



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUIMICA**

Myristica fragrans L.: REVISION DE UNA MYRISTICACEAE
DE IMPORTANCIA FARMACÉUTICA

**TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL GRADO
DE BACHILLER EN FARMACIA Y BIOQUIMICA**

AUTORES:

CARBAJAL OCAÑA, YOLANDA
PRADO POMA, WARREN MIULLER

ASESORA:

M.Sc. VELARDE APAZA, LESLIE DIANA

LIMA - PERÚ

2020

DEDICATORIA

Dedicamos el presente trabajo de investigación a nuestros padres. Quienes nos enseñaron el valor de la educación y quienes hicieron sacrificios por nosotros, sus hijos, para que pudiéramos tener las oportunidades que ellos no tuvieron.

Un sentimiento especial de gratitud hacia ellos.

Carbajal Ocaña, Yolanda

Prado Poma, Warren Miuller

AGRADECIMIENTO

Agradecido a nuestra casa de estudios, la Universidad María Auxiliadora, a la Facultad Ciencias de la Salud y la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, por su valioso apoyo en brindarnos excelentes profesionales de la salud en la enseñanza y aprendizaje en el nivel superior.

Gracias a nuestra asesora académica M.Sc. Velarde Apaza, Leslie Diana, que guió en este proceso y que nos mantuvo en el camino correcto.

Muy agradecido con mis maestros por sus invaluable consejos, apoyo continuo y paciencia durante estos cinco años de estudio. Su inmenso conocimiento y abundante experiencia fue realmente influyente en la configuración de la revisión sistémica y en la crítica de mis resultados.

Finalmente, me gustaría expresar gratitud a nuestros padres, Con su enorme comprensión y aliento en los últimos años, se logró la culminación exitosa de todos los estudios.

Carbajal Ocaña, Yolanda

Prado Poma, Warren Miuller

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTO	iii
ÍNDICE GENERAL	iv
ÍNDICE DE TABLAS	v
ÍNDICE DE FIGURAS	vi
ÍNDICE DE ANEXOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	6
2.1. Enfoque y diseño de investigación	6
2.2. Población, muestra y muestreo	6
2.3. Variables de investigación	7
2.4. Técnica e instrumento de recolección de datos	8
2.5. Proceso de recolección de datos	8
2.6. Métodos de análisis estadístico	10
2.7. Aspectos éticos	10
III. RESULTADOS	10
IV. DISCUSIÓN	25
4.1. Discusión	25
4.2. Conclusiones	37
4.3. Recomendaciones	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
ANEXOS	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Base de extracción de datos relacionados a las constituyentes fitoquímicos aislados de <i>Myristica fragrans</i> .	11
Tabla 2. Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica de <i>Myristica fragrans</i>	18
Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a la actividad toxicológica de <i>Myristica fragrans</i>	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Myristica fragrans</i>	25
Figura 2. Monoterpenos y fenilpropanoides significativos del aceite esencial de <i>Myristica fragrans</i>	27
Figura 3. Aislamiento de lignanos bis-aril dimetil tetrahidrofurano en la corteza de <i>Myristica fragrans</i>	28
Figura 4. Estructuras químicas de los compuestos (1-5) del extracto de acetato de etilo de <i>Myristica fragrans</i>	29
Figura 5. Principales fitotóxicos identificados de <i>Myristica fragrans</i>	35

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Operacionalización de variables	50
Anexo B: Instrumentos de recolección de datos	51

RESUMEN

Introducción: La *Myristica fragrans* (Myristicaceae) es una especie aromática valiosa que se ha utilizado durante siglos en todo el mundo. Además de su uso para aromatizar alimentos y bebidas, se ha utilizado en remedios tradicionales en el Perú para los trastornos del estómago y los riñones. **Materiales y métodos:** Se recopiló información sobre *Myristica fragrans* de diversos recursos, bibliográficos y bases de datos de Internet como Google académico, Lilacs, Proquest, Pubmed y Scielo, mediante el uso de una combinación de varias palabras clave significativas. Asimismo, esta revisión evalúa la literatura científica disponible de la especie vegetal desde agosto y setiembre de 2020, aún más, se llevó a cabo un análisis sistemático ordenado y se empleó una estrategia de búsqueda bibliográfica basada en la web. **Resultados:** *Myristica fragrans* tiene propiedades medicinales beneficiosas debido a sus componentes bioactivos con diversos efectos farmacológicos. Los extractos, aceites esenciales y lignanos derivados de esta planta poseen importantes propiedades potenciadoras de la memoria, anticancerígenas, antiinflamatorias, hipoglucemiante, larvicidas, insecticidas, antimicrobianas y muchas otras potencialidades terapéuticas. **Conclusiones:** Entre algunos de los desafíos básicos en el uso de *Myristica fragrans* se incluyen un control de calidad deficiente, la ausencia de métodos de estandarización para obtener los productos y la falta de datos clínicos para establecer la efectividad y abordar las preocupaciones relacionadas con los aspectos de toxicidad.

Palabras clave: Aceite esencial, hipoglucemiante, lignanos, *Myristica fragrans*.

ABSTRACT

Introduction: *Myristica fragrans* (Myristicaceae) is a valuable aromatic spice that has been used for centuries throughout the world. In addition to its use to flavor food and beverages, it has been used in traditional remedies in Peru for stomach and kidney disorders. **Materials and methods:** Information on *Myristica fragrans* was collected from various sources, bibliographical, and Internet databases such as Google Scholar, Lilacs, Proquest, Pubmed, and Scielo, using a combination of several significant keywords. Likewise, this review evaluates the scientific literature available on the plant species since August and September 2020, furthermore, an ordered systematic analysis was carried out and a web-based bibliographic search strategy was used. **Results:** *Myristica fragrans* has beneficial medicinal properties due to its bioactive components with various pharmacological effects. The extracts, essential oils and lignans derived from this plant have important memory-enhancing, anti-cancer, anti-inflammatory, hypoglycemic, larvicidal, insecticidal, antimicrobial and many other therapeutic potentialities. **Conclusions:** Some of the basic challenges in using *Myristica fragrans* include poor quality control, the absence of standardization methods for obtaining the products, and the lack of clinical data to establish effectiveness and address concerns related to toxicity issues.

Keywords: Essential oil, hypoglycemic, lignans, *Myristica fragrans*.

INTRODUCCIÓN

Un segmento importante de la flora incluye plantas medicinales que son la fuente de materias primas utilizadas en las industrias farmacéutica, de medicamentos sintéticos, por ello, la demanda de compuestos aislados de plantas está aumentando en todo el mundo y muchas empresas farmacéuticas están llevando a cabo actualmente una amplia investigación de estos compuestos en la salud humana (1,2).

La mayoría de los medicamentos modernos se derivan de plantas y sus productos obtenidos mediante la aplicación de tecnologías modernas a las prácticas tradicionales (1). Asimismo, la mayor parte de la población mundial todavía depende de las medicinas tradicionales para fines sanitarios. Las plantas, en particular, se utilizan siempre como medicina tradicional, ya que contienen una diversa cantidad de fitoquímicos que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades. La característica multicomponente de las plantas se considera un sello fitoterapéutico positivo (2).

Por otra parte, el uso de medicinas tradicionales derivadas de hierbas representa una larga historia de interacciones entre los seres humanos y su entorno. Se ha descubierto que las plantas que se han utilizado para la producción de medicinas tradicionales contienen muchos compuestos fitoquímicos diferentes que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades crónicas e infecciosas (3). De igual manera las plantas han recibido gran atención en los países desarrollados como compuestos valiosos con una eficacia y seguridad aceptables en el tratamiento de diferentes enfermedades. Se ha informado de que más de 3.300 millones de personas en los países de baja población consumen plantas medicinales de forma habitual (4). Desde entonces, aproximadamente el 25% de los medicamentos modernos se derivan de una fuente vegetal y solo se ha investigado el 5-15% de las plantas para su uso medicinal (5).

Es preciso señalar que en los últimos tiempos, ha aumentado el interés en el campo de la investigación fitoquímica y farmacológica de plantas medicinales. Este nivel de interés puede atribuirse a varios factores, incluidas las necesidades terapéuticas insatisfechas, la notable diversidad tanto de la estructura química

como de las actividades biológicas de los metabolitos secundarios naturales (6,9).

La introducción de *Myristica fragrans* (Myristicaceae) se documenta que los primeros especímenes del árbol, provenientes de las islas Molucas (Indonesia), no llegaron al Nuevo Mundo antes de 1773, a Cayena, capital de Guayana Francesa en América del Sur (10). Mientras tanto, en el Perú se ha identificado en la zona norte y amazónica, la cual la población tiene uso tradicional y se describen los usos indígenas históricos y actuales de la fruta y la semilla (11).

Myristica fragrans es una de las especias más apreciadas por sus propiedades aromáticas, afrodisíacas y curativas. En épocas anteriores, *Myristica fragrans* se ha utilizado como remedio para diversos fines y para mejorar la salud en general. Asimismo, tiene valores medicinales y terapéuticos desconocidos en su mayoría y tiene muchos valores alimentarios y beneficios para la salud. Aún más, tiene el potencial de inhibir las actividades antimicrobianas, antioxidantes, antimicrobianas y anticancerígenas (12). Estas actividades biológicas lo convierten en importante agente vegetal para la salud de los seres humanos y, al mismo tiempo, pueden servir como base para el desarrollo de la medicina moderna contra ciertas enfermedades. Sin embargo, estudios toxicológicos han demostrado que *Myristica fragrans*, puede generar neurotoxicidad (13), lo que sugiere que el uso de estas plantas, debe evaluarse.

A pesar de que muchas especies no son bien conocidas en el país y en la literatura científica, existen plantas muy infravaloradas que tampoco aparecen en los tratados de fitoquímica y farmacología en la actualidad. Ante ello, es fundamental evidenciar y adoptar una actitud culturalmente sensible hacia la medicina tradicional. Por lo tanto, *Myristica fragrans* todavía juega un papel importante en las prácticas curativas y terapéuticas en el Perú.

Myristica fragrans, pertenece a la familia Myristicaceae (14). Un grano seco de semilla ampliamente ovoide es conocido por sus propiedades aromáticas (15). El árbol de *Myristica fragrans* presenta hojas perennes que puede alcanzar los 20 m de altura (16).

Los metabolitos primarios (carbohidratos, lípidos/ácidos grasos y proteínas) constituyen hasta el 80% del peso de *Myristica fragrans*, seca mientras que el

peso restante comprende metabolitos secundarios de diversa naturaleza química. Incluyen aceites esenciales (terpenos y fenilpropanoides) y compuestos fenólicos (ácidos cafeico, ferúlico y protocatecuico, lignanos/neolignanos y diarilalacos) como constituyentes principales. También están presentes polifenoles y pigmentos (catequinas, epicatequinas, flavonoides y cianidinas) (17). Por si fuera poco, el eugenol y el isoeugenol son conocidos por sus propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, así como acciones antirreumáticas, carminativas y estimulantes (18).

