

NUEZ MOSCADA, especia y planta medicinal

María Emilia Carretero Accame

Myristica fragrans Houtt., es un árbol de entre 10 y 20 metros de altura perteneciente a la familia Myristicaceae, familia de pequeña extensión que crece en áreas tropicales. Sus semillas desprovistas del tegumento, conocidas como nuez moscada, se utilizan como especia y aromatizante pero tienen además actividad terapéutica y se les ha atribuido desde hace siglos propiedades narcóticas/psicoactivas y abortivas.

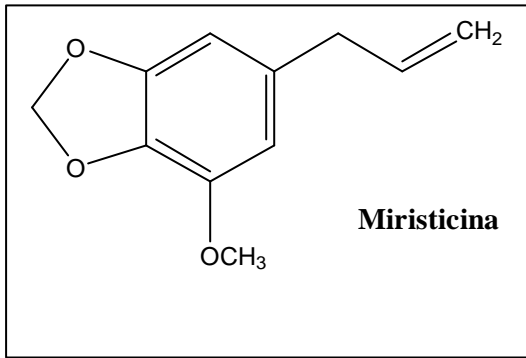


El árbol productor de la droga es originario de las islas Molucas. Fue probablemente importada a Europa en el s. XII por los mercaderes árabes. Se cultiva en la actualidad principalmente en Indonesia y en algunas islas del Caribe (Granada y Trinidad). Sus hojas son perennes y los frutos son drupas de color amarillo semejantes a un melocotón o albaricoque, que se abren cuando maduran por dos valvas y contienen una semilla de forma ovoide con el tegumento lignificado rodeada de un arilo carnoso de color rojizo-anaranjado, el “macis”, también utilizado como especia.

La nuez moscada contiene almidón, lípidos que se extraen por presión y constituyen la llamada “manteca de nuez moscada” (con trimiristina y ácido mirístico), mucílagos y como principio activo aceite esencial en una proporción entre un 5 y un 15%. Dicho aceite

esencial se encuentra recogido en una monografía en la Real Farmacopea Española que lo define como el “obtenido por arrastre en corriente de vapor de agua de las semillas, secas y trituradas de *Myristica fragrans* Houtt”. Está constituido principalmente por terpenos y derivados alquienilbencénicos. Los mayoritarios según la RFE deben encontrarse en la siguiente proporción: alfa-pineno 15-28%, beta-pineno 13-18%, sabineno 14-29%, car-3-eno 0,5-2,0%, limoneno 2-7%, gamma-terpineno 2,0-6,0%, terpinen-4-ol 2,0-6,0% y safrol < 2,5% y miristicina 5,0-12,0%. El macis por su parte contiene aceite esencial en cantidad variable según diversos factores como su origen geográfico, condiciones de almacenamiento, etc. Presenta también compuestos fenólicos, lignanos (macelignano) y neolignanos.

Tradicionalmente la droga se ha utilizado en los países de origen en el tratamiento del reumatismo, calambres de estómago, cólera, náuseas, diarrea, flatulencia, insomnio, psicosis y ansiedad, además de cómo afrodisiaco y abortivo. También se ha empleado en el tratamiento de afecciones bucales. Diversos estudios farmacológicos tanto *in vitro* como *in vivo* han demostrado entre otras, actividad analgésica, antibacteriana y antifúngica, antiinflamatoria, protectora hepática, carminativa, hipolipemiente y antiagregante plaquetaria. Además se han constatado diversos efectos sobre el SNC relacionados con su atribuida toxicidad.



La actividad antidiarreica descrita en la medicina Ayurvédica ha sido confirmada en ensayos con animales de experimentación. Respecto a la actividad analgésica y antiinflamatoria fue comprobada hace ya unos veinte años tanto para la nuez moscada como para el macis, en ratón y rata. La administración oral de un extracto clorofórmico de nuez moscada (50-200 mg/kg) produce un potente efecto analgésico frente a las contorsiones dolorosas inducidas

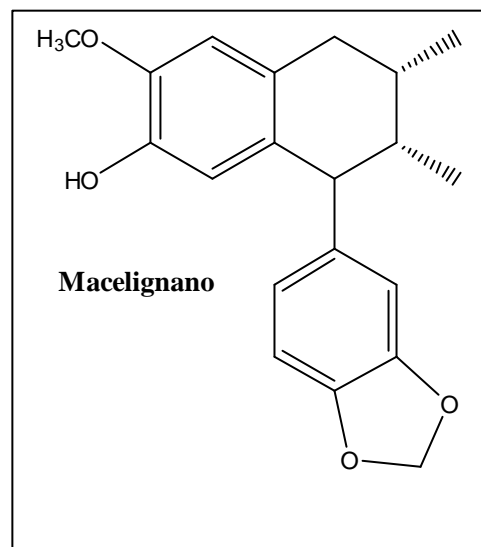
por ácido acético. Se ha comprobado igualmente que el extracto metanólico del macis disminuye el edema inducido por carragenina en ratas y la permeabilidad vascular provocada por ácido acético en ratón. El componente activo parece ser miristicina cuya potencia farmacológica es comparable a la del antiinflamatorio indometacina.

