

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

Miembros del Comité Científico

Andreu Palou Oliver, Juan José Badiola Díez, Arturo Anadón Navarro, Albert Bosch Navarro, Juan Francisco Cacho Palomar, Ana María Cameán Fernández, Alberto Cepeda Sáez, Lucas Domínguez Rodríguez, Rosaura Farré Rovira, Manuela Juárez Iglesias, Francisco Martín Bermudo, Manuel Martín Esteban, Albert Más Barón, Teresa Ortega Hernández-Agero, Andrés Otero Carballeira, Perfecto Paseiro Losada, Daniel Ramón Vidal, Elías Rodríguez Ferri, M^a Carmen Vidal Carou, Gonzalo Zurera Cosano

Secretario

Jesús Campos Amado

Número de referencia: AESAN-2009-015

Documento aprobado por el Comité Científico en su sesión plenaria de 11 de noviembre de 2009

Grupo de Trabajo

Teresa Ortega Hernández-Agero (Coordinadora)
Arturo Anadón Navarro
Juan Francisco Cacho Palomar
Alberto Cepeda Sáez
Perfecto Paseiro Losada
Concepción Beceril Moral (AESAN)

Resumen

En los últimos años se vienen sucediendo intoxicaciones en niños lactantes atribuibles a la administración de infusiones elaboradas con frutos de anís estrellado o badiana de China (*Illicium verum*). En su composición química figura la presencia de aceite esencial que contiene concentraciones elevadas de anetol (75-90%) y, entre otros componentes, lactonas sesquiterpénicas que pueden originar efectos neurotóxicos. En la naturaleza se encuentra una especie próxima *I. anisatum* (*badiana de Japón*), de morfología y composición química similar. En *I. verum* se han identificado las veranisatinas A, B y C de baja potencia neurotóxica mientras que en *I. anisatum* se ha detectado la presencia de anisatina y neoanisatina, de mayor toxicidad. Se sospecha que los cuadros clínicos observados en los lactantes pueden ser debidos a la confusión entre ambas especies o a una ingesta elevada de *I. verum*. Por ello, se ha realizado una evaluación de los ensayos e informes publicados sobre los efectos tóxicos de los frutos de anís estrellado y de sus componentes anetol y veranisatinas A, B y C. Los valores de DL₅₀ detectados para el anetol le confieren una baja toxicidad; sin embargo, la aparición de daño hepático en ensayos de larga duración y los efectos estrogénicos/disruptores endocrinos de alguno de sus metabolitos, requieren la realización de nuevos ensayos toxicológicos para confirmar su seguridad. Debido a la gran semejanza estructural entre las veranisatinas A, B y C de *I. verum*, con la anisatina y la neoanisatina se hace necesario el conocimiento preciso de su perfil toxicológico para establecer la ingesta diaria máxima. Finalmente, se proponen recomendaciones respecto al uso de estas especies en alimentación, con objeto de evitar posibles nuevas intoxicaciones.

Palabras clave

Illicium verum, *Illicium anisatum*, *Pimpinella anisum*, anetol, veranisatinas, anís, carminativo, toxicidad.

Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the risks associated with the consumption of Chinese star anise.

Abstract

In recent years, there have been cases of intoxications in infants attributable to the administration of infusions prepared with the fruit of Chinese star anise or eight-horned anise (*Illicium verum*). Its chemical composition includes the presence of essential oil containing high concentrations of anethole (75.90%) and, among other components, sesquiterpenic lactones that may give rise to neurotoxic effects. In nature, there is another species with a similar morphology and chemical composition, *Illicium anisatum* (*Japanese star anise*). The veranisatins A, B and C with low neurotoxic potency have been identified in *I. verum* whereas in *I. anisatum* the presence of the more toxic anisatin and neoanisatin have been detected. It is suspected that the clinical reactions observed in infants may be due to a confusion between the two species or to a high intake of *I. verum*. For this reason, an assessment has been made of tests and reports published on the toxic effects of the fruit of Chinese star anise and its components anethole and veranisatins A, B and C. The LD₅₀ values detected for anethole give it a low level of toxicity; however, the onset of liver damage in long-term trials and the oestrogenic/endocrine disruptor effects of some of its metabolites require the performance of further toxicological trials to confirm its safety. Due to the great structural similarity between the veranisatins A, B and C of *I. verum* and anisatin or neoanisatin, it is necessary to have a precise understanding of its toxicological profile to establish the maximum daily intake. Finally, recommendations are given with respect to the use of these species in food, in order to avoid potential further intoxications.

Key words

Illicium verum, *Illicium anisatum*, *Pimpinella anisum*, anethol, veranisatins, anise, carminative, toxicity.

Introducción

Las especies vegetales *Pimpinella anisum* L., *Illicium verum* Hook. f. e *Illicium anisatum* L., conocidas vulgarmente como "anisos o hierba anís", están incluidas dentro del grupo de las plantas aromáticas debido a que desprenden un olor anisado característico. Los frutos de las dos primeras, además de su empleo como saborizantes y aromatizantes, se utilizan en medicina tradicional y en fitoterapia por sus propiedades eupépticas, carminativas, antiespasmódicas, secretolíticas y expectorantes por lo que es frecuente su uso para paliar el llamado "cólico del lactante". Por el contrario *I. anisatum* es una planta tóxica cuyos frutos se pueden llegar a confundir con las de *I. verum* por su similar morfología. En los últimos años, se han dado a conocer episodios tóxicos en niños con edades inferiores a tres meses que, tras ingerir infusiones preparadas con anís, generalmente muy concentradas, han presentado nistagmo, irritabilidad, convulsiones tónico-clónicas, alteraciones en el nivel de conciencia y alteraciones digestivas, entre otras, cuadro que remite a las 48 horas. En algunos de estos episodios se ha detectado la presencia de *I. anisatum* como contaminante si bien no en todos, lo que hace suponer que una sobredosis de *I. verum* podría ser también la causa de alguno de los episodios tóxicos detectados.

El número de niños intoxicados y la gravedad de las alteraciones motivó que el Instituto de la Salud Carlos III, a través del Centro Nacional de Epidemiología, recomendase que, dadas las dificultades existentes en diferenciar las especies *I. rerum* e *I. anisatum*, el etiquetado debería incluir indicaciones terapéuticas, modo de empleo y advertir que no debe ser suministrado a niños recién nacidos y lactantes, promoviendo una mejor regulación en la comercialización de las plantas medicinales (Gómez y Barrasa, 2002) (UE, 2002).

Por esta misma causa, la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNF, 2009) emitió un informe donde se indicaba la dosis que debe ser suministrada tanto a personas adultas como a niños recién nacidos y lactantes, así como, la forma en que debe ser preparada.