Los estudios farmacológicos han confirmado algunas actividades de los extractos de *Myristica fragrans*, incluidas las actividades antimicrobianas, antioxidantes y neurológicas (19). En estudios controlados de laboratorio, se ha demostrado que *Myristica fragrans* posee actividades similares a la insulina. Sin embargo, el uso prolongado de nuez moscada puede causar cambios degenerativos en el riñón, el bazo, el hígado y el corazón (20). De igual manera, cuando se toman grandes cantidades, se han observado varios efectos tóxicos, como taquicardia, náuseas, vómitos, agitación y alucinaciones. Estos efectos se han atribuido a la miristicina, el ingrediente que contribuye a la mayor parte del aceite volátil de *Myristica fragrans* (21).

Botelho de Almeida *et al.*, (2019) (22), realizaron el objetivo de evaluar la actividad gastroprotectora de *Virola elongata* (Myristicaceae). El método fue experimental. Los resultados del extracto de *V. elongata* atenuó la ulceración gástrica, potenciando la gastroprotección *in vivo*. Los investigadores concluyeron que *V. elongata* exhibió efectos gastroprotectores y sus efectos farmacológicos. De forma similar, El-Alfy *et al.*, (2019) (23), desarrollaron el objetivo de identificar compuestos de *M. fragrans* que interactúan con el sistema endocannabinoide. El método de estudio era experimental. Los resultados indican que licarina, metoxilicarina y malabaricona inhiben a las enzimas cerebrales. Los autores concluyeron que los compuestos activos de *M. fragrans* poseen actividad ansiolítica. Del mismo modo, Prabha *et al.*, (2018) (24), desarrollaron el objetivo de evaluar el efecto antidiabético de la corteza de *Myristica fatua*. El método de estudio fue transversal. Los resultados aislaron seis acilfenoles. Los compuestos mostraron actividad inhibitoria sobre la α -amilasa y la α -glucosidasa. Los autores concluyeron que los acilfenoles de *Myristica fatua* puede considerarse para el

tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo II. De forma semejante, Kim *et al.*, (2016) (25), realizaron el objetivo de evaluar la actividad enzimática de *Myristica fragrans* sobre lactato deshidrogenasa (LDH). El método era experimental. El resultado demostró que semillas de *M. fragrans* inhiben la actividad enzimática *in vitro* de LDH y suprimió el crecimiento celular de cáncer. En conclusión, *M. fragrans* inhibe la actividad de LDH y la producción de lactato en las células cancerosas. Además, López *et al.*, (2015) (26), realizaron el objetivo de evaluar la citotoxicidad de *Myristica fragrans* contra larvas de Anisakis. El método de estudio era transversal. Los resultados demuestran que *M. fragrans* ejerce efectos antihelmínticos. Los autores concluyen que el compuesto miristicina presenta efecto contra larvas de Anisakis. Finalmente, Ma *et al.*, (2015) (27), ejecutaron el objetivo de identificar isoflavanonas de *Horsfieldia pandurifolia* (Myristicaceae). El método de estudio era transversal. Los resultados identificaron: 2,2'-epoxi-4'-metoxi-3,7-dihidroxiisoflavanona y cumaranona. Los autores concluyeron que *H. pandurifolia*, presenta 2 nuevos compuestos fitoquímicos: dihidroxiisoflavanona y cumaranona.

El desarrollo de esta investigación es importante para informar sobre el estudio fitoquímico, farmacológico y toxicológico de *Myristica fragrans*, que en el Perú está infravalorada y no evidenciada. Asimismo, nos permitirá evidenciar a través de un diseño transversal y analítico, si la planta contiene cantidades de nuevos compuestos con potencial para la elaboración de futuros medicamentos. En cuanto a la justificación teórica del estudio, hoy en día aún existen mecanismos desconocidos para la industrialización de plantas medicinales y fitoquímicos, incluida la purificación de compuestos activos de hierbas, la combinación de varias hierbas o fitoquímicos para mejorar su eficacia en este caso, las actividades farmacológicas, la toxicidad y la interacción hierba/alimento/fármaco deben investigarse completamente. En efecto permitirá promover los medicamentos herbales de nuestro país, asimismo existe una necesidad urgente de evaluar los potenciales terapéuticos de los medicamentos sintéticos. En relación a la justificación práctica, los hallazgos del presente estudio facilita la investigación de un vasto reservorio de especies seleccionadas que aún permanece sin explotar en términos de componentes fitoquímicos, así como

farmacotoxicológico, y esta es la brecha de investigación para estudios futuros. Finalmente, en cuanto al valor metodológico de la investigación, será realizado teniendo en cuenta el método científico y las orientaciones teóricas metodológicas necesarias para la culminación exitosa del mismo.

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo general revisar exhaustivamente el perfil fitoquímico, farmacológico y toxicológico de *Myristica fragrans*.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Enfoque y diseño de la investigación

El presente estudio tiene enfoque cualitativo, diseño no experimental y revisión sistemática. El enfoque cualitativo es de naturaleza inductiva, y el investigador generalmente explora significados y percepciones en una situación dada. Se refiere a una variedad de técnicas de recopilación y análisis de datos que utilizan un muestreo intencional y entrevistas semiestructuradas y abiertas (28).

En cuanto a los estudios no experimentales es aquella que carece de la manipulación de una variable independiente. Sumado a esto, el investigador quiere construir el marco de un fenómeno o explorar eventos, personas o situaciones a medida que ocurren de forma natural. En estos estudios las variables independientes ya han ocurrido, por así decirlo, y el investigador no puede controlarlas directamente mediante manipulación (29).

Mientras que la revisión sistemática tiene como objetivo proporcionar una síntesis integral e imparcial de muchos estudios relevantes en un solo documento. Asimismo, intenta descubrir toda la evidencia relevante a una pregunta y enfocarse en la investigación que reporta datos en lugar de conceptos o teoría. Aún más, no busca crear nuevos conocimientos sino más bien sintetizar y resumir el conocimiento existente (30,31).

2.2. Población, muestra y muestreo

Se abordara una revisión crítica de carácter narrativa relacionada al perfil fitoquímico, farmacológico y toxicológico de *Myristica fragrans*. Se emplea una estrategia de búsqueda bibliográfica de investigación sistemática basada en la web. Asimismo, la revisión será del tipo cualitativo, donde se presentará la evidencia en forma descriptiva, sin análisis estadístico y ausencia de metaanálisis.

A continuación los criterios de inclusión y exclusión:

Criterio de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Estudios originales descriptivos, experimentales y clínicos.	Artículos de opinión, y comunicaciones científicas
Intervención	Estudios fitoquímicos, farmacológicos y toxicológicos	Otros estudios
Acceso	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital o papel a través de bibliotecas de universidades	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital o bibliotecas
Población	<i>Myristica fragrans</i>	Plantas medicinales endémicas de otros países
Periodo temporal	De enero de 2000 hasta diciembre de 2020	Estudios publicados antes de enero de 2000
Idioma de publicación	Inglés, español	Idiomas distintos a los mencionados
Bases de datos	Google académico, Lilacs, Proquest, Pubmed, y Scielo	Cualquier otra base de datos no relacionada con la temática

2.3. Variables de investigación

Dentro de la revisión descriptiva se contemplarán las principales variable son: fitoquímica, farmacología y toxicología de *Myristica fragrans*.

Definición conceptual:

Fitoquímica: La fitoquímica se refiere a una amplia variedad de compuestos bioactivos que se encuentran de forma natural en las plantas. Estas sustancias bioactivas tienen la capacidad de interactuar con uno o más componentes de un tejido vivo presentando una amplia gama de efectos posibles. En general, los fitoquímicos de importancia tenemos: carbohidratos, lípidos, fenólicos, terpenoides y alcaloides, también otros compuestos que contienen nitrógeno (32).

Farmacología: La farmacología es una rama de la ciencia médica que se encarga del estudio de los fármacos y sus acciones sobre los sistemas vivos, es decir, el estudio de cómo funcionan los fármacos en el cuerpo (a veces denominadas acción farmacológica. Se encuentra interrelacionada con la ciencia biomédica y vincula la química, la fisiología y la patología (33).

Toxicología: La toxicología es el estudio del efecto de sustancias químicas y biológicas sobre la salud humana. Es el medio por el cual los científicos pueden evaluar los riesgos que plantea la introducción de especies artificiales o impuestas por el hombre en el medio ambiente. Estas especies pueden emerger mediante la eliminación de desechos industriales, escorrentías químicas de procesos agrícolas u otros tratamientos, excreción humana o eliminación de productos farmacéuticos, o la deposición colateral de sustancias tales como metales pesados a través de la minería o la fundición (34).

Definición operacional:

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura científica que describe la fitoquímica, farmacología y toxicología de *Myristica fragrans* en la bases de datos: Google académico, Lilacs, PubMed, Proquest y Scielo, en artículos publicados desde enero del 2000 hasta diciembre del 2020.

2.4. Técnica e instrumentos de recolección de datos

La técnica que se utilizó durante la recolección de datos fue la revisión crítica de artículos científicos, de manera similar se realizó de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el modelo de Jiang *et al.*, (2019) (35). En cuanto al instrumento se toma en cuenta el Algoritmo de búsqueda de información (Ver anexo B).

2.5. Proceso de recolección de datos

La revisión se abordó siguiendo el siguiente proceso:

1. Planteamiento de la pregunta de revisión: Se planteó las preguntas específicas de acuerdo con cada variable definida.
2. Criterios de inclusión y exclusión: A partir de cada variable se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión según el análisis PICO (Problema, Intervención, Comparación y Outcomes o resultados) :

Criterio de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Estudios originales descriptivos, experimentales y clínicos.	Artículos de opinión, y comunicaciones científicas
Intervención	Estudios fitoquímicos, farmacológicos y toxicológicos	Otros estudios
Acceso	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital o papel a través de bibliotecas de universidades	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital o bibliotecas
Población	<i>Myristica fragrans</i>	Plantas medicinales endémicas de otros países
Periodo temporal	De enero de 2000 hasta diciembre de 2020	Estudios publicados antes de enero de 2000
Idioma de publicación	Inglés, español	Idiomas distintos a los mencionados
Bases de datos	Google académico, Lilacs, Proquest, Pubmed, y Scielo	Cualquier otra base de datos no relacionada con la temática

3. Búsqueda de la literatura

Se efectuó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica publicada en los últimos 20 años; para ello se consultaron las bases de datos mencionadas en los criterios de inclusión. Además, se realizaron búsquedas en otros sistemas de información local como revistas científicas, bibliotecas de las universidades públicas y privadas empleando como palabras claves: “composición fitoquímica”, “actividad farmacológica” y “toxicidad”, además no se aplicarán restricciones por el idioma.

4. Evaluación de la calidad, heterogeneidad y síntesis de la información

Una vez seleccionados los estudios se procedió de la siguiente manera:

- (a) Se extrajeron los datos necesarios para resumir los estudios incluidos
- (b) Se evaluaron los sesgos de cada estudio pudiendo identificar la calidad de la evidencia disponible.
- (c) Se construyó las tablas y redactó el texto que sintetizan la evidencia.

5. Interpretación de los resultados

Se discutió entre los resultados que se encontraron, lo que mayoritariamente se identificó, casos extraordinarios, características llamativas a destacar de algún estudio, etc. Las conclusiones se relacionaron con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones no respaldadas suficientemente por los datos disponibles.