El extracto etanólico de esta especie vegetal reduce los niveles de colesterol total, LDL-colesterol y triglicéridos, mostrando además efecto antiagregante plaquetario en conejos. Es importante destacar que en los animales estudiados no se observaron efectos adversos en parámetros hematológicos y bioquímicos.

En cuanto a su reputada actividad como afrodisiaco, la medicina Unani incluye la nuez moscada dentro del grupo de preparados útiles en el tratamiento de disfunciones sexuales masculinas. La administración oral de una dosis diaria de 500 mg/kg de un extracto etanólico al 50% a ratas macho, originó un incremento significativo de la actividad sexual, tanto en cuanto a la libido como a la potencia, no observando efectos adversos ni síntomas de toxicidad aguda.

Son varios los trabajos en los que se describen las actividades antibacterianas y antifúngicas tanto de los extractos de las diferentes partes del fruto de *M. fragrans* como de los componentes de su aceite esencial, si bien parecen ser los componentes de naturaleza lignánica los más activos.

Y es que, efectivamente aunque la mayoría de los efectos de la nuez moscada y del macis se han atribuido a los componentes del aceite esencial como es la miristicina, recientemente se han publicado diversos estudios científicos sobre las actividades de la fracción lignánica obtenida principalmente del macis. Por ejemplo, el macelignano posee actividad antioxidante, antiinflamatoria, anticarcinogénica, hepatoprotectora e inhibidor de melanogénesis, además de actividades antibacterianas y antifúngicas.



La actividad antioxidante y captadora de radicales libres de oxígeno de este compuesto está relacionada con sus actividades hepatoprotectoras, radioprotectoras e inmunomoduladoras. Por ejemplo, la actividad hepatoprotectora ha sido comprobada en cultivos celulares de hepatocitos humanos (HepG2) sometidos a estrés oxidativo inducido por hidróperóxido de terbutilo, compuesto capaz de iniciar la peroxidación lipídica mediante la generación de radicales libres de oxígeno.

En cultivos de melanocitos se ha comprobado que macelignano disminuye la melanogénesis no solo por su capacidad antioxidante y captadora de radicales libres, condicionada por su naturaleza fenólica, sino también mediante la inhibición de la actividad

de tirocinasa y de la expresión de proteínas implicadas en la síntesis de melanina (TRP-1; TRP-2). Se ha constatado además que no induce citotoxicidad por lo que no provocaría la irritación característica de algunos productos hipopigmentantes o despigmentantes (hidroquinona).

También se han estudiado las actividades del macelignano sobre el SNC. En neuronas y células de la microglía se ha comprobado que posee propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras que podrían ser beneficiosas en la prevención de algunas alteraciones de la memoria que acontecen en la enfermedad de Alzheimer. Los mecanismos de acción implicados parecen ser la captación de radicales libres y la inhibición de la actividad de prostaglandinas tanto en neuronas como células de microglía, actividades relacionadas con sus efectos antiinflamatorios.

Este compuesto ha demostrado poseer además actividad antibacteriana y antifúngica. Se ha comprobado que es capaz de evitar la colonización de las bacterias de la cavidad bucal evitando la formación del biofilm por lo que podría evitar la cariogénesis. Algunos trabajos relacionan esta actividad anticariogénica con su especial sensibilidad hacia uno de los principales patógenos causantes de la placa dental, *Streptococcus mutans*, por lo que se sugiere su utilización para la fabricación de preparados para la prevención de infecciones de la cavidad oral.

Pero no solamente existen lignanos en el macis. En los extractos metanólicos de las semillas se han identificado diarilbutano-lignanos antioxidantes capaces de inhibir la oxidación de LDL-colesterol. Otros componentes de naturaleza lignánica de la nuez moscada han mostrado poseer además un efecto positivo sobre el metabolismo óseo.

Actividad sobre el SNC

Además del ya comentado efecto preventivo de las alteraciones de la memoria subsecuentes a la acción antiinflamatoria y antioxidante del macelignano, se ha comprobado que la nuez moscada administrada por vía oral es psicoactiva, manifestándose euforia, alucinaciones, distorsión de la realidad e ilusiones, efectos que han motivado su mal uso en no pocas ocasiones.