Considerando la incertidumbre que esta situación plantea, este Comité Científico se ha planteado la realización de un informe cuyo objetivo es llevar a cabo una evaluación de los riesgos que conlleva la utilización indiscriminada de anís estrellado en forma de infusión en la población infantil, así como, una revisión de las características morfológicas y químicas, actividad biológica y toxicidad de las especies denominadas vulgarmente como "anisos".

Identificación del peligro

1. Descripción botánica de las especies

Existen diferentes especies de plantas medicinales de uso en alimentación cuyos frutos desprenden un característico olor anisado y por ello se han denominado como "anís o anises" (Bruneton, 2001). Las más conocidas son:

1. El "anís", "anís verde" o "semilla de anís" (traducción literal de su denominación anglosajona *aniseed*) corresponde al fruto maduro y seco de *Pimpinella anisum* L. (= *Anisum vulgare* Gaert.; = *Anisum officinale* Moench.; = *Anisum officinarum* Moench.; = *Apium anisum* (L.) Crantz.; = *Carum anisum* (L.) Baill.; = *P. aromaticum* Bieb.; *Selinum anisum* (L.) E.H.L. Krause; = *Sison anisum* Spreng.; = *Tragium anisum* Link.) perteneciente a la familia de las Umbelíferas (Apiaceas). Es una

planta herbácea con hojas cordiformes en su base, trifidas con divisiones lineales en su cima y entre ambas, hojas compuestas con lóbulos dentados. Los frutos, de pequeño tamaño (3-5x3 mm), presentan una morfología típica de la familia Umbelíferas. Tienen forma de diaquenio, ovoide o piriforme de color verde amarillento. Su tamaño y forma son la causa de que popularmente se crea que son semillas y no frutos enteros (Figura 1). Esta especie es originaria de los países del área mediterránea y occidente asiático. Actualmente se cultiva en Europa, principalmente en países del ámbito mediterráneo, como Grecia, Turquía y España. También se produce en el norte de África y en algunos países americanos como Argentina y Chile.

2. El "anís estrellado", "anís estrellado chino", "badiana" o "badiana de China", corresponde al fruto de la especie *Illicium verum* Hook. f. de la familia Illiaceae, árbol pequeño de hoja perenne. Sus frutos de forma estrellada presentan de seis a once folículos careniformes, rugosos y de color pardo-rojizo. Cada folículo se abre por el borde superior permitiendo la observación de una semilla de color marrón brillante. Se recolectan antes de su completa maduración cuando el contenido en aceite esencial es máximo. Se cultiva de forma extensiva en el sureste de China, su mayor exportador, pero también se encuentra en Laos, Filipinas, la zona oeste de Norteamérica y en el extremo noreste de la India.

3. El "anís estrellado del Japón" o "badiana del Japón" o "shikimi" corresponde al fruto de la especie *Illicium anisatum* L. (= *I. religiosum* Sieb and Zucc.; = *I. japonicum* Sieb.), también de la familia Illiaceae. Es una planta tóxica recogida en la lista de plantas prohibidas o de uso restringido según la Orden SCO/190/2004 (MSC, 2004). Además de contener un aceite esencial similar en algunos componentes al presente en la especie *I. verum*, aunque en menor cantidad, en sus frutos y semillas se ha detectado la presencia de lactonas sesquiterpénicas (anisatina, neoanisatina, pseudoanisatina y sus derivados) con un elevado potencial neurotóxico y una toxicidad digestiva. Morfológicamente, los frutos de esta especie tóxica son muy similares a los de "badiana de China" motivo por el cual se hace necesario en ocasiones, recurrir a técnicas sofisticadas para su identificación.

Las diferencias morfológicas entre los frutos de anís verde y anís estrellado son lo suficientemente evidentes como para que puedan confundirse. Por el contrario, la fácil hibridación entre las especies de anís estrellado hace que no resulte suficiente la comparación morfológica clásica de los frutos basada en la forma de la estrella que conforman los folículos, mas irregular en el caso de la especie tóxica; la curvatura hacia arriba de la punta de los mismos, inexistente en el caso de *I. verum*; o la forma de los pedúnculos, definidos como rectilíneos en el caso de *I. anisatum* y con la extremidad superior incurvada en el caso de *I. verum*. (Figura 1).

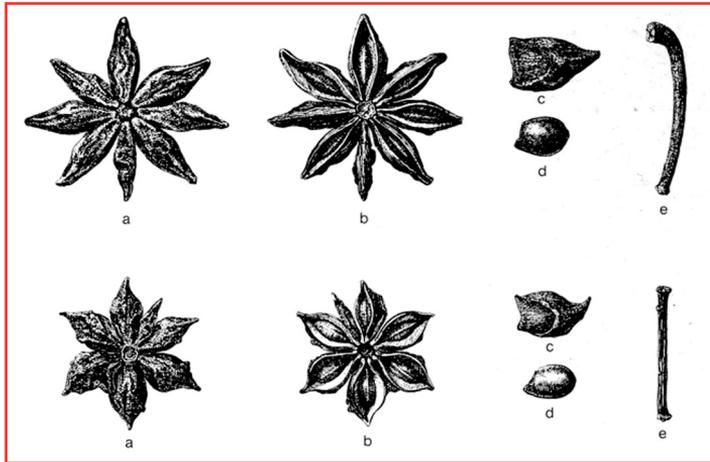


Figura 1. Diferencias anatómicas entre los frutos de *I. verum* (parte superior) e *I. anisatum* (parte inferior); a) fruto visto desde abajo; b) fruto visto desde arriba; c) extremo de los folículos; d) semilla extraída del fruto; e) pedúnculo del fruto. **Fuente:** (Deutschmann et al., 1979).

2. Composición química de los frutos

Los frutos de anís poseen una composición química compleja. Son especialmente ricos en aceite esencial. Además poseen compuestos fenólicos y abundantes componentes terpénicos no volátiles.

Por destilación con vapor de agua, a partir de los frutos de *P. anisum* se extrae un 2-3% de aceite esencial ("esencia de anís") mientras que de *I. verum* se obtiene entre un 5 y un 9% de aceite esencial ("esencia de anís estrellado"). Ambos aceites esenciales contienen una similar y elevada concentración de *trans*-anetol, entre el 87-94% y 86-93% respectivamente (RFE, 2005), mientras que la concentración de este compuesto en el aceite esencial de *I. anisatum* es menor del 3%.

El aceite esencial del *I. verum* contiene, además de *trans*-anetol, concentraciones menores de otros monoterpenos (limoneno, linalol, felandreno, cineol, alfa-pineno y fenchona) e hidrocarburos sesquiterpénicos. También posee fenilpropanoides como estragol, safrol y anisaldehído. En el fruto se ha detectado además la presencia de lignanos y dioles fenilpropánicos, ácido sikímico (<8,5%), flavonoides (rutina, glucósidos del kempferol), taninos catéquicos, cumarinas, triterpenos y en baja concentración lactonas sesquiterpénicas conocidas como veranisatinas A, B y C (Cook y Howard, 1966) (Del Rio, 2005). Algunos autores señalan además la presencia de anisatina pero a concentraciones muy bajas (0.094 mg/kg) (Lederer et al., 2006).