2.6. Métodos de análisis estadístico

No aplica

2.7. Aspectos éticos

No aplica

II. RESULTADOS

En la búsqueda realizada en la base de datos Google académico, Lilacs, Proquest, Pubmed y Scielo, con el término: "*Myristica fragrans*", "nuez moscada" "nutmeg", "composición fitoquímica", "actividad farmacológica" y "actividad toxicológica", solo se encontró artículos científicos reportados entre los cuales se destaca, once en Google académico, Lilacs se obtuvo uno, en el Pubmed veintisiete, Proquest solo diecisiete y Scielo se ubicó a uno. Luego de eliminar los resultados repetidos y ordenar por relevancia se obtuvieron 57 artículos.

A continuación, la Tabla 1.

Tabla 1. Base de extracción de datos relacionados a las constituyentes fitoquímicos aislados de *Myristica fragrans*.

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
01	India	2020	Aceite esencial	Hojas	Aceites volátiles	Alfa cubebeno Beta cariofileno Citronelil acetato α -terpineno Docosano Limoneno Alfa felandreno Elermicina	(36)
02	India	2020	Aceite esencial/ Extracto hidroalcohólico	Hojas, semillas	Aceites esenciales/Lignano	Beta- pineno Alfa-pineno Carvacrol Eugenol p-cimeno/ Macelignano	(37)
03	Francia	2019	Extracto hidroalcohólico	Semillas	Lignanos	Macelignano Miristicina, Malabaricona B	(38)

Tabla 1 (continuación).

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
04	India	2018	Extracto hidroalcohólico/etanólico	Corteza	Lignanos	Licarina A Licarina B Odoratisol A Elemicina Fragransina B1 Grandisina Rafidecursinol B Surinamensina (2S,3R)-7-metoxi-3-metil-5-((E)-prop1-enil)-2-(5-metoxi,3,4-metilenedioxi fenil)-2,3-dihidrobenzofurano (7S,8S,7'R,8'R)-3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-7,7',8,8'-lignano Eritro-(7S,8R)- Δ 8'-4,7-dihidroxi-3,5,3'-trimetoxi-8-O-4'-neolignano Eritro-(7S,8R)- Δ 8'-7-hidroxi-3,4,3',5'-tetrametoxi-8-O-4'-neolignano	(39)

Tabla 1 (continuación).

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
05	EEUU	2016	Extracto hidroalcohólico/ etanólico	Semillas	Lignanós	Desoxicarinatona , isodihidrocarinatidina, isolicarina A, Dehidrodiisoeugenol	(17)
06	India	2016	Extracto metanólico, etanol, acetona, cloroformo y acuoso	Planta entera	Metabólitos secundarios	Alcaloides, saponinas, glicósidos, fenoles, flavonoides, carbohidratos, proteínas y terpenoides	(40)
07	Italia	2016	Extracto metanólico, etanol y acuoso	Semilla	Compuestos orgánicos	Ácido ferúlico Ácido vanillico Luteína Epicatequina Procianidina B2 Quercetina Quercetina-3-O-glucosido Rhamnetina Rutina	(41)

Tabla 1 (continuación).

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
08	EEUU	2016	Extracto hidroalcohólico/ etanólico	Semillas	Lignanós	S) 1-(3, 4, 5-trimetoxifenil)-2-(3-metoxi-5-(prop-1-il) fenil)-propan-1-ol. Benzenemetanol; α -[1-[2,6-dimetoxi-4-(2-propen-1-il)fenoxi]etil]-3,4- dimetoxi-1-acetato 1,3-benzodioxato-5-metanol, α -[1-[2,6-dimetoxi-4-(2-propenil)fenoxi]etil]-acetato Licarin C; benzofurano, 2,3-dihidro-7- Metoxi-3-metil-5-(1E)-1-il-2-(3,4,5-trimetoxifenil)	(42)
09	India	2016	Extracto metanólico, etanol, acetona, cloroformo y acuoso	Planta entera	Metabólitos secundarios	Alcaloides,saponinas, glicósidos, fenoles,flavonoides, carbohidratos, proteínas y terpenoides	(43)

Tabla 1 (continuación).

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
10	China	2015	Extracto metanólico y acuoso	Semillas	Lignanós	Machilina D Mirifralignano A Mirifralignano B Mirifralignano B Mirifralignano D Mirifralignano E	(44)
11	India	2015	Aceites esenciales	Hojas	Aceites volátiles	Alfa-terpineol Sabineno	(45)
12	India	2012	Aceites esenciales	Hojas	Aceites volátiles	Alfa- tujona p-menth 1-en-4-ol Camfeno p-cimeno Linalool Beta mirceno 3-careno Allil catecol Metileno Miristicina Beta ocimeno Gamma terpineno Alfa terpinoleno p-menth 2-en-1-ol	(46)

Tabla 1 (continuación).

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
13	Malasia	2012	Aceites esenciales	Hojas	Aceites volátiles	Miristicina γ-Terpineno α-pineno	(47)
14	Indonesia	2010	Aceites esenciales	Hojas	Aceites volátiles	Miristicina, 4-terpineol, Safrol Miristato de metilo Palmitato de metilo Ácido palmítico Metil octadeca-10-ooato Oleato de metilo	(48)
15	India	2008	Aceites esenciales	Hojas	Aceites volátiles	Sabineno α-pineno 4-terpineol Limoneno β-pineno	(49)

Tabla 1 (continuación).

N°	País	Año	Matriz	Parte de la planta	Clase	Componente Químico	Referencia
16	China	2007	Extracto metanólico y acuoso	Semilla	Lignanós	Desoxicarinatona , Isodihidrocarinatidina, Isolicarina A, Dehidrodiisoeugenol	(50)

Fuente: Elaboración propios autores

En relación a la Tabla 1, *Myristica fragrans* contiene aceites volátiles, tales como sabineno, canfeno, miristina, elemicina, isoelemicina, eugenol, isoeugenol, metoxieugenol, safrol, fenilpropanoides diamétricos, lignanos, neolignanos, entre otros de importancia. Así también, el aceite esencial aislado de las semillas de *M. fragrans*, α -pineno, α -felandreno y γ -terpinol como constituyentes principales. Otros fitoconstituyentes, de las semillas presenta aceites fijos (ácidos mirístico, esteárico, palmítico, oleico, linoleico y láurico), malabaricona B y malabaricona C. Además, se describe, cinco nuevos neolignanos de tipo 8-O-4', denominados mirifralignano A – E, junto con (7S, 8R) -2- (4-allil-2,6 -dimetoxifenoxi) - 1- (3,4,5-trimetoxifenil) -propan-1-ol, mirisilignano, (7R, 8S) -2- (4-propenil-2-metoxifenoxi) -1- (3,4,5 -trimetoxifenil) -propan-1-ol, (7S, 8R) -2- (4-alil-2,6-dimetoxifenoxi) -1- (4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil) -propan-1-ol, y machilina D.

Tabla 2. Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica de *Myristica fragrans*

N°	País	Año	Estudio	Dosis	Actividad farmacológica	Efecto farmacológico	Referencia
01	Arabia Saudita	2019	Experimental	300 mg/kg	Analgésico/ antiinflamatorio	Supresión del estrés oxidativo e inflamación	(51)
02	China	2016	Experimental	20 mg/kg	Analgésico/ antiinflamatorio	Aliviar potencialmente la inflamación	(52)
03	Irak	2013	Experimental	1 g/kg	Analgésico/ antiinflamatorio	Disminución significativa del dolor	(53)
04	India	2013	Experimental	14% tópico	Analgésico/ antiinflamatorio	Reducciones significativas del dolor	(54)
05	Japón	2003	Experimental	50, 100, 200 mg/kg	Analgésico/ antiinflamatorio	Inhibición de la liberación del factor de necrosis tumoral-alfa de los macrófago	(55)
06	China	2019	Observacional	0.5, 1.5, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0 mg/mL	Antimicrobiana	Inhibición de organismos Gram-positivos y Gram-negativos	(56)
07	Camerún	2018	Observacional	32 y 1024 µg/mL, 4 a 128 µg/mL	Antimicrobiana	Inhibición del crecimiento de cepas bacteriana	(57)

Tabla 2 (continuación).

N°	País	Año	Estudio	Dosis	Actividad farmacológica	Efecto farmacológico	Referencia
08	Brasil	2018	Experimental	28,2 µg/mL 4510 µg/mL 4130 µg/mL	Antimicrobiana	Larvicida, inhibición de la acetilcolinesterasa y butilcolinesterasa	(58)
10	India	2016	Observacional	5,93 ± 90 mL / 100 g	Antimicrobiana	Antibacteriana e insecticida	(59)
11	España	2015		0.5 and 0.7 mg/mL	Antimicrobiana	Inhibición de la acetilcolinesterasa	(26)
12	Malasia	2012	Observacional	1,25 y 640 mg/mL y 0,075 a 40 mg/mL.	Antimicrobiana	Bactericida oral	(60)
13	India	2006	Observacional	10 ug/mL	Antimicrobiana	Inhibición de organismos Gram- positivos y Gram- negativos	(61)
14	India	2018	Observacional	25,125 µg/mL	Anticanceroso	Bloquear del ciclo celular y desencadenar la apoptosis	(62)
15	China	2016	Experimental	10 mg/kg, 100 mg/kg	Anticanceroso	Inhibición del crecimiento tumoral	(25)
16	Malasia	2011	Observacional	2000-4000 mg/kg	Anticanceroso	Inhibición de la mutagenicidad	(63)
17	Vietnam	2013	Experimental	10.1 µM	Anticanceroso	Exhibe citotoxicidad contra H358	(64)

Tabla 2 (continuación).

N°	País	Año	Estudio	Dosis	Actividad farmacológica	Efecto farmacológico	Referencia
18	India	2018	Experimental	200-400 mg/kg	Efectos en el sistema nervioso central (SNC)	Disminución de la locomoción y aumento de la duración del sueño	(65)
19	India	2012	Experimental	500 mg/kg	Efectos en el SNC	Actividad antidepresiva potencialmente significativa	(66)
20	Pakistan	2009	Experimental	50–300 µL/kg	Efectos en el SNC	Actividad anticonvulsiva contra la extensión tónica de las extremidades traseras inducida por electrochoques.	(67)
21	India	2006	Experimental	5, 10 y 20 mg/kg	Efectos en el SNC	Efecto antidepresivo significativo en ratones	(68)
22	India	2004	Experimental	5, 10 y 20 mg/kg	Efectos en el SNC	Mejora significativamente el aprendizaje y la memoria de ratones jóvenes y adultos	(69)
23	Irlanda	2003	Observacional	5 g.	Efectos en el SNC	Antagonista de serotonina	(70)
24	India	2002	Experimental	10 y 30 mg / kg	Efectos en el SNC	Reducción y locomoción	(71)

Tabla 2 (continuación).