En este sentido y con el fin de conocer mejor los efectos neurofarmacológicos de la nuez moscada, muy recientemente (El-Alfy, 2009), se ha llevado a cabo un estudio en ratones comparando el efecto de diversos extractos de la droga con delta-9 tetrahidrocannabinol, anfetamina y morfina. Para realizarlo se ha empleado un método ampliamente utilizado en la evaluación de los efectos de cannabinoides, una batería de cuatro test realizados sobre un mismo animal, mediante el cual se valora la actividad sobre la locomoción, catalepsia, temperatura corporal y analgesia (placa caliente y presión en cola). Los resultados del trabajo han mostrado que la actividad varía dependiendo del tipo de extracto administrado y de la vía de administración utilizada, pues varía la concentración de los constituyentes lipofílicos e hidrofílicos. En cualquier caso, se aprecia que no presentan el cuadro típico de los cannabinoides (disminución de la actividad locomotora, catalepsia, hipotermia y analgesia). Por vía oral, la mayor parte de los extractos muestran un efecto ligeramente estimulante (incremento de la actividad locomotora similar al que produce la administración de anfetamina), así como un ligero pero significativo efecto analgésico cuando se emplea el test de la placa caliente, lo que parece indicar una actividad a nivel supraespinal. Por vía intraperitoneal la mayoría de los extractos ejercen una actividad depresora sobre el SNC.

Estudios realizados *in vitro* e *in vivo* parecen demostrar que el extracto hexánico mejora la memoria y el aprendizaje tanto en animales jóvenes como viejos, revertiendo las alteraciones inducidas por diazepam y escopolamina. Se propone como mecanismo de acción una actividad inhibidora de la acetil colinesterasa.

También, mediante ensayos realizados en animales (ratón) se ha puesto de manifiesto que el extracto hexánico, administrado por vía oral durante 3 días consecutivos a una dosis de 10 mg/kg, ejerce un efecto antidepresivo comparable a imipramina (15 mg/kg i.p.) o fluoxetina (20 mg/kg i.p.), sin que se observe incremento en la actividad locomotora. En el mecanismo de acción podrían estar implicados los sistemas adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos.

Trimiristina y la fracción insoluble en acetona del extracto hexánico, han mostrado poseer actividad ansiogénica en ratón pues son capaces de inhibir el efecto ansiolítico de diazepam y buspirona mediante un mecanismo no específico.

El aceite esencial extraído de nuez moscada ha demostrado poseer actividad anticonvulsivante en diversos modelos animales experimentales, además de poseer un amplio margen terapéutico.

Lo que parece quedar clara es la relación que existe entre estos efectos sobre el SNC y los casos de intoxicación. Se han descrito diversos casos de intoxicaciones, algunos en grupos especiales de población como reclusos, o en adolescentes, que sustituyen drogas narcóticas por nuez moscada, que puede ser adquirida con total facilidad. El primer caso de intoxicación por consumo de nuez moscada parece ser que fue referido en una mujer inglesa embarazada, que ingirió de 10 a 12 nueces. A principios del siglo XIX aparece la primera referencia sobre sus efectos sobre el sistema nervioso central, debido a Purkinje que desarrolló letargia por consumo de tres semillas. En el caso de la nuez moscada no se habla de droga de abuso sino de intoxicación.

Los principales causantes de la toxicidad parecen ser algunos componentes del aceite esencial como la miristicina, elamicina o el safrol. La miristicina presenta una estructura química semejante a algunos compuestos alucinógenos como la mescalina, aunque su toxicidad es poco elevada. Por otra parte, algunos autores apuntaban que estos compuestos se metabolizaban en derivados parecidos a la anfetamina con efectos alucinógenos. Pero esto no parece probable ya que no se han podido caracterizar dichos metabolitos en fluidos biológicos.

Aunque según diversos investigadores la intoxicación puede producirse por ingestión de 5 gramos de droga, los cuadros más llamativos se producen por consumo de cantidades más elevadas (más de 20 g). En España por ejemplo se ha publicado un caso de intoxicación de un joven de 23 años que acudió al servicio de urgencias con malestar general y mareo, 10 horas después de haber ingerido unos 50 g de nuez moscada pulverizada junto a algunas bebidas alcohólicas.

En casos de abuso puede detectarse en orina la presencia de derivados de elimicina, miristicina y safrol. Elimicina sufre una *O*-desmetilación en la posición 2, seguida de hidroxilación en la cadena lateral. Miristicina y safrol son desmetilados y posteriormente metilados. De esta forma, en orina puede detectarse la presencia de *O*-desmetilelimicina, *O*-desmetil-hidroxi-elimicina, desmetilenil-miristicina, dihidroxi- miristicina y desmetilenil-safrol.