La esencia de anís verde (*P. anisum*) contiene, además, otros monoterpenos como linalol (0,1-1,5%) y compuestos fenilpropánicos como estragol (metil-chavicol) (0,5-2,3%), anisaldehído (trazas-5,4%), *trans*-pseudoisoeugenil-2-metilbutirato (0,4-6,4%) y una pequeña cantidad de *cis*-anetol. Son también constituyentes del aceite esencial sesquiterpenos volátiles como cariofileno y γ -himachaleno (0,4-8,2%). En los frutos se han identificado ácidos fenólicos (ácido clorogénico y otros derivados del ácido cinámico), flavonoides, cumarinas y triterpenos entre otros componentes (Orav et al., 2008) (ESCOF, 2003) (CGCOF, 2001).

Como se ha señalado *I. verum* e *I. anisatum* presentan diferencias en la composición química (Tabla 1). La más importante es el bajo porcentaje de *trans*-anetol del aceite esencial obtenido de los frutos

de esta última. En esta especie, los componentes fenilpropánicos están representados por safrol, metileugenol y en pequeña cantidad por miristicina. Los frutos completos de *I. anisatum*, incluidas las semillas, contienen además lactonas sesquiterpénicas convulsivantes denominadas genéricamente anisatinas (anisatina, neoanisatina, pseudoanisatina y otros compuestos relacionados) (Bruneton, 2001). El contenido de anisatina en esta especie es elevada, algunos autores han señalado un contenido de 1.205 mg/kg (Lederer et al., 2006).

Tabla 1. Principales diferencias en la composición de los aceites esenciales de <i>I. verum</i> e <i>I. anisatum</i>		
Contenido (%)		
Compuestos	<i>I. verum</i>	<i>I. anisatum</i>
<i>Trans</i> -anetol	88,0	1,2
Safrol	trazas	6,6
Cineol	0,5	18,1
Linalol	1.0	10,1
Acetato de α -terpenilo	ND	6,8
Metileugenol	ND	9,8
(ND: no detectado)		

Fuente: (Cook y Howard, 1966).

Químicamente el anetol es una alquilbenceno (E)-1-Metoxi-4-(1-propenil)benzeno de fórmula empírica $C_{10}H_{12}O$ y peso molecular 148,201680 g/mol y con n° CAS 4180-23-8 (ChemIDplus, 2009a). Presenta isómeros *cis* y *trans* siendo este último el más abundante en la naturaleza (Figura 2). Es un líquido incoloro, poco soluble en agua. Cuando se le añade una pequeña proporción de agua forma microemulsiones opalescentes blanquecinas. Tiene un punto de ebullición de 234 °C y un punto de fusión de 20 °C, por debajo del cual se presenta en forma de cristales blancos.

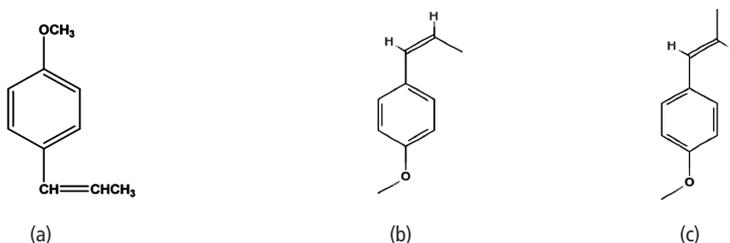


Figura 2. Estructura química del anetol (a) y sus isómeros: *cis* (b) y *trans* (c). Fuente: (ChemIDplus, 2009a).

Las lactonas sesquiterpénicas de *I. verum*, veranisatinas A, B y C presentan las siguientes características químicas:

- Veranisatina A. (n° CAS: 153445-92-2) tiene un peso molecular de 365,1209 g/mol. Su nombre sistemático es: Espiro(6H-4,9a-metanociclopent(d)-oxocin-6,3'-oxetano)-2,2'-(1H)-one,hexahidro-5-(metoximetil)-9-metil-1,5,6a-trihidroxi-, (1R-(1-alfa,4-beta,5-beta,6-beta,6a-beta,9-alfa,9a-beta)) (ChemIDplus, 2009b).

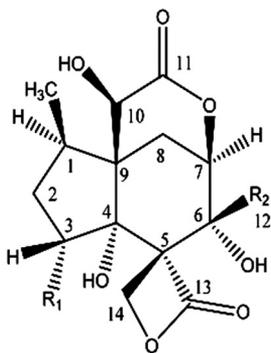
Su fórmula empírica es $C_{16}H_{20}O_8$.

- Veranisatina B. (n° CAS: 153445-92-3) tiene un peso molecular de 356,3246 g/mol. Su nombre sistemático es: Espiro(6H,4,9a-metanociclopent(d)oxocin-6,3'-oxetano)-5-carboxílico ácido, octahidro-1,5,6a-trihidroxi-9-metil-2,2'-dioxo-,metiléster,(1R-alfa,4beta,5beta,6beta,6a-beta,9alfa,9a-beta) (ChemIDplus, 2009c).

Su fórmula empírica es $C_{16}H_{20}O_9$.

- Veranisatina C. (Carece de n° CAS). Su nombre sistemático es: Espiro(6H-4,9a-metanociclopent-(d)-oxocin-6,3'-oxetano)-5-carboxílico ácido, octahidro-2,2'-dioxo-9-metil-1,5,6a,7-tetrahidroxi-,metil éster, (1R-(1-alfa,4-beta,5-beta,6-beta,6a-beta,7-beta,9-alfa,9a-beta)) (ChemIDplus, 2009d). Se desconoce su fórmula empírica y su peso molecular.

Las tres poseen una misma estructura básica y se diferencian entre sí por la naturaleza de sus radicales R1 y R2. En la Figura 3 se pueden observar estas diferencias así como la similitud que presentan estos compuestos con las anisatinas y neoanisatinas, sustancias neurotóxicas presentes en *I. anisatum*.



Veranisatina A	R1 = H	R2 = CH ₂ OCH ₃	<i>I. verum</i>
Veranisatina B	R1 = H	R2 = COOCH ₃	
Veranisatina C	R1 = OH	R2 = COOCH ₃	
Anisatina	R1 = OH	R2 = CH ₃	<i>I. anisatum</i>
Neoanisatina	R1 = H	R2 = CH ₃	

Figura 3. Diferencias estructurales entre las veranisatinas A, B y C de *I. verum* y los compuestos neurotóxicos anisatina y neoanisatina presentes en *I. anisatum*. Fuente: (Nakamura et al., 1996) (Schmidt et al., 1999).