N°	País	Año	Estudio	Dosis	Actividad farmacológica	Efecto farmacológico	Referencia
18	India	2018	Experimental	200-400 mg/kg	Efectos en el sistema nervioso central (SNC)	Disminución de la locomoción y aumento de la duración del sueño	(65)
19	India	2012	Experimental	500 mg/kg	Efectos en el SNC	Actividad antidepresiva potencialmente significativa	(66)
20	Pakistan	2009	Experimental	50–300 µL/kg	Efectos en el SNC	Actividad anticonvulsiva contra la extensión tónica de las extremidades traseras inducida por electrochoques.	(67)
21	India	2006	Experimental	5, 10 y 20 mg/kg	Efectos en el SNC	Efecto antidepresivo significativo en ratones	(68)
22	India	2004	Experimental	5, 10 y 20 mg/kg	Efectos en el SNC	Mejora significativamente el aprendizaje y la memoria de ratones jóvenes y adultos	(69)
23	Irlanda	2003	Observacional	5 g.	Efectos en el SNC	Antagonista de serotonina	(70)
24	India	2002	Experimental	10 y 30 mg / kg	Efectos en el SNC	Reducción y locomoción	(71)

Tabla 2 (continuación).

N°	País	Año	Estudio	Dosis	Actividad farmacológica	Efecto farmacológico	Referencia
25	Bangladesh	2020	Experimental	5 g/kg	Hipoglucemiante	Reducción del nivel de glucosa en sangre	(72)
26	India	2016	Observacional	600 mg/kg	Hipoglucemiante	Mejora la sensibilidad a la insulina	(73)
27	Indonesia	2012	Experimental	125 -500 mg/kg	Hipoglucemiante	Agonista de los receptores PPAR α / γ	(74)
28	India	2007	Experimental	150 and 450 mg/kg	Hipoglucemiante	Mejora la hiperglucemia y el metabolismo lipídico anormal en modelos animales.	(75)

Fuente: Elaboración propios autores.

Se han resumido en forma de Tabla 2, se visualiza, *M. fragrans*, sus diversas bioactividades, especialmente en los aspectos farmacológicos. Se está reconociendo que muchas partes de esta planta tienen muchos potenciales terapéuticos, como hipoglucemiante, anticanceroso, antiinflamatorio, analgésico y neuroprotector. Así mismo, insecticida y larvicida, actividades que se citan con frecuencia en la literatura. Entre todas las bioactividades exhibidas por *M. fragrans*, antimicrobiano en diversas bacterias y hongos están documentadas en su mayoría.

Tabla 3. Base de extracción de datos relacionados a la actividad toxicológica de *Myristica fragrans*

N°	País	Año	Estudio	Dosis tóxica	Actividad toxicológica	Efecto toxicológico	Referencia
01	Portugal	2019	Observacional	18 a 28 g	Toxicidad sistémica	Episodio psicótico severo, con habla desorganizada, agitación psicomotora e ideación delirante	(76)
02	EEUU	2017	Experimental	10, 5 y 2.5 mg / mL	Toxicidad sistémica	Toxicidad, repelencia y actividades antioviposición	(77)
03	Suecia	2015	Observacional	39 g o 650 mg/kg	Toxicidad sistémica	Convulsiones tónico-clónicas generalizadas con laringoespasma y desaturación asociados al 87%	(78)
04	Holanda	2015	Observacional	5 g	Toxicidad sistémica	Confusión mental, sequedad bucal, retención urinaria y somnolencia	(79)
05	EEUU	2014	Observacional	25 g	Toxicidad sistémica	Disfunción ocular, taquicardia, alucinaciones, agitación depresión respiratoria, convulsiones y paranoia	(80)
06	India	2014	Observacional	No reporta	Toxicidad sistémica	Epilepsia generalizada tónico-clónico	(81)
07	Polonia	2013	Observacional	6,0 ng / g	Toxicidad sistémica	Detección del tóxico miristicina	(82)
08	Nigeria	2012	Observacional	4359.70 y 1,490 g /mL	Toxicidad sistémica	Citotoxicidad	(83)

Tabla 3 (continuación).

N°	País	Año	Estudio	Dosis tóxica	Actividad toxicológica	Efecto toxicológico	Referencia
09	Corea	2007	Experimental	0,06 mg /cm ²	Toxicidad sistémica	Insecticida	(84)
10	Alemania	2006	Observacional	No reporta	Toxicidad local	Identificación de los tóxicos elemicina, miristicina y safrol	(85)
11	Corea	2005	Observacional	0.5 mM	Toxicidad local	Citotoxicidad	(86)
12	Irlanda	2004	Observacional	25 g	Toxicidad sistémica	Retención de orina, sequedad de boca, palpitaciones y midriasis	(13)
13	Alemania	2001	Observacional	4 ug/mL	Toxicidad sistémica	Muerte	(87)

Fuente: Elaboración propios autores.

Se aprecia en síntesis de acuerdo a la Tabla 3. Cabe señalar que la miristicina o metoxisafrol, es el principal componente tóxico del aceite volátil de nuez moscada, ubicada en la semilla madura seca de *Myristica fragrans*. Otro componente químico importante es la elemicina, que se ha demostrado que disminuye la coordinación y la actividad muscular.

IV. DISCUSIÓN

4.1. Discusión

Considerando el propósito de la presente investigación, se enmarca en el estudio fitoquímico, así mismo la actividad farmacológica y toxicológica de *Myristica fragrans* (Figura 1) (11). Esta revisión sistemática, se justifica con una mayor evaluación de los componentes bioactivos, especialmente en estudios mecanicistas *in vitro* y ensayos funcionales que conducen a una evaluación farmacocinética/dinámica *in vivo* que dan como resultado un mayor desarrollo hacia nuevas entidades farmacéuticas de beneficio para la humanidad.



Figura 1. *Myristica fragrans*.

Fuente: Bussmann RW, Sharon D. Traditional plant use in Northern Peru, Tracking two thousand years of health culture. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine. 2006; 2:47.

Composición fitoquímica

En la investigación de Das *et al.*, (2020)(36) utilizando el módulo Discovery studio del software Biovia, realizó una operación de acoplamiento molecular para identificar el fitoquímico eugenol, citronelil acetato, elemicina, alpha-felandreno, betacarifileno, alfa terpineno, limoneno, alfa-cubebeno y docosano que puede tener una interacción significativa con la enzima vital (Shikimato deshidrogenasa) en microorganismos. Al igual que, en un estudio independiente de Piaru *et al.*, (2012) (47), el número total de compuestos identificados en el aceite esencial fue de 37. En otros estudios, Muchtaridi y colaboradores enumeraron 32 compuestos (Muchtaridi *et al.* 2010) (48). Según estos informes más recientes, el número medio de compuestos identificados en el aceite esencial de *Myristica fragrans* es 34. Los monoterpenos -pineno (1 , 7,4 ± 3,5%), 4-terpineol (2 , 16,0 ± 10,6%), -terpineno (3 , 5,3 ± 3,3%), limoneno (4 , 5,9 ± 2,8%), sabineno (5 , 16,4 ± 4,8%), -terpineol (6 , 2,4 ± 2,2%), -terpineno (7 , 4,4 ± 3,7%) y - pineno (8 , 5,2 ± 3,0%); y los fenilpropanoides miristicina (9 , 12,4 ± 11,7%), elemicina (10 , 1,9 ± 1,7%), metileugenol (11 , 3,8 ± 7,2%), safrol (12 , 2,6 ± 1,9%), eugenol (13 , 6,8 ± 11,4%) y metilsoeugenol (14 , 5,7 ± 9,6%) fueron los constituyentes más detectados en las cinco muestras informadas. Curiosamente, el isoeugenol, el isómero propenilo del 13 o el isómero O- desmetilo del 14, estuvo presente en cantidades mínimas en solo uno de los cinco informes recientes sobre el aceite esencial de nuez moscada (Muchtaridi *et al.* 2010) (48). Lo mismo que, Kapoor *et al.*, (2013) (45) identificó aceites esenciales de *Myristica fragrans*, se extrajeron utilizando aparatos Clevenger y Soxhlet. El análisis por cromatografía de gases y espectrometría de masas del aceite esencial mostró la presencia de 38 componentes que representan aproximadamente el 99,6% del peso total. Se descubrió que el sabineno (29,4%) era un componente principal junto con el beta pineno (10,6%), el alfa pineno (10,1%), el terpeno-4-ol (9,6%) y varios otros componentes menores (Figura 2) (17). De manera similar, Hellen *et al.*, (2012) (46), el aceite volátil de las hojas de *Myristica fragrans* se aisló y caracterizó por cromatografía de gases-espectroscopia de masas. Se identificaron veinte componentes: beta-pineno (22,69%), alfa-pineno (14,06%), alfa-tujeno (13,93%) y p-menth 1-en-4-ol (10,53%) son los componentes principales y este aceite de hoja contiene los componentes menores como canfeno (3.92%), α -terpineno (3.42%), limoneno (9.56%) p-cimeno (6.86%) Linalol (7.41%),

beta mircen (4.81%), alfa fellandreno (3,14%), 3-careno (3,54%), alil catecol metileno (8,32%), miristicina (7,20%), elermicina (9,85%), beta ocimeno (4,74%), gamma terpineno (4,75%), alfa terpinoleno (4,38%), p-menth 2-en-1-ol (3,30%) y α -terpineol (6,00%).

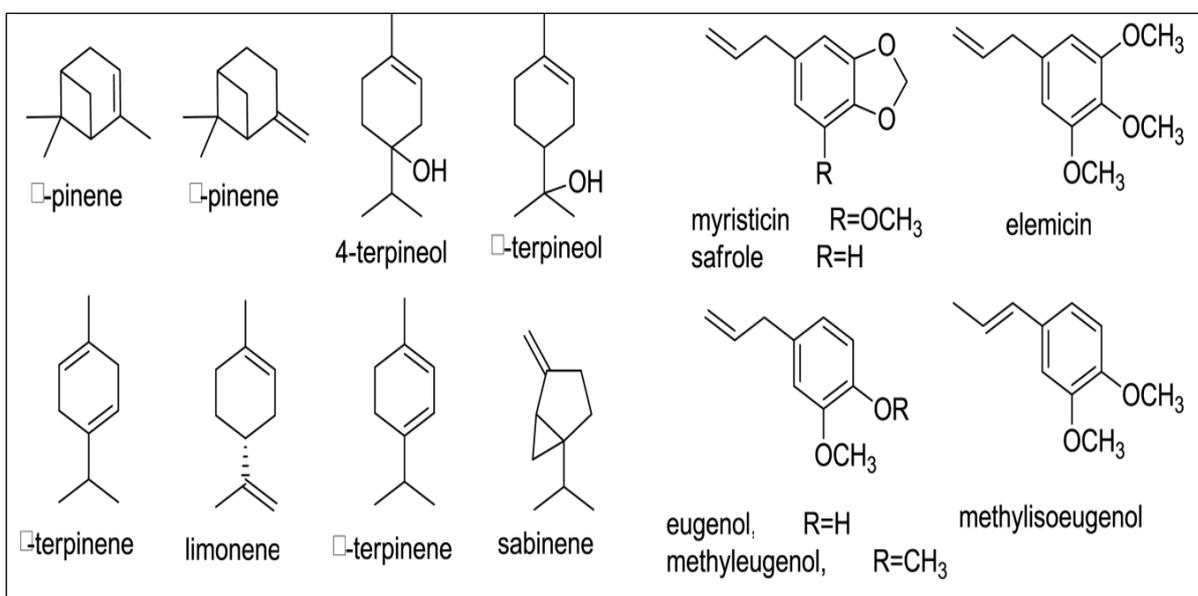


Figura 2. Monoterpenos y fenilpropanoides significativos del aceite esencial de *Myristica fragrans*

Fuente: Abourashed E, & El-Alfy AT. Chemical diversity and pharmacological significance of the secondary metabolites of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). Phytochem Rev. 2016 Dec; 15(6): 1035–1056.