Bibliografía

- **Barceloux DG.** Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Dis Mon* 2009, **55**(6): 373-9.
- **Beyer J, Ehlers D, Maurer HH.** Abuse of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.): studies on the metabolism and the toxicologic detection of its ingredients elemicin, myristicin, and safrole in rat and human urine using gas chromatography/mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2006, **28**(4): 568-75.
- **Cho Y, Kim K-H, Shim J-S, Hwang J-K.** Inhibitory effects of macelignan isolated from *Myristica fragrans* Houtt. on melanin biosynthesis. *Bio Pharm Bull* 2008, **31**(5): 986-9.
- **Chung JY, Choo JH, Lee MH, Hwang JK.** Anticariogenic activity of macelignan isolated from *Myristica fragrans* (nutmeg) against *Streptococcus mutans*. *Phytomedicine* 2006, **13**(4): 261-6.
- **Dhingra D, Sharma A.** Antidepressant-like activity of n-hexane extract of nutmeg (*Myristica fragrans*) seeds in mice. *J Med Food* 2006, **9**(1): 84-9.
- **El-Alfy AT, Wilson L, Elsohly MA, Abourashed EA.** Towards a better understanding of the psychopharmacology of nutmeg: Activities in the mouse tetrad assay. *J Ethnopharmacol* 2009, doi: 10.1016/j.jep.2009.08.026.

- **Grover JK, Khandkar S, Vats V et al.** Pharmacological studies on *Myristica fragrans*- antidiarrheal, hypnotic, analgesic and hemodynamic (blood pressure) parameters. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002, **24**(10): 675-80.
- **Kelly BD, Gavin BE, Clarke M et al.** Nutmeg and psychosis. *Schizophr Res* 2003, **60**(1): 95-6.
- **Kwon HS, Kim MJ, Jeong HJ et al.** Low-density lipoprotein (LDL)-antioxidant lignans from *Myristica fragrans* seeds. *Biorg Med Chem Lett* 2008, **18**(1): 194-8.
- **Lee SU, Shim KS, Ryu SY et al.** Machilin A isolated from *Myristica fragrans* stimulates osteoblast differentiation. *Planta Med* 2009, **75**(2): 152-7.
- **Cui CA, Jin DQ, Hwang YK, et al.** Macelignan attenuates LPS-induced inflammation and reduces LPS-induced spatial learning impairments in rats. *Neurosci Lett* 2008, **448**(1): 110-4.
- **Narasimhan B, Dhake AS.** Antibacterial principles from *Myristica fragrans* seeds. *J Med Food* 2006, **9**(3): 395-9.
- **Olajide OA, Ajayi FF, Ekhele AI, et al.** Biological effects of *Myristica fragrans* (nutmeg) extract. *Phytother Res* 1999, **13**(4): 344-5.
- **Ozaki Y, Soedigdo S, Wattimena YR, Suganda AG.** Antiinflammatory effect of mace, aril of *Myristica fragrans* Houtt., and its active principles. *Jpn J Pharmacol* 1989, **49**(2): 155-63.
- **Parle M, Dhingra D, Kulkarni SK.** Improvement of mouse memory by *Myristica fragrans* seeds. *J Med Food* 2004, **7**(2): 157-61.
- **Pastrana Delgado J, Beunza Nuin JJ, Ramirez Medina S, Orduna Martínez J.** Intoxicación por nuez moscada. *Med Clin (Barc)* 2008, **131**(16): 639.
- **Ram A, Lauria P, Gupta R, Sharma VN.** Hypolipidaemic effect of *Myristica fragrans* fruit extract in rabbits. *J Ethnopharmacol* 1996, **55**(1): 49-53.
- **Real Farmacopea Española.** Segunda edición, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, 2002.
- **Sharma M, Kumar M.** Radioprotection of Swiss albino mice by *Myristica fragrans* houtt. *J Radiat Res (Tokyo)* 2007, **48**(2): 135-41.
- **Sohn JH, Han K-L, Choo JH, Hwang JK.** Macelignan protects HepG2 cells against tert-butylhydroperoxide-induced oxidative damage. *BioFactors* 2007, **29**(1): 1-10.
- **Sonavane GS, Sarveiya VP, Kasture VS, Kasture SB.** Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* sedes. *Pharmacol Biochem Behav* 2002, **71**(1-2): 239-44.
- **Tajuddin, Ahmad S, Latif A, Qasmi IA, Amin KM.** An experimental study of sexual function improving effect of *Myristica fragrans* Houtt. (nutmeg). *BMC Complement Altern Med* 2005, **20**(5): 16.
- **Van Gils C, Cox PA.** Ethnobotany of nutmeg in the Spice Islands. *J Ethnopharmacol* 1994, **42**(2): 117-24.
- **Wahab A, Ul Haq R, Ahmed A, et al.** Anticonvulsant activities of nutmeg oil of *Myristica fragrans*. *Phytother Res* 2009, **23**(2): 153-8.
- **Yanti, Rukayadi Y, Kim KH, Hwang JK.** In vitro anti-biofilm activity of macelignan isolated from *Myristica fragrans* Houtt. against oral primary colonizer bacteria. *Phytother Res* 2008, **22**(3): 308-12.