Las diferencias en la composición química de los frutos, tanto en cuanto a los componentes de sus aceites esenciales como a la presencia de lactonas sesquiterpénicas y flavonoides, son la base de los ensayos cuali-cuantitativos para detectar muestras contaminadas con *I. anisatum*. En algunas de ellas, se emplea como elemento diferenciador la presencia o ausencia de safrol y miristicina consideradas exclusivas de la especie *I. anisatum*, aunque en la actualidad, se sabe que los aceites esenciales de otras especies de *Illicium* también los contienen.

Sin embargo, debido a la variabilidad de composición entre distintas muestras de la misma especie de *Illicium* y puesto que los efectos tóxicos más importantes parecen ser debidos a las lactonas sesquiterpénicas, diversos autores coinciden en presentar como ineludible el análisis de su presencia en las muestras destinadas al uso humano.

En la actualidad, las técnicas más usadas en la verificación de la identidad de los frutos de anís estrellado son:

- Cromatografía en capa fina (TLC).

- Análisis del contenido de anisatinas y de flavonoides de los extractos metanólicos de los frutos por combinación de TLC y HPLC-MS/MS (Lederer et al., 2006).
- Cromatografía de gases (GC), y gases-masas (GC-MS) (Bilia et al., 2000) (Bilia et al., 2002) (Jurado et al., 2006) (Jurado et al., 2007).
- Desorción Térmica acoplada a Cromatografía de Gases/Espectroscopía de Masas (TD-GC-MS) (Howes et al., 2009). Se señala que la determinación de compuestos volátiles mediante esta técnica puede ayudar a diferenciar los frutos de *I. verum* de los de otras especies del mismo género, especialmente *I. anisatum*. Para detectar la adulteración con esta especie proponen como marcadores metoxi-eugenol, asaricina y dos derivados prenilados del eugenol, ninguno de los cuales fue detectado en las otras especies examinadas.
- Análisis macroscópico y microscopía por fluorescencia (Gómez y Barrasa, 2002) (Joshi y Srinivas, 2005).
- Técnicas moleculares RFLP-PCR (Teichen et al., 2009).

3. Usos alimentarios y actividades biológicas

Frutos

En cuanto a su utilización, la especie *I. verum* al igual que *P. anisum* tiene un amplio espectro de uso. Se emplea como agente saborizante y aromatizante en alimentación (condimentos en salsas, confitería, licorería, etc.), en perfumería, para la elaboración de preparados farmacéuticos e incluso en conservación de encurtidos (De et al., 2001). Ambas figuran en el Real Decreto 3176/1983 dentro de las 23 "especies vegetales para infusiones de uso en alimentación" (PG, 1983).

Por su carácter medicinal, los frutos y su aceite esencial quedan recogidos en la Real Farmacopea Española (RFE, 2005).

Respecto a sus actividades biológicas, se han demostrado efectos antimicrobianas, antifúngicas, antivirales e insecticidas. Los extractos hexánicos y los aceites esenciales inhiben el crecimiento de diferentes microorganismos (*Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Saccharomyces cerevisiae*) y son activos frente al Herpes simplex (HSV) (De et al., 2001) (Kyu-Sik y Young-Joon, 2002) (Koch et al., 2007) (Singh et al., 2006). Parece ser eficaz para evitar el desarrollo de plagas como es el caso del *Tribolium castaneum* (Shukla et al., 2009). Además, el aceite esencial del anís estrellado se ha empleado en forma de aerosoles como antiparasitario externo contra piojos y chinches del ganado (De et al., 2001).

Junto a otras especies que también contienen *trans*-anetol como el hinojo (*Foeniculum vulgare* Mill.) se ha utilizado de forma tradicional con fines terapéuticos por sus propiedades carminativas, antiespasmódicas y expectorantes (Del Rio, 2005). Favorecen la relajación de la fibra lisa intestinal y actúan, sobre el epitelio bronquial, aumentando la producción de secreciones bronquio-alveolares (CGCOF, 2001). Por ello los frutos secos, enteros o en polvo, preparados como infusión, se emplean tradicionalmente como expectorantes, mucolíticos, dispépsicos, eupépticos y espasmolíticos en procesos catarrales, faringitis, bronquitis, y alteraciones gastrointestinales (Del Rio, 2005).

En el caso de los frutos de anís estrellado (*I. verum*), el uso terapéutico más frecuente es como carminativo para paliar la aerofagia y flatulencia, principalmente en los niños lactantes. Sin embargo,

esta práctica entraña cierta peligrosidad ya que preparaciones concentradas suponen, en ocasiones, un riesgo potencial para la salud. Por otro lado y como ya se ha comentado, la dificultad que entraña la diferenciación entre *I.anisatum* e *I.verum* puede favorecer la aparición de cuadros clínicos con sintomatología tóxica.

Anetol

Es una sustancia aromatizante ampliamente utilizada como saborizante en alimentos y bebidas alcohólicas y en perfumería. Se han verificado entre otras sus actividades antioxidantes, antimutagénicas y anti-cancerígenas, gastroprotectoras, antiinflamatorias y anestésicas (Chainy et al., 2000) (Abraham, 2001) (Durvoix et al., 2004) (Freire et al., 2005). Además, posee una alta actividad antimicrobiana frente a bacterias, levaduras y hongos (De et al., 2001) (Fujita y Kubo, 2004).

Trans-anetol incrementa los niveles intracelulares de glutatión y glutatión-S-transferasa, inhibe la peroxidación lipídica y, a concentraciones inferiores a 1 mM, actúa como modulador de factores de transcripción (NF- κ B, NF-AT, AP-1) en diferentes líneas celulares (Chainy et al., 2000) (Durvoix et al., 2004) (Yea et al., 2006).

Este compuesto (en su forma *trans*) se absorbe, metaboliza y excreta fácilmente. Diferentes ensayos realizados en rata, ratón y cobaya a los que se les administró 14 C-metoxi-*trans*-anetol, mostraron que la principal vía de excreción es la orina (50-70% de la dosis), seguida del CO₂ expirado y las heces (IPCS, 1999).

Estos mismos resultados han sido corroborados en experimentos realizados con voluntarios sanos a los que se administró 1, 50 y 250 mg de 14 C-metoxi-*trans*-anetol a diferentes intervalos. La concentración de 14 C excretado después de ingerir cada una de las dosis, fue del 13-17% en el aire expirado y de 54-69% en la orina, pasadas 24 y 48 h respectivamente. No se detectó en heces (IPCS, 1999).

Entre los metabolitos detectados en orina se encuentran el ácido 4-metoxi-benzoico, 4-metoxi-aceto-fenona y el ácido metoxihipúrico, siendo este último el más abundante (>90%) en todas las especies animales estudiadas. La vía metabólica de degradación del *trans*-anetol se muestra en la Figura 4. Se produce una O-demetilación con posterior oxidación del C-3 de la cadena lateral.