La investigación fitoquímica realizado por Francis *et al.*, (2018) (39), en la corteza del tallo de *M. fragrans* condujo al aislamiento de lignanos, los mismos se observan en la Figura 3, la cual esta representada por licarina A, (1), licarina B (2), odoratisol A (3), (2S,3R)-7-metioxi-3-metil-5-((E)-prop1-enil)-2-(5-metoxi,3,4 metilenedioxi-fenil)-2,3- dihidrobenzofurano (4), elemicina (5), fragransina B1, grandisina (7), (7S,8S,7'R,8'R)-3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-7,7',8,8'- lignano (8), rafidecursinol B (9), eritro- (7S,8R)- $\Delta 8'$ -4,7-dihidroxi-3,5,3'-trimetoxi-8-O-4'-neolignano (10), eritro- (7S,8R)- $\Delta 8'$ -7-hidroxi-3,4,3',5'-tetrametoxi-8-O-4'-neolignano (11) y surinamensino (12). Cuyos componentes fitoquímicos se esta considerando en los estudios de relación-estructura con capacidad estereoquímica.

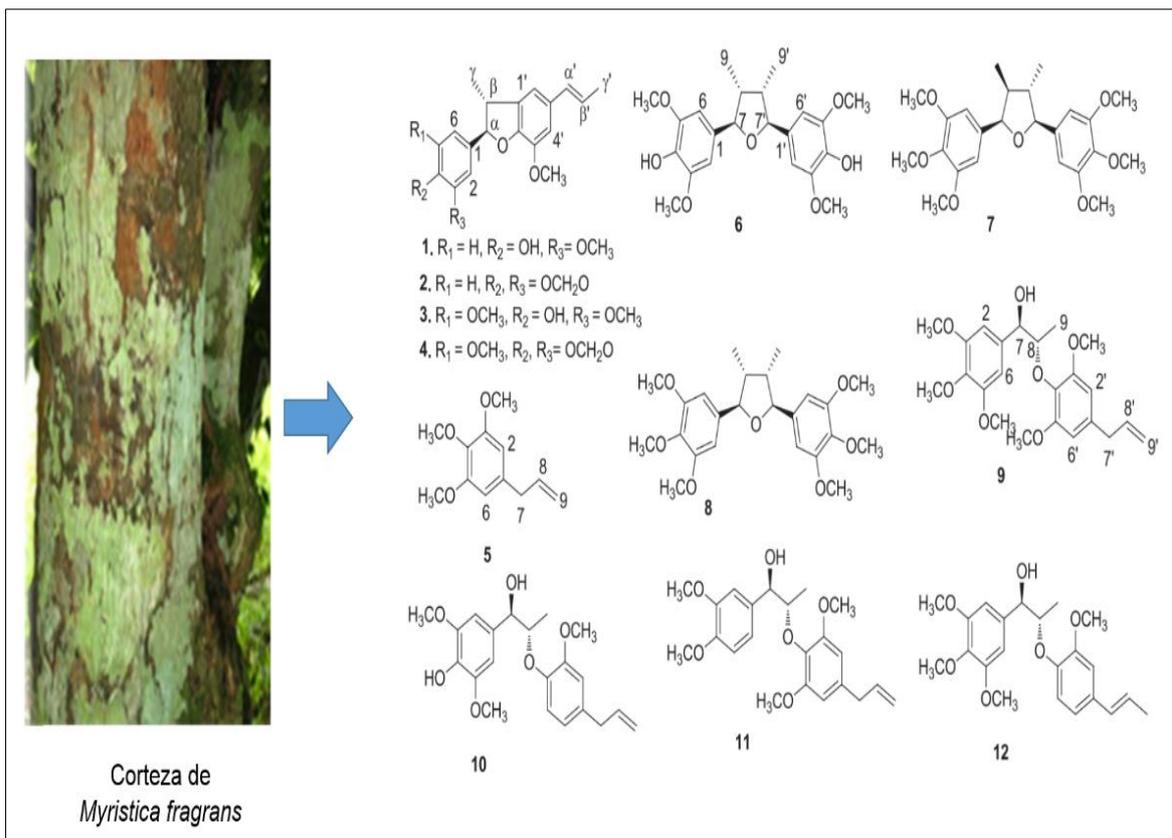


Figura 3. Aislamiento de lignanos bis-aril dimetil tetrahidrofurano en la corteza de *Myristica fragrans*

Fuente: Francis SK, James B, Varughese S, Nair MS. Phytochemical investigation on *Myristica fragrans* stem bark. Natural Product Research. 2018; 1–5.

Por otro lado, se aislaron seis neolignanos de tipo dihidrobenzofurano de las semillas maduras secas de *M. fragrans* como licarina B, dehidro-di-isoeugenol, 3'-metoxilarina B, mirisfrageal A, isodihidrocainatidina y mirisfrageal B (Cao et al., 2013). El autor citado, revela en estudios fitoquímicos de *M. fragrans* de Indonesia llevaron al aislamiento de cinco nuevos neolignanos de tipo 8-O-4', denominados mirifralignano A – E, junto con (7S, 8R) -2- (4-allyl-2,6 -dimetoxifenoxi) - 1- (3,4,5-trimetoxifenil) -propan-1-ol, mirisilignano, (7R, 8S) -2- (4-propenil-2-metoxifenoxi) - 1- (3,4,5 trimetoxifenil) -propan-1-ol, (7S, 8R) -2- (4-alil-2, 6-dimetoxifenoxi) -1- (4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil) propan-1-ol y maquinina D (Cao et al., 2013)(44).

En el fraccionamiento guiado por bioensayo de *Myristica fragrans* produjo cinco compuestos fenólicos, un nuevo bis fenilpropanoide acíclico (1) y cuatro compuestos fenólicos previamente conocidos: compuestos (1) (S) 1- (3,4,5 -

trimetoxifenil) -2- (3-metoxi-5- (prop-1-il) fenil) -propan-1-ol, (2) bencenometanol; α - [1- [2,6-dimetoxi-4- (2-propen-1-il) fenoxi] etil] -3,4-dimetoxi-1-acetato, (3) odoratisol A, fenol, 4 - [(2S, 3S) -2,3-dihidro-7-metoxi-3-metil-5-(1E) -1-propenil-2-benzofuranil] -2,6-dimetoxi, (4) 1,3-benzodioxato-5 -metanol, α - [1- [2,6-dimetoxi-4- (2-propenil) fenoxi] etil] -acetato, (5) licarina C; benzofurano, 2,3-dihidro-7-metoxi-3-metil-5- (1E) -1-il-2- (3,4,5-trimetoxifenilo) (Muñoz-Acuña et al., 2016) (Figura 4)(42).

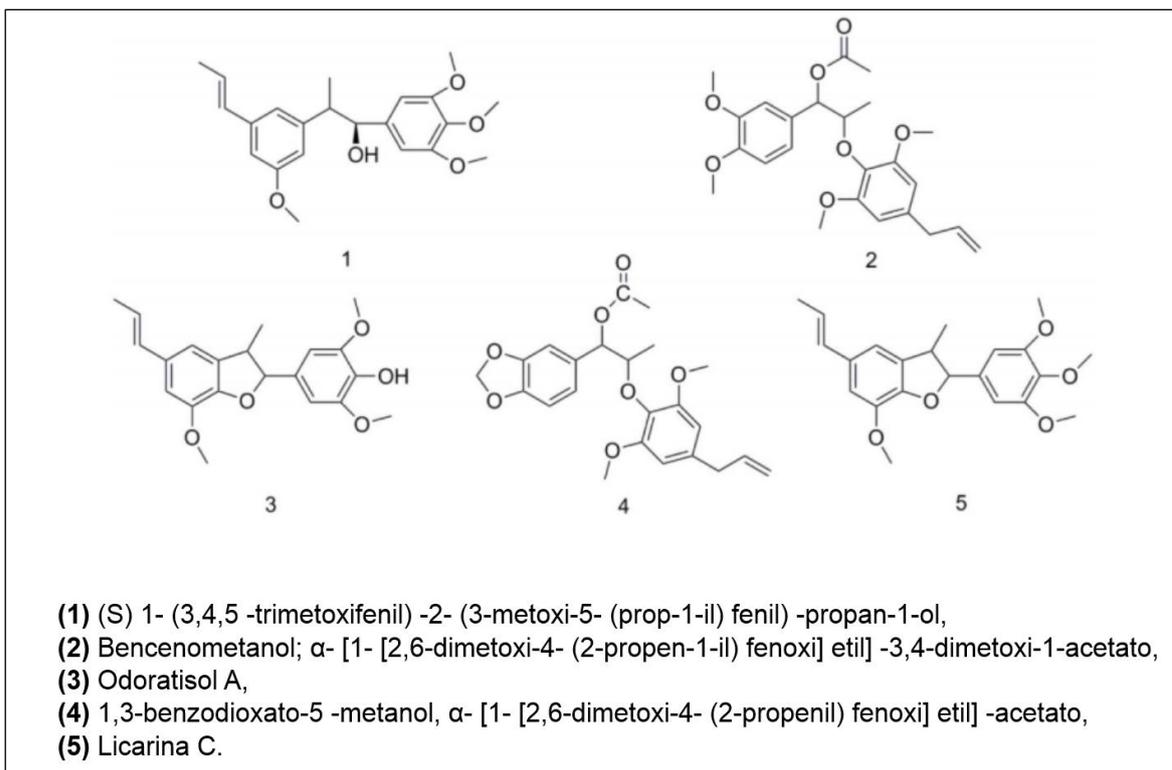


Figura 4. Estructuras químicas de los compuestos (1-5) del extracto de acetato de etilo de *Myristica fragrans*

Fuente: Muñoz Acuña U, Carcache PJB, Matthew S, Carcache de Blanco EJ. New acyclic bis phenylpropanoid and neolignans, from *Myristica fragrans* Houtt., exhibiting PARP-1 and NF- κ B inhibitory effects. Food Chemistry. 2016; 202: 269–275.

La investigación fitoquímica de *Myristica fragrans* proporcionó cinco compuestos (1-5). Los neolignanos aislados de macis mostraron efectos inhibidores sobre mediadores en la vía inflamatoria y, además, mostraron efectos antiproliferativos (Muñoz-Acuña et al., 2016) (42).

Actividad farmacológica de *Myristica fragrans*.

