los riesgos asociados al consumo de anís estrellado en forma de infusión en la población infantil. AESAN-2009-015.
12. Nakagawa Y, Suzuki T. Cytotoxic and xenoestrogenic effects via biotransformation of trans-anethole on isolated rat hepatocytes and cultured MCF-7 human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 2003;1;66:63-73. DOI: 10.1016/S0006-2952(03)00208-9
13. Wang GW, Hu WT, Huang BK, et al. *Illicium verum*: A review on its botany, traditional use, chemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol* 2011;14;136:10-20. DOI: 10.1016/j.jep.2011.04.051
14. Okuyama E, Nakamura T, Yamazaki M. Convulsants from star anise (*Illicium verum* Hook. F.) *Chem Pharm Bull* 1993;41:1670-1. DOI: 10.1248/cpb.41.1670
15. García-Cortés M, Fernández-Castañer A. Hepatotoxicidad por productos de herboristería. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105(7):433. DOI: 10.4321/S1130-01082013000700011