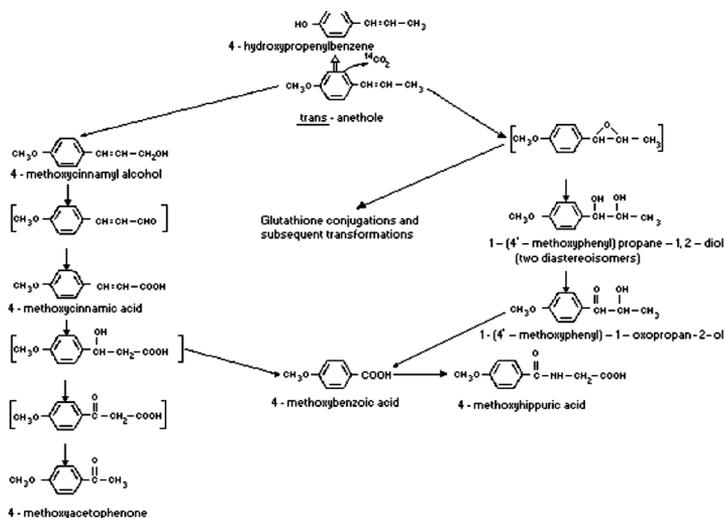


Figura 4. Vía metabólica de degradación del *trans*-anetol en la rata y en el ratón.

Fuente: (Sangster et al., 1987). Nota: Los productos intermedios que no se han detectado se muestran dentro de corchetes.

Lactonas sesquiterpénicas

Algunos autores indican que las veranisatinas presentes en los frutos de *I. verum* son neurotóxicas y convulsivantes pero menos potentes que la anisatina. Se encuentran además en muy baja concentración en la especie *I. verum* (Nakamura et al., 1996) (Okuyama et al., 1993).

Anisatina, a dosis muy bajas, posee actividad analgésica y sedante y a dosis normales es convulsivante. El mecanismo de acción se caracteriza por tener un antagonismo de los receptores GABA, especialmente de carácter no competitivo de los receptores GABA_A acoplados a los canales de cloro, de forma similar al que inducen otros terpenoides tóxicos como la picrotoxina. Estudios de los lugares de fijación indican que este compuesto actúa en regiones diferentes al de otros antagonistas competitivos del receptor gabaérgico (Kakemoto et al., 1999) (Ikeda et al., 1999) (Kuriyama et al., 2002).

Las tres veranisatinas están clasificadas como fármacos y agentes terapéuticos de origen natural procedentes de *I. verum* (ChemIDplus, 2009b, 2009c, 2009d).

Caracterización del peligro. Intoxicación en humanos

La literatura científica médica ha recogido numerosas intoxicaciones en todo el mundo que se manifiestan por un cuadro neurológico y digestivo caracterizado por la aparición de irritabilidad, hiperexcitación, sobresaltos, convulsiones tónico-clónicas, nistagmo, alteraciones en el nivel de consciencia, y vómitos, entre otros síntomas.

1. Toxicidad de los frutos y de sus componentes principales

En diferentes países americanos, donde el uso del anís estrellado está muy extendido como remedio terapéutico en niños y lactantes, las intoxicaciones entre la población latina han sido numerosas (Moraga y Ballesteros, 2003) (Ize-Ludlow et al., 2004) (Rojas Galarza et al., 2005).

En EE UU, la aparición de cuadros neurotóxicos en lactantes originó que en el año 2003 la *Food and Drug Administration* (FDA) aconsejase no consumir las infusiones preparadas con el anís estrellado en la población infantil (FDA, 2003).

También en Europa, en países como Holanda, Francia y España, se han referenciado casos de intoxicación en lactantes tras el consumo de *I. verum* en forma de infusiones (Madurga, 2002). La notificación de los diferentes cuadros tóxicos dio lugar al establecimiento de condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países en la Unión Europea (UE, 2002). Al año siguiente quedó derogada, tras la verificación, según las condiciones de la Decisión, de ausencia de contaminación en las partidas importadas (UE, 2003).

En España, en el año 2001, desde mediados de marzo hasta finales de septiembre, se realizaron 17 consultas al Instituto Nacional de Toxicología del Ministerio de Justicia desde varios hospitales de la Red Sanitaria Nacional donde ingresaron un número importante de niños con edades inferiores a tres meses con un cuadro neurológico y digestivo. A todos ellos se les había suministrado anís estrellado en forma de infusión para el tratamiento del cólico del lactante. En general, las infusiones habían sido preparadas con tres a seis frutos de anís estrellado en una cantidad de agua entre 40 y 100 ml (Madurga, 2002) (Ize-Ludlow et al., 2004). En todos los casos, la sintomatología remitió a las 24-48 horas, aunque en algunos fue necesario el tratamiento sintomático (Madurga, 2002) (Gomez y Barrasa, 2002) (Duat et al., 2002) (Gil et al., 2002) (Moraga y Ballesteros, 2003) (Mattos et al., 2007).

En algunas de las muestras analizadas se detectó la presencia de frutos de *I. anisatum* sustituyendo o contaminando de forma parcial los preparados de *I. verum*, justificándose así algunos de los cuadros tóxicos detectados. En consecuencia la Dirección General de Salud Pública y Consumo del Ministerio de Sanidad y Política Social paralizó la venta de anís estrellado al mismo tiempo que la Comisión Europea establecía las condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países (UE, 2002).

Sin embargo, en otras muestras no se detectó contaminación con otras especies de *Illicium* sospechándose que la causa de la intoxicación podría deberse a una sobredosis de *I. verum*, ya que dos de sus componentes el anetol y las veranisatinas han mostrado efectos tóxicos en ensayos *in vivo* e *in vitro* (Madurga, 2002) (Ize-Ludlow et al., 2004).

Además, los efectos neurotóxicos no quedan circunscritos a la especie *I. anisatum* sino que otras especies de *Illicium* también poseen anisatina y otras lactonas similares en cantidad suficiente como para resultar neurotóxicas. Esto ocurre en los frutos y hojas de *I. floridanum* y en los pericarpos de *I. merrillianum*, *I. lanceolatum*; *I. arborescens*, *I. brevystylum*, *I. hernry*, *I. macranthum*, *I. majus*, *I. minwanense*, *I. simonsii* e *I. ternstroemioides* (Howes et al., 2009). Por último, el consumo de los frutos de *I. majus* Hook.f.& Thomson también pueden ser tóxicos debido a la presencia de lactonas sesquiterpénicas identificadas como neomajuicina y 2-oxo-6-dehidroxineoanisatina.

2. Estudios toxicológicos del anetol

El anetol presenta un interés toxicológico especial ya que su estructura química es similar a la del safrol, dihidrosafrol, isosafrol y estragol, conocidas sustancias carcinogénas. Sin embargo diversos estudios científicos soportan su perfil de seguridad cuando las concentraciones ingeridas son bajas.