Analgésico/antiinflamatorio

De acuerdo a Zhang *et al.*, (2016) (52) han demostrado que el aceite de *Myristica fragrans* L. podría aliviar la inflamación de las articulaciones, la alodinia mecánica y la hiperanalgesia por calor inducidas por la inyección de adyuvante completo de Freud (ACF) en ratas mediante la inhibición de la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y el nivel de sustancia P en sangre, lo que hizo posible que el aceite de *Myristica fragrans* en el alivio de la inflamación y el dolor crónico. Del mismo modo, Hayfaa *et al.*, (2013) (53) en un estudio experimental, evidenció el efecto analgésico de los alcaloides crudos de *Myristica fragrans* en el modelo de retorcimientos inducidos por ácido acético se muestra en ratones. El número de respuestas de contorsiones se redujo significativamente en ratones hembras, pero no en los ratones machos tratados con alcaloides de *Myristica fragrans* a una dosis de 1 g/kg de alcaloides; 0,5 g/kg no tuvo ningún efecto en ninguno de los sexos. El diclofenaco provocó disminuciones comparables en el número de respuestas de contorsiones en ratones machos y hembras; el efecto del diclofenaco fue significativamente mayor que el de los alcaloides de *Myristica fragrans*. Consecuentemente, que los alcaloides extraídos de las semillas de *M. fragrans* causaron una reducción modesta, pero significativa, en el comportamiento de los retorcimientos en ratones hembras, pero no machos. Sin embargo, se necesitan más estudios para identificar el componente activo. Así como, en un estudio observacional de Motilal y Maharaj (2013) (54), realizó un análisis por intención de tratar para 24 hombres y 50 mujeres (30-85 años) con una duración promedio de diabetes de 11 años. Se observaron reducciones significativas en las puntuaciones en el dolor de intensidad dentro de cada grupo ($p \leq 0,001$) al aplicar extractos de *Myristica fragrans* a nivel tópico. También se observaron reducciones igualmente significativas para la interferencia con las puntuaciones de caminar, el sueño y el estado de ánimo, así como las puntuaciones de ardor, hormigueo y hormigueo dentro de cada grupo ($p < 0,05$). En este ensayo tópico, los extractos de *Myristica fragrans* no se sumaron a las mejoras observadas en los síntomas de la neuropatía diabética dolorosa durante 4 semanas de tratamiento. La investigación ha demostrado que *Myristica fragrans* sería una posibilidad en afecciones del sistema nervioso central.

Antimicrobiano

Wang *et al.*, (2019) (56), formuló un aceite esencial de *Myristica fragrans* con beta-ciclodextrinas (β -CD) mediante un método de coprecipitación. Demostró la actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, levadura *Saccharomyces cerevisiae* y *Bacillus subtilis*. Este estudio demuestra el potencial para el uso de complejos de *Myristica fragrans* asociado con beta-ciclodextrinas en el tratamiento de infecciones bacterianas. Tanto como, Dzotam *et al.*, (2018) (57), en las investigaciones fitoquímicas conducen al aislamiento de 3', 4', 7-trihidroxi-flavona, del extracto crudo de *Myristica fragrans*, demostrando actividad antibacteriana en 29 cepas bacterianas Gram negativas probadas. Además, inhibió el crecimiento del 100% (29/29) de las cepas bacterianas probadas, así como el compuesto 3', 4', 7-trihidroxi-flavona (12/12) con valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) que oscilan entre 32 y 1024 $\mu\text{g/mL}$. y 4 a 128 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. El valor más bajo de CMI (4 $\mu\text{g/mL}$) se registró con 3', 4', 7-trihidroxi-flavona contra *Providencia stuartii* ATCC299645, así como el mejor valor de la concentración bactericida mínima (CBM) (16 $\mu\text{g/mL}$) contra la misma cepa. El compuesto 3', 4', 7-trihidroxi-flavona potenció la actividad de los antibióticos en la mayoría de las cepas bacterianas ensayadas. Lo mismo que Gomes da Rocha *et al.*, (2018) (58), en los aceites esenciales de *Myristica fragrans* (4130 $\mu\text{g/mL}$) inhibió la enzima butirilcolinesterasa. Los aceites esenciales fueron tóxicos para larvas (concentración letal 50, CL_{50} = 28,2 $\mu\text{g/mL}$) e inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (CL_{50} = 4510 $\mu\text{g/mL}$) de *Aedes aegypti*. También, los aceites esenciales de *Myristica fragrans* (fueron tóxicos para las larvas y los adultos de *Aedes aegypti*, también de ser menos tóxico para los humanos que los insecticidas actualmente utilizados, abre la posibilidad de elaborar un bioinsecticida natural, seguro y ecológico para el control de vectores. De manera similar, Sharma y Jasuja (2016) (59), en los aceites esenciales de *M. fragrans* (5,93 \pm 90 mL/100 g), evaluaron las actividades insecticidas y demostraron usando contra *Plodia interpunctella*. Además, se examinaron para determinar la actividad antibacteriana contra tres cepas bacterianas Gram (-) (*Escherichia coli* - MTCC 443, *Proteus vulgaris* - MTCC 1771 y *Klebsiella pneumoniae* - MTCC número 7028) y tres cepas Gram (+) cepas bacterianas (*Staphylococcus aureus* - MTCC 3381, *Bacillus subtilis* - MTCC 10619 y *Bacillus megaterium* - MTCC 2412). Se concluye que la mayoría de las actividades antimicrobianas e insecticidas del aceite

esencial pueden deberse a terpenoides oxigenados como y revela tienen un potencial prometedor para inhibir el organismo causante de enfermedades. De igual forma, Shafiei *et al.*, (2012) (60), en el extracto de *Myristica fragrans* en acetato de etilo tiene efectos inhibidores más significativos contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas con un valor de CIM promedio que varía de 0.625 a 1.25 ± 0.00 (DS) mg/mL; $P = 0,017$) y los efectos bactericidas más altos con un valor medio de CBM que oscila entre 0,625 mg/mL y $20 \pm 0,00$ (DS) mg/mL. Mientras que para la semilla y macis (cobertura carnosa de la semilla) de *Myristica fragrans*, sus extractos de etanol exhibieron una buena actividad antibacteriana contra ambos grupos de patógenos de prueba en comparación con sus extractos de acetato de etilo. Todos los extractos de *Myristica fragrans* no mostraron ninguna actividad antibacteriana contra *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586. Por lo tanto, el estudio mostró el efecto potencial de los extractos de acetato de etilo y etanol de la pulpa, semilla y macis de *Myristica fragrans* como un nuevo agente natural que puede ser incorporado en productos para el cuidado bucal.

Anticanceroso

Rengasamy *et al.*, (2018) (62) en los extractos de *Myristica fragrans* (macis), mostró citotoxicidad y efecto anticancerígeno contra las líneas celulares KB y también suprimió el crecimiento de las células cancerosas, por lo que se observó un efecto inhibidor del crecimiento en las líneas celulares tratadas con el extracto. El potencial apoptótico del extracto de macis se acompañó de una expresión génica reducida de Bcl-2 (proteína que ayuda a controlar la supervivencia o destrucción de una célula) en comparación con las células KB no tratadas. El extracto de macis muestra la actividad citotóxica e induce la apoptosis a través de la modulación de sus genes diana Bcl-2 en las líneas celulares KB, lo que sugiere el potencial de macis como candidato para la quimioprevención del cáncer oral. Esto se puede investigar más a fondo in vivo por su potencial anticancerígeno. De forma similar, Thuong *et al.*, (2014) (64), aislaron cuatro lignanos, ácido meso-dihidroguaiarético (DHGA), macelignano, fragransin A2 y nectandrina B, de las semillas de *Myristica fragrans* (nuez moscada vietnamita) y se investigó su actividad citotóxica contra ocho líneas celulares cancerosas. De estos, el ácido meso-dihidroguaiarético, exhibió una potente citotoxicidad contra líneas celulares H358 con un valor de la concentración inhibitoria media máxima (IC50) de 10,1 μ M. Además, el ácido meso-

dihidroguaiarético mostró actividad antitumoral en el modelo de ratones portadores de tumores alogénicos. Además, Li et al., 2015 (88), demostraron que los ratones tratados con *Myristica fragrans* tenían niveles reducidos de interleucinas-6 (IL-6) y metabolismo lipídico desregulado normalizado, lo que sugiere que las toxinas urémicas son responsables, en parte, de los trastornos metabólicos que ocurren durante la tumorigénesis del cáncer de colon. Otros compuestos representativos de aceites esenciales de *M. fragrans* como D-limoneno, terpinen-4-ol y eugenol mostraron actividad citotóxica a través de efectos inductores de apoptosis en varias células cancerosas (89).

Efectos en el Sistema nervioso Central

Según Mishra et al., (2018) (65), en la prueba de potenciación del sueño inducida por pentobarbitona, el extracto etanólico, acetato de etilo y n-hexano de *Myristica fragrans* mostraron una disminución significativa en la latencia del sueño y un aumento muy significativo en la duración del sueño. Así mismo, mostraron una disminución muy significativa en los parámetros de locomoción, como lo demuestra la disminución en la crianza, acicalarse y deambular. En la prueba de placa caliente de Eddy y la prueba de movimiento de la cola, se observó un aumento muy significativo en el tiempo de reacción en los grupos. En la prueba de placa caliente y la prueba de movimiento de la cola, se observó un aumento muy significativo en el tiempo de reacción en los grupos de los solventes con *Myristica fragrans*. Los resultados observados sugieren que *Myristica fragrans* tiene actividad analgésica, ansiogénica y sedante. De manera análoga, Moinuddin et al., (2012) (66), en experimentación en roedores, reveló una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada, prueba de reversión de reserpina y protección contra catalepsia inducida por haloperidol, en comparación con el grupo de control. Sin embargo, no hubo una potenciación significativa en el tiempo de sueño con pentobarbital. En otros casos, los informes anecdóticos del uso de *M. fragrans* como un sustituto de la marihuana, junto con estudios anteriores que informaron una acción similar a un cannabimimético, sugieren que *Myristica fragrans* (nuez moscada) puede interactuar con el sistema endocannabinoide. Cabe señalar que el extracto de n-hexano de semillas de *M. fragrans* administrado por vía oral en tres dosis de 5 a 20 mg/kg, se observó capacidades mejoradas de aprendizaje y retención en ratones jóvenes y ancianos.

El efecto de *M. fragrans* sobre el sistema endocannabinoide fue confirmado por El-Alfy *et al.*, 2016 (90). Por otro lado, Kiyofuji *et al.*(2015) (91), demostró que el tratamiento con macelignano protegió a las neuronas dopaminérgicas contra el interferón alfa y la degeneración inducida por lipopolisacáridos mediante la activación del receptor proliferador de peroxisomas, que a su vez activó la expresión de la enzima arginasa. Por esta razón, macelignano se puede utilizar para el tratamiento de diferentes trastornos neurodegenerativos. Aún más, para aclarar los posibles efectos de *M. fragrans* en el sistema nervioso central. De forma semejante, Wu *et al.*, (2016) (92) investigó la permeabilidad de la barrera hematoencefálica de doce lignanos y tres malabariconas fenólicas de las semillas de *M. fragrans*. Los lignanos tipo benzonfurano, tipo dibencilbutano y tipo aril naftaleno mostraron permeabilidades de bajas a moderadas; los de 8-O-40-neolignano y tetrahidrofurano-lignano tienen permeabilidades de moderadas a altas, mientras que las permeabilidades de malabariconas era inferiores.