El riesgo que supone para la salud la presencia de anetol ha sido evaluado por el Comité de Expertos de Aditivos Alimentarios de la FAO/OMS (OMS, 1967, 1998). En la reunión del año 1998 se estableció una IDA de 0-2 mg/kg p.c./día (OMS, 1998). Sin embargo, el grupo de expertos de *Flavour and Extract Manufacturers Association* (FEMA) propuso la calificación de GRAS para el *trans*-anetol (Newberne et al., 1999).

El *trans*-anetol puede ser considerado bajo el status de sustancia GRAS, cuando se usa como aromatizante o saborizante en alimentos, teniendo en cuenta la capacidad que tiene el organismo para su metabolismo y excreción cuando el nivel de exposición es bajo (1 mg/kg p.c./día). Además, hay que indicar que la concentración en que se encuentra cuando se emplea en la alimentación es menor (54 µg/kg p.c./día).

En cuanto a la toxicidad aguda, en la Tabla 2 se recogen los valores de la DL₅₀ oral para diferentes especies de animales de laboratorio (IPCS, 1999). Aunque los datos muestran una gran variabilidad, se puede clasificar al *trans*-anetol como un compuesto de baja toxicidad oral. Cuando la dosis de *trans*-anetol ingerida supera en cada una de las especies el 10% de su DL₅₀ se observa una reducción en la actividad motora, disminución de la temperatura corporal, efectos hipnóticos, analgésicos y efectos anticonvulsivantes (IPCS, 1999).

Tabla 2. Toxicidad aguda oral del <i>trans</i> -anetol		
Especie	Vía de administración	Valor de la DL₅₀ (mg/kg p.c.)
Ratón	Vía oral	1.820-5.000
Rata	Vía oral	2.090-3.208
Cobaya	Vía oral	2.160

Fuente: (IPCS, 1999).

Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que a dosis elevadas de *trans*-anetol uno de sus metabolitos, el 4-hidroxi-1-propilbenceno, muestra efectos hepatotóxicos y estrogénicos/disruptores endocrinos similares al dietilestilbestrol (DES) o al bisfenol A (Nakagawa y Suzuki, 2003) (IPCS, 1999).

3. Estudios toxicológicos de las lactonas sesquiterpénicas

Con respecto a las veranisatinas solo existe un ensayo *in vivo* de toxicidad con *I. verum*. En ratones a los que se les administro por vía oral veranisatinas mostraron convulsiones y toxicidad letal a dosis \geq 3 mg/kg p.c. A dosis inferiores (0,1 mg/kg p.c.) se observó una disminución de la actividad locomotora inducida por metanfetamina y un efecto analgésico (Nakamura et al., 1996).

A pesar de que solo se ha publicado un ensayo de neurotoxicidad, la semejanza estructural con las anisatinas ha llevado a clasificar estas sustancias como neurotóxicas. Sin embargo se necesitan más ensayos de neurotoxicidad que nos puedan permitir el establecimiento de la relación dosis-respuesta.

Caracterización del riesgo

En general, la información toxicológica de que se dispone sobre las sustancias presentes en los frutos es muy escasa, por lo que sería necesario el realizar con ellos una batería completa de ensayos toxicológicos generales y especiales para identificar con precisión su peligrosidad.

En la actualidad, con los datos de que se disponen sobre la toxicidad de los componentes de los frutos de *I. verum* y *P. anisum*, el nivel de ingesta de ambos debe compararse con la IDA establecida por el Comité de Expertos de Aditivos Alimentarios para el anetol (2 mg/kg p.c./día o 120 mg/persona).

Por tanto, cuando el consumo de estos frutos se hace en infusión y tras considerar el peor de los escenarios posibles, es decir:

- que los frutos de *I. verum* contengan un 9% de aceite esencial,
- que los frutos de *P. anisum* contengan un 3% de aceite esencial,
- que en ambas especies, la concentración máxima de anetol en el aceite esencial sea del 94%,
- que en la infusión todo el contenido de anetol pasara al agua.

Con estas premisas, una infusión realizada con dos frutos (equivalente a 2 g) en 250 ml de agua, el volumen de ingesta no debe ser superior a 2,95 ml/kg p.c./día si la infusión contiene *I. verum* y de 8,8 ml/kg p.c./día si se ha realizado con *P. anisum*.

En la Tabla 3 se recoge el máximo volumen de una infusión de anís estrellado o anís verde, realizada en las condiciones anteriormente citadas, que puede ser ingerida diariamente por niños de 0 a 10 años. En ella se observa como pequeños volúmenes (0,5-2 cucharadas/día) son suficientes para que los lactantes alcancen la ingesta diaria máxima recomendada.

Tabla 3. Volúmenes máximos de ingesta/día de anís estrellado y anís verde en infusión (dos frutos en 250 ml de agua), para niños de 0 a 10 años de edad en función de su peso

Edad	Peso (kg)	Anís estrellado (<i>I. verum</i>)		Anís verde (<i>P. anisum</i>)	
		Volumen máx. (ml/día)	Nº de cucharadas ¹	Volumen máx. (ml/día)	Nº de cucharadas ¹
0-3 meses	3,5-6,3	10,3-18,6	0,5-1	31-55	2-3,5
3-6 meses	6,3-8	18,6-23,6	1-1,5	55-70	3,5-4,5
6-12 meses	8-10	23,6-29,5	1,5-2	70-88	4,5-6
12-24 meses	10-13	29,5-38,4	2-2,5	88-114	6-7,5
2-5 años	13-19	38,4-56,1	2,5-3,5	114-167	7,5-11

¹Volumen aproximado de una cucharada 15 ml. **Fuente:** (Mataix, 2009).

Por otra parte se debe de señalar que el empleo en la alimentación de frutos de anís estrellado y anís verde como aromatizantes o saborizantes no supone riesgo para la salud.

Conclusiones del Comité Científico

Teniendo en cuenta la dificultad que existe para diferenciar las especies de anís estrellado y las consecuencias que para la salud supone la utilización de *I. verum* debido a su alto contenido en *trans*-anetol, este Comité considera que su empleo en forma de infusión alimentaria o como complemento de la dieta por la población infantil y especialmente por los niños lactantes, supone un riesgo importante para la salud y no se aconseja su uso en este grupo poblacional. Asimismo, se reconoce la limitada información científica que existe en la actualidad por lo que recomienda llevar a cabo nuevos estudios toxicológicos, así como, el desarrollo y validación de técnicas analíticas capaces de detectar adulteraciones con *I. anisatum* y otras especies neurotóxicas.

Referencias

- Abraham, S.K. (2001). Anti-genotoxicity of *trans*-anethole and eugenol in mice. *Food and Chemical Toxicology*, 39 (5), pp: 493-498.
- Bilia, A.R., Flamini, G., Taglioli, V., Morelli, I. y Vincieri, F.F. (2002). GC-MS analysis of essential oil of some commercial Fennel teas. *Food Chemistry*, 76, pp: 307-310.
- Bilia, A.R., Fumarola, M., Gallori, S., Mazzi, G. y Vincieri, F.F. (2000). Identification by HPLC-DAD and HPLC-MS analyses and quantification of constituents of fennel teas and decoctions. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, pp: 4734-4738.
- Bruneton, J. (2001). Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. Ed. Acribia, Zaragoza. 2ª Ed. pp: 507-65.
- CGCOF (2001). Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Plantas medicinales. Disponible en: [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/\\$File/ANIS_VERDE.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/$File/ANIS_VERDE.htm) [acceso 5-5-2009]
- Chainy, G.B.N., Manna, S.K., Chaturveli, M.M. y Aggarwal, B.B. (2000). Anethole blocks both early and late cellular responses transduced by tumor necrosis factor: effect on NF κ B, AP-1, JNK, MAPKK and apoptosis. *Oncogene*, 19, pp: 2943-50.
- ChemIDplus (2009a). United States National Library of Medicine. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=004180238&formatType=_3D [acceso 30-4-2009]
- ChemIDplus (2009b). United States National Library of Medicine. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=153445922&formatType=_3D [acceso 30-4-2009]
- ChemIDplus (2009c). United States National Library of Medicine. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=153445933&formatType=_3D [acceso 30-4-2009]
- ChemIDplus (2009d). United States National Library of Medicine. Disponible en: http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/ProxyServlet?objectHandle=Search&actionHandle=getAll3DMViewFiles&nextPage=jsp%2Fcommon%2FChemFull.jsp%3FcalledFrom%3Dlite&chemid=WH1314660&formatType=_3D [acceso 30-4-2009]
- Cook, W.B. y Howard, A.S. (1966). The essential oil of *Illicium anisatum* Linn. *Canadian Journal of Chemistry*, 44, pp: 2461-2464.
- De, M., De, A.K., Mukhopadhyay, R., Miró, M. y Anerjee, A.B. (2001). Actividad antimicrobiana de *Illicium verum* Hook. f. *Ars Pharmaceutica*, 42 (3-4), pp: 209-220.

- Del Rio, P. (2005). Vademecum de Fitoterapia. Disponible en: <http://users.servicios.retecal.es/pdelrio/VF.pdf> [acceso: 5-5-2009]
- Deutschmann, F., Hohmann, B., Sprecher, E., y Stahl, E. (1979). Pharmazeutische Biologie. Drogenanalyse I: Morphologie un Anatomie. Gustav Fischer Verlag. Stuttgart. New york, pp: 90-98.
- Duat, R.A., Puertas, B.D., Ruiz-Falcó, M.L., García-Peñas, J.J. y González, L. (2002). Nistagmus vertical e hiperexcitabilidad neurológica en relación con la ingesta de infusiones de anís estrellado. *Acta Estrabológica*, 31 (1), pp: 21-24.
- Durvoix, A., Delhalle, S., Blasius, R., Schnekenburger, M., Morceau, F., Fougère, M., Henry, E., Galteau, M.M., Dicato, M. y Diederich, M. (2004). Effect of chemopreventive agents on glutathione S-transferase P1-1 gene expression mechanisms via activating protein 1 and nuclear factor kappaB inhibition. *Biochemicall Pharmacology*, 68 (6), pp: 1101-11.
- ESCOPE (2003). European Scientific Cooperative on Phytotherapy. The scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Georg Thieme Verlag. New York. 2ª Ed. pp: 36-41.
- FDA (2003). Food and Drug Administration. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Beverages. FDA Issues Advisory on "Teas": Teas Made from Star Anise Were Associated With Illnesses Including Seizures. Disponible en: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/EnforcementStory/EnforcementStoryArchive/ucm095929.htm> [acceso 20-7-2009]
- Freire, R.S., Morais, S.M., Catunda-Junior, F.E., y Pinheiro, D.C. (2005). Synthesis and antioxidant, anti-inflammatory and gastroprotector activities of anethole and related compounds. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 13 (13), pp: 4353-4358.
- Fujita, K.I. y Kubo, I. (2004). Potentiation of fungicidal activities of *trans*-anethole against *Saccharomyces cerevisiae* under hypoxic conditions. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 98 (6), pp: 490-492.
- Gil, M., Pérez, J.L. e Ibarra, I. (2002). Convulsive status secondary to star anise poisoning in a neonate. *Anales de Pediatría*, 57 (4), pp: 366-368.
- Gómez, P., Mateo, S., Herrera, D., Martínez-Navarro, F., Méndez, I., Hidalgo, C., Martínez, R., Ramón, F., Garzo, C., García, S. y Barrasa, A. (2002). Estudio epidemiológico de una asociación de casos de enfermedad de sintomatología neurológica relacionados con el consumo de un producto carminativo en el año 2001. *Boletín Epidemiológico*, 10 (5), pp: 37-48. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Política Social.
- Howes, M.J., Kite, G. y Simmonds, M. (2009). Distinguishing Chinese star anise from Japanese star anise using thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (13), pp: 5783-5789.
- Ikeda, T., Ozoe, Y., Okuyama, E., Nagata, K., Hiroshi, H., Shono, T. y Narahashi, T. (1999). Anisatin modulation of the Á-aminobutyric acid receptor-channel in rat dorsal root ganglion neurons. *British Journal of Pharmacology*, 127 (7), pp 1567-1576.
- IPCS (1999). International Programme on Chemical Safety. Trans-anethole (WHO Food Additives Series 42). Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v28je10.htm> [acceso 5-5-2009]
- Ize-Ludlow, D., Sean, M.D., Bruck, I.S., Jeffrey, N., Bernstein, M.D., Duchowny, M. y Garcia, L. (2004). Neurotoxicities in infants seen with the consumption of star anise tea. *Pediatrics*, 114 (5), pp: 653-656.
- Joshi, V.C. y Srinivas, P.V. (2005). Rapid and Easy Identification of *Illicium verum* Hook. f. and Its Adulterant *Illicium anisatum* Linn. by Fluorescent Microscopy and Gas Chromatography. *Journal of AOAC International*, 88 (3), pp: 703-706.
- Jurado J.M., Ballesteros, O., Alcázar, A. y Pablos, F. (2007). Characterization of aniseed-flavoured spirit drinks by headspace solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry and chemometrics. *Talanta*, 72, pp: 506-511.
- Jurado, J.M., Alcázar, A., Pablos, F. y Martín, M.J. (2006). LC Determination of Anethole in Aniseed Drinks. *Chromatographia*, 64, pp: 223-226.