Hipoglucemiante

Las especias se utilizan ampliamente para mejorar el sabor de los alimentos y se sabe que poseen varias propiedades medicinales, incluido el efecto hipoglucemiante. En este contexto, Nasreen *et al.*, (2020) (72) evaluaron el potencial hipoglucémico in vivo del extracto de semilla de *Myristica fragrans* coadministrado con glimepirida en ratones albinos. La terapia combinada redujo significativamente el nivel de glucosa en sangre de manera dependiente del tiempo en comparación con la glimepirida sola. Se encontró que la afinidad de unión de la glimepirida era de -7,6 kcal / mol con el receptor 1 de sulfonilurea en el acoplamiento molecular. Por el contrario, los complejos de macelignano-receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR) α y macelignano-PPAR γ , se estabilizaron con -9,2 y -8,3 kcal / mol, respectivamente. Sin embargo, requiere más ensayos para proporcionar evidencia de su actividad en humanos. De igual manera, Shyni *et al.*, (2016) (73), a partir de licarina B (lignano de *Myristica fragrans*) provocó la acumulación de triglicéridos durante la adipogénesis, pero significativamente menos en comparación con la rosiglitazona, un fármaco agonista completo del PPAR γ . Curiosamente, licarina B mejoró la sensibilidad a la insulina al regular la expresión y translocación de GLUT4 (proteína transportadora de glucosa regulada por la insulina). Esto valida científicamente a licarina B como un bioactivo

prometedor para la resistencia a la insulina y las complicaciones asociadas a través de su actividad PPAR γ parcial. Por otro lado, se confirmó un efecto hipoglucemiante moderado para el extracto de etanol de frutos de *M. fragrans* en ratas diabéticas inducidas por estreptozotocina (93). El extracto en polvo seco de mostró *M. fragrans* actividad inhibidora de la enzima hidrolizante de carbohidratos con valores de IC50 de 62.1 y 75.7 $\mu\text{g/LI}$ contra α -amilasa y α -glucosidasa, respectivamente (41). Entre los constituyentes aislados de *M. fragrans*, macelignanO ejerció una actividad antidiabética prometedor, ya que aumentó la sensibilidad a la insulina y mejoró los trastornos metabólicos de los lípidos al activar el receptor del proliferador de peroxisoma alfa /gamma y reducción del estrés del retículo endoplásmico (94).

Actividad toxicológica

En el estudio de Duarte *et al.*, (2019) (76), todos los síntomas observados durante la intoxicación, sin embargo, se cree que la miristicina, uno de los componentes del aceite esencial de esta especia, es responsable de la mayoría de los efectos psicoactivos, aunque se desconoce el mecanismo exacto. También pueden estar implicados otros constituyentes, como la elemicina (Figura 5). Los síntomas de intoxicación comienzan de tres a seis horas después de la ingestión, se resuelven en las primeras 48 horas y, por lo general, no dejan secuelas.

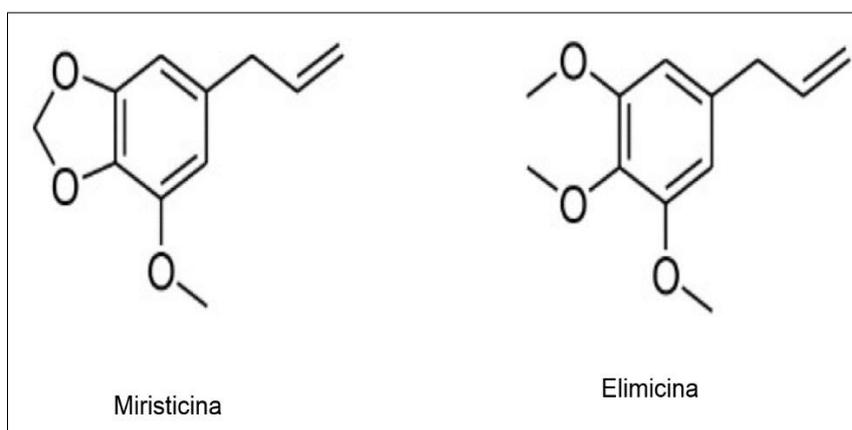


Figura 5. Principales fitotóxicos identificados de *Myristica fragrans*

Fuente: Abourashed E, & El-Alfy AT. Chemical diversity and pharmacological significance of the secondary metabolites of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Phytochem Rev.* 2016 Dec; 15(6): 1035–1056.

Flam *et al.*, (2015) (78), presenta un caso de intoxicación masiva intencional con *Myristica fragrans* (nuez moscada) molida y etanol, que provocó agitación, alucinaciones y convulsiones generalizadas. Van Lennep *et al.*, (2015) (79), describe el caso de una mujer de 37 años que experimentó una autointoxicación no intencionada por nuez moscada asociado, tras haber ingerido grandes cantidades de etanol en un intento de suicidio. La intoxicación por nuez moscada, aunque es una rareza médica, debe considerarse en los toxicómanos que presentan síntomas inexplicables del sistema nervioso central, que incluyen agitación, alucinaciones y convulsiones generalizadas. Por si fuera poco, Ehrenpreis *et al.*, (2014) (80) publicó una excelente revisión de los datos del Illinois Poison Center (IPC) con respecto a la exposición a la desde enero de 2001 hasta diciembre de 2011. Informaron 32 casos de intoxicación después de la ingestión de *Myristica fragrans*. De las 17 (53,1%) exposiciones no intencionales, 10 sujetos (58,8%) tenían menos de 13 años. Cuatro de las exposiciones en niños menores de 13 años fueron exposiciones oculares. Quince exposiciones (46,9%) fueron exposiciones intencionales. De estas exposiciones intencionales, se registró que cinco (33,3%) tenían intoxicación por drogas combinadas. Todos ellos tenían entre 15 y 20 años de edad. Un paciente con exposición polifarmacéutica requirió soporte ventilatorio en el hospital. Se observó la mezcla de nuez moscada con otras drogas y requirió más intervención en los adolescentes. Por lo tanto, los autores recomendaron más educación sobre estos dos factores, es decir, exposiciones a nuez moscada como polifarmacia intencional en adolescentes y exposiciones no intencionales en niños pequeños. De hecho, Sivathanu *et al.*, (2014) (81), informa que un lactante de desarrollo normal presentó episodios repetidos de estado epiléptico afebril después de la ingestión de *Myristica fragrans*. Había desarrollado dos episodios de estado epiléptico afebril y había recibido diferentes tratamientos antes, pero los detalles del tratamiento no estaban disponibles. Las convulsiones iniciales se atribuyeron a miristicina, un componente activo de *Myristica fragrans*, debido a la asociación temporal. Este caso destaca que la nuez moscada, una especia, puede causar efectos tóxicos graves como el estado epiléptico. Aún más, la ingestión de semillas de *M. fragrans* en grandes cantidades produce narcosis, somnolencia, delirio e incluso la muerte, especialmente si se combinan con otras drogas (Rema y Krishnamoorthy 2012) (95).

4.2. Conclusiones

- Esta revisión ha resumido las propiedades fitoquímicas, farmacológicas y toxicológicas de la especie vegetal *Myristica fragrans*, que presenta compuestos activos que incluyen aceites esenciales y lignanos. Asimismo, tiene propiedades tales como efectos antiinflamatorio/analgésico, anticancerígenos, hipoglucemiantes, efectos sobre el sistema nervioso central y antimicrobiano. Es importante destacar la actividad toxicológica es debido a sus principios activos tóxicos (miristicina), cuya acción es insecticida, citotóxica y se ha reportado caso de intoxicación alimentaria.
- Con el avance de diferentes técnicas analíticas de vanguardia, se han identificado más ingredientes activos de *Myristica fragrans*, durante la última década). Los principales ingredientes activos aislados de esta hierba son: Los aceites esenciales (limoneno, γ -Terpineno, α -pineno) y lignanos (Licarina A, Licarina B, Odoratisol A).
- Los extractos de diferentes partes de *Myristica fragrans*, se han considerado importantes para la salud. Las actividades biológicas y las funciones farmacológicas reportadas para *Myristica fragrans*, en estudios *in vivo* e *in vitro*, se incluyen actividades anticancerígenas, hipoglucemiantes, antimicrobianas, insecticidas, repelentes, analgésicas/antiinflamatorio y efectos en el sistema nervioso central. Asimismo, en las enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes y procesos infecciosos es prometedor.
- La toxicidad de las semillas de *Myristica fragrans*, en dosis altas, principalmente debido al aceite de miristicina y elemicina, provoca taquicardia, náuseas, vómitos, agitación y alucinaciones. Sin embargo, estos efectos están relacionados con el abuso de la especia y no se observan a concentraciones bajas habituales.

4.3. Recomendaciones

- Es necesario que nuevas investigaciones conduzcan a *Myristica fragrans*, una mejor comprensión de algunas otras funciones que desempeña en la prevención y el tratamiento de enfermedades humanas, así como los posibles efectos adversos y la toxicidad de la hierba. Podría proporcionarnos más información sobre el efecto beneficioso y el riesgo potencial de consumir *Myristica fragrans*, como alimento funcional.
- Se requieren métodos analíticos de primera línea y enfoques moleculares, incluida la secuenciación de próxima generación de alto rendimiento, para autenticar los productos vegetales y controlar la calidad.
- Son muy necesarios más estudios toxicológicos que involucren diferentes modelos animales para establecer los aspectos de toxicidad de los compuestos bioactivos de *Myristica fragrans*.
- Es recomendable, estudios en profundidad sobre el mecanismo de acción de cada componente bioactivo y su propiedad farmacológica específica todavía faltan en gran medida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swamy MK, Sinniah UR. A Comprehensive Review on the Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Pogostemon cablin* Benth.: An Aromatic Medicinal Plant of Industrial Importance. *Molecules*. 2015 May; 20(5): 8521–8547.
2. Eliaser EM, Ho JH, Hashim NM, Rukayadi Y, Ee GCL, Razis AFA. Phytochemical Constituents and Biological Activities of *Melicope lunu-ankenda*. *Molecules*. 2018 Oct; 23(10): 2708.
3. Sasidharan S, Chen Y, Saravanan D, Sundram KM, Yoga Latha L. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *Afr J Tradit Complemento Altern Med*. 2011; 8 (1): 1-10.
4. Shirazinia R, Rahimi VB, Kehkhaie AR, Sahebkar A, Rakhshandeh H, Askari VR. *Opuntia dillenii*: A Forgotten Plant with Promising Pharmacological Properties. *J Pharmacopuncture*. 2019 Mar; 22 (1): 16-27.
5. Gurnani N, Mehta D, Gupta M, Mehta BK. Natural products: Source of potential drugs. *Afr. J. Basic. Appl. Sci*. 2014; 6, 171–186.
6. Khan F, Sarker MR, Ming LC, Mohamed IN, Zhao C, Bassem Y, *et al*. Comprehensive Review on Phytochemicals, Pharmacological and Clinical Potentials of *Gymnema sylvestre*. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 1223.
7. Sofowora A, Ogunbodede E, Onayade A. The Role and Place of Medicinal Plants in the Strategies for Disease Prevention. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013; 10(5): 210–229.
8. Vishwakarma AP, Vishwe A, Sahu P, Chaurasiya A. Magical Remedies of *Terminalia arjuna* (ROXB.). *International Journal of Pharmaceutical Archive*. 2013; 2: 189-201.
9. Hosseinzadeh S, Jafarikukhdan A, Hosseini A, Armand R. The Application of Medicinal Plants in Traditional and Modern Medicine: A Review of *Thymus vulgaris*. *International Journal of Clinical Medicine*, 2015, 6, 635-642.
10. Zumbroich TJ. La introducción de nuez moscada (*Myristica fragrans* Houtt.) y canela (*Cinnamomum Verum* J.Presl) en América. *Acta Bot. Venez*. 2005; 28. 1.