- Kakemoto, E., Okuyama, E., Nagata, K. y Ozoe, Y. (1999). Interaction of anisatin with rat brain α -aminobutyric acid receptors: allosteric modulation by competitive antagonists. *Biochemical Pharmacology*, 58 (4), pp 617-621.
- Koch, C., Reichling, J., Schnee, J. y Schnitzler, P. (2007). Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine*, 15 (1-2), pp: 71-78.
- Kuriyama, T., Schmidt, T., Okuyama, E. y Ozoe, Y. (2002). Structure-activity relationships of *seco*-prezizaane terpenoids in α -aminobutyric acid receptors of houseflies and rats. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 10 (6), pp: 1873-1881.
- Kyu-Sik, C. y Young-Joon, A.H.N. (2002). Fumigant activity of (E)-anethole identified in *Illicium verum* fruit against *Blattella germanica*. *Pest management science*, 58 (2), pp: 161-166.
- Lederer, I., Schulzki, G., Gross, J. y Steffen, J.P. (2006). Combination of TLC and HPLC-MS/MS methods. Approach to a rational quality control of chinese star anise. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54 (6), pp: 1970-1974.
- Madurga, M. (2002). Anís estrellado, ¿una planta medicinal inocua? *Revista de Pediatría de Atención Primaria*, 4 (16), pp: 105-114.
- Mataix, J. (2009). Nutrientes y alimentos. En: Vol 1, Tratado de Nutrición y Alimentación, 2ª edición, Ed. Ergon, Madrid, pp: 699.
- Mattos, P., Cordero, A. y Bartos, A.M. (2007). Intoxicación por anís estrellado en un lactante menor. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 46 (2), pp: 105-107.
- Moraga, M.F. y Ballesteros, N. (2003) Intoxicación por anís estrellado: A propósito de un caso de un recién nacido. *Revista Chilena de Pediatría*, 74 (4), pp: 411-414.
- MSC (2004). Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/190/2004, de 28 de enero por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. BOE núm. 32 de 6 febrero 2004, pp: 5061-5065.
- Nakagawa, Y. y Suzuki, T. (2003). Cytotoxicity and xenoestrogenic effects via biotransformation of trans-anethole on rat hepatocytes and MCF-7 cells. *Biochemical Pharmacology*, 66, pp: 63-67.
- Nakamura, T., Okuyama, E. y Yamazaki, M. (1996). Neurotropic components from star anise (*Illicium verum* Hook. fil.). *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 44 (10), pp: 1908-1914.
- Newberne, P., Smith, R.L., Doull, J., Goodman, J.I., Munro, I.C., Portoghesi, P.S., Wagner, B.M., Weil, C.S., Woods, L.A., Adams, T.B., Lucas, C.D. y Ford, R.A. (1999). The FEMA GRAS Assessment of trans-Anethole Used as a Flavouring Substance. *Food and Chemical Toxicology*, 37, (7) pp: 789-811.
- Okuyama, E., Nakamura, T. y Yamazaki, M. (1993). Convulsants from star anise (*Illicium verum* Hook.F.). *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41(9), pp: 1670-1671.
- OMS (1967). Organización Mundial de la Salud. Toxicological Evaluation of some flavoring substances and non-nutritive sweetening agent. FAO nutrition meetings report series. N.º. 44A. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44aje02.htm> [acceso 6-5-2009]
- OMS (1998). Organización Mundial de la Salud. Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Disponible en: http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_137.htm [acceso 5-5-2099]
- Orav, A., Raal, A. y Arak, E. (2008). Essential oil composition of *Pimpinella anisum* L. fruits from various European countries. *Natural Products Research*, 22 (3), pp: 227-232.
- PG (1983). Presidencia de Gobierno. Real Decreto 3176/1983 de 16 de noviembre donde se aprueba la Reglamentación Técnico Sanitaria para comercialización, circulación y comercio de especies vegetales para infusiones de uso en la alimentación. BOE núm. de 28 de diciembre de 1983, pp: 34690-34692.
- RFE (2005). Real Farmacopea Española, Ministerio de Sanidad y Consumo. 3ª Ed. pp: 845-852.
- Rojas-Galarza, R., Porras, J., Li, A., Rufasto, M. y Zavala, Y. (2005). Intoxicación por anís estrellado (*Illicium verum*): a propósito de un caso... o de varios casos? *Revista Peruana de Pediatría*, 58 (1), pp 38-41.

- Sangster, S.A., Caldwell, J., Hutt, A.J., Anthony, A. y Smith, R.L. (1987). The metabolic disposition of [methoxy-14C]-labelled trans-anethole, estragole and p-propylanisole in human volunteers. *Xenobiotica*, 17, pp: 1223-1232.
- Schmidt, T.J., Okuyama, E. y Fronczek, F.R. (1999). The molecular structure of 2alpha-hydroxyneoisatin and structure-activity relationships among convulsant sesquiterpenes of the seco-prezizaane and picrotoxane types. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 7 (12), pp: 2857-2865.
- Shukla, J., Tripathi, S.P. y Chaubey, M.K. (2009). Toxicity of *Myristica fragrans* and *Illicium verum* essential oils against flour beetle *Tribolium castaneum* herbst (coleoptera: tenebrionidae) *EJEAFChe*, 8 (6), pp: 403-407.
- Singh, G., Maurya, S., de Lampasona, M.P. y Catalan, C. (2006). Chemical constituents, antimicrobial investigations and antioxidative potential of volatile oil and acetone extract of star anise fruits. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86, pp: 111-121.
- Techen, N., Pan, Z., Scheffler, B.E. y Khan I.A. (2009). Detection of *Illicium anisatum* as Adulterant of *Illicium verum*. *Planta medica*, 75 (4), pp: 392-395.
- UCNF (2009). Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. Comunicación a profesionales sanitarios. Alerta nº 9 Disponible en <http://www.cdf.sld.cu/fv/Notas/nota%20anis.pdf> [acceso 3-11-09]
- UE (2002). Decisión de la Comisión 2202/75/CE, de 1 de febrero de 2002, relativa al establecimiento de condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países. Notificada con el número C (2002) 379. DO L 33 de 2 de febrero de 2002, pp: 31-32.
- UE (2003). Decisión de la Comisión 2003/602/CE, de 12 de agosto de 2003 por la que se deroga la Decisión 2002/75/CE de la Comisión relativa al establecimiento de condiciones especiales para la importación de anís estrellado procedente de terceros países. Notificada con el número C(2003) 288. Notificada con el número C(2003) 2889. DO L 204 de 13 de agosto de 2003, pp: 60.
- Yea, S.S., Jeong, H.S., Choi, C.Y., Park, K.R., Oh, S., Shin, J.G. y Yun, C.H. (2006). Inhibitory effect of anethole on T-lymphocyte proliferation and interleukin-2 production through down-regulation of the NF-AT and AP-1. *Toxicology In Vitro*, 20 (7), pp: 1098-1105.