11. Bussmann RW, Sharon D. Traditional plant use in Northern Peru, Tracking two thousand years of health culture. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*. 2006; 2:47.
12. Dhaslin YF, Issac RM, Prabha L. Antioxidant, antimicrobial, and health benefits of nutmeg. *Drug Invention Today*. 2019; 12 (1): 167-169.
13. McKenna A, Nordt SP, Ryan J. Acute nutmeg poisoning. *European Journal of Emergency Medicine*. 2004; 11(4), 240–241.
14. Periasamy G, Karim A, Gibrelibanos M, Gebremedhin G, Gilani AUH. Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) oils. In: Preedy VR (ed) *Essential oils in food preservation, flavor and safety*. Academic Press, Elsevier, London, 2016. pp 607–615
15. Tajuddin Ahmad S, Latif A, Qasmi IA. Aphrodisiac activity of 50% ethanolic extracts of *Myristica fragrans* Houtt. (nutmeg) and *Syzygium aromaticum* (L) Merr. & Perry. (clove) in male mice: a comparative study. *BMC Complement Altern Med*. 2003; 3:6–10.
16. Charles DJ. *Antioxidant Properties of Spices*. Frontier Natural Products Co-op Norway, IA, USA: Herbs and Other Sources; 2013.
17. Abourashed E, & El-Alfy AT. Chemical diversity and pharmacological significance of the secondary metabolites of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.). *Phytochem Rev*. 2016 Dec; 15(6): 1035–1056.
18. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Complement Altern Med*. 2006 Nov; 30; 6:39.
19. Grover JK, Khandkar S, Vats V, Dhunnoo Y, Das D. Pharmacological studies on *Myristica fragrans*--antidiarrheal, hypnotic, analgesic and hemodynamic (bloodpressure) parameters. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2002; 24:675–680.
20. Eweka AO, Eweka A. Histological effects of oral administration of nutmeg on the kidneys of adult Wistar rats. *N Am J Med Sci*. 2010; 2(4):189–192.
21. Carstairs SD, Cantrell FL. The spice of life: an analysis of nutmeg exposures in California. *Clin Toxicol*. 2011; 49:177–180.

22. Botelho de Almeida GV, Arunachalam K, Balogun SO, Pavan E, Ascêncio SD, Soares IM, et al. Chemical characterization and evaluation of gastric antiulcer properties of the hydroethanolic extract of the stem bark of *Virola elongata* (Benth.) Warb. J Ethnopharmacol. 2019 Mar; 231:113-124.
23. El-Alfy A, Abourashed EA, Patel C, Mazhari N, An HR, Jeon A. Phenolic compounds from nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) inhibit the endocannabinoid-modulating enzyme fatty acid amide hydrolase. J Pharm Pharmacol. 2019 Dec;71(12):1879-1889.
24. Prabha B, Neethu S, Krishnan SL, Sherin DR, Madhukrishnan M, Ananthakrishnan R, et al. Antidiabetic potential of phytochemicals isolated from the stem bark of *Myristica fatua* Houtt. var. *magnifica* (Bedd.) Sinclair. Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2018; 26(12): 3461–3467.
25. Kim EY, Choi HJ, Mi-Ju P, Jung YS, Lee SO, Kim KJ, et al. *Myristica fragrans* Suppresses Tumor Growth and Metabolism by Inhibiting Lactate Dehydrogenase A. Am J Chin Med. 2016; 44(5):1063-79.
26. López V, Gerique J, Langa E, Berzosa C, Valero MS, Gómez-Rincón C. Antihelmintic effects of nutmeg (*Myristica fragrans*) on *Anisakis simplex* L3 larvae obtained from *Micromesistius potassou*. Res Vet Sci. 2015;100:148–152
27. Ma Q, Liu Y, Zhan R, Chen Y. A new isoflavanone from the trunk of *Horsfieldia pandurifolia*. Natural Product Research. 2015; 30(2), 131–137.
28. Haradhan M. Qualitative Research Methodology in Social Sciences and Related Subjects. Journal of Economic Development, Environment and People. 2018; 7 (01): 23-48. Disponible en:
https://mpr.aub.uni-muenchen.de/85654/1/MPRA_paper_85654.pdf
29. Machado de Lima DV. Research design: a contribution to the author Online Brazilian Journal. 2011; 10 (2): 1-19. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/3614/361441674011.pdf>
30. Aromataris E, Pearson A. The Systematic Review: An Overview. AJN. 2014; 114 (3):53-58. Disponible en:
<https://alliedhealth.ceconnection.com/files/TheSystematicReviewAnOverview-1430412640245.pdf>
31. MacLure K, Paudyal V, Stewart D. Reviewing the literature, how systematic is systematic?. Int J Clin Pharm. 2016; 38: 685–694.

32. Huang Y, Xiao D, Burton-Freeman BM, Edirisinghe I. Chemical Changes of Bioactive Phytochemicals during Thermal Processing. Reference Module in Food Science. 2019. 1-9.
33. Flower RJ. Pharmacology 2.0. Br J Clin Pharmacol. 2013 Nov; 76(5): 625–629.
34. Rypkema HA. Environmental Chemistry, Renewable Energy, and Global Policy. Green Chemistry, 2018. 19–47.
35. Jiang S, Cui H, Wu P, Liu Z, Zhao Z. Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Ilex pubescens* Hook et Arn. J Ethnopharmacol. 2019 Dec 5; 245:112147.
36. Das S, Das D, Nayak A, Dash S, Bhattacharyay D. *Myristica fragrans* Derived Phytochemicals against Shikimate Dehydrogenase of *E. coli* Causing Diarrhea. Journal of Pharmaceutical Research International. 2020; 32(6): 110-112.
37. Gupta E. Elucidating the Phytochemical and Pharmacological Potential of *Myristica fragrans* (Nutmeg). Ethnopharmacological Investigation of Indian Spices. 2020; 1-10.
38. Merillon JM, Ramawat KG. Reference Series in Phytochemistry: Bioactive Molecules in Food. Edition First. India: Springer; 2019.
39. Francis SK, James B, Varughese S, Nair MS. Phytochemical investigation on *Myristica fragrans* stem bark. Natural Product Research. 2018; 1–5.
40. Jyothiprabha V, Venkatachalam P. Preliminary Phytochemical Screening of Different Solvent Extracts of Selected Indian Spices. Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci. 2016; 5(2): 116-122.
41. Loizzo MR, Sicari V, Tenuta MC, Leporini MR, Falco T, Pellicanò T M, *et al.* Phytochemicals content, antioxidant and hypoglycaemic activities of commercial nutmeg mace (*Myristica fragrans* L.) and pimento (*Pimenta dioica* (L.) Merr.). International Journal of Food Science & Technology. 2016; 51(9), 2057–2063.

42. Muñoz Acuña U, Carcache PJB, Matthew S, Carcache de Blanco EJ. New acyclic bis phenylpropanoid and neolignans, from *Myristica fragrans* Houtt., exhibiting PARP-1 and NF-κB inhibitory effects. *Food Chemistry*. 2016; 202: 269–275.
43. Shrivastava, V. Phytochemical profiling and efficacy evaluation of antibacterial potential of *Myristica fragrans* seed extracts against selected microorganisms. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016; 9(6): 241.
44. Cao GY, Xu W, Yang XW, Gonzalez FJ, Li F. New neolignans from the seeds of *Myristica fragrans* that inhibit nitric oxide production. *Food Chemistry*. 2015; 173: 231–237.
45. Kapoor IPS, Singh B, Singh G, De Heluani CS, De Lampasona MP, Catalan AN. Chemical Composition and Antioxidant Activity of Essential Oil and Oleoresins of Nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt.) Fruits. *International Journal of Food Properties*. 2013; 16(5): 1059–1070.
46. Hellen M, Vargheese TN, Kumari J, Abiramy M, Sajina N, Sree J. Phytochemical Analysis and Anticancer Activity of Essential Oil From *Myristica fragrans*. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. 2012; 1-12.
47. Piaru SP, Mahmud R, Abdul Majid AMS, Ismail S, Man CN. Chemical composition, antioxidant and cytotoxicity activities of the essential oils of *Myristica fragrans* and *Morinda citrifolia*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2012; 92(3): 593–597.
48. Muchtaridi, Subarnas A, Apriyantono A, Mustarichie R. Identification of Compounds in the Essential Oil of Nutmeg Seeds (*Myristica fragrans* Houtt.) That Inhibit Locomotor Activity in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010; 11(11): 4771–4781.
49. Zachariah T, Leela N, Maya K, Rema J, Mathew P, Vipin T, Krishnamoorthy B. Chemical composition of leaf oils of *Myristica beddomeii* (King), *Myristica fragrans* (Houtt.) and *Myristica malabarica* (Lamk). *Journal of Spices and Aromatic Crops*. 2008; 17 (1): 10–15.
50. Li F, Yang XW. Three New Neolignans from the Aril of *Myristica fragrans*. *Helvetica Chimica Acta*. 2007; 90(8): 1491–1496.

51. Dkhil M, Abdel Moneim A, Hafez T, Mubarak M, Mohamed W, Thagfan F, Al-Quraishy S. *Myristica fragrans* Kernels Prevent Paracetamol-Induced Hepatotoxicity by Inducing Anti-Apoptotic Genes and Nrf2/HO-1 Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(4): 993.1-16.
52. Zhang W K, Tao SS, Li TT, Li YS, Li XJ, Tang HB, et al. Nutmeg oil alleviates chronic inflammatory pain through inhibition of COX-2 expression and substance P release in vivo. *Food & Nutrition Research*. 2016; 60(1): 30849.1-11.
53. Hayfaa AS, Malik, Moker M. Evaluation of analgesic activity and toxicity of alkaloids in *Myristica fragrans* seeds in mice. *Journal of Pain Research*. 2013; 611.1-5.
54. Motilal S, Maharaj RG. Nutmeg extracts for painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Altern Complement Med*. 2013; 19:347–352.
55. Morita T, Jinno K, Kawagishi H, Arimoto Y, Suganuma H, Inakuma T, Sugiyama K. Hepatoprotective Effect of Myristicin from Nutmeg (*Myristica fragrans*) on Lipopolysaccharide/d-Galactosamine-Induced Liver Injury. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003; 51(6): 1560–1565.
56. Wang J, Zhang H, Liu F, Zhang YP, Zhao YM. Preparation, characterization and antimicrobial activity of inclusion complexes of *Myristica fragrans* Hott. essential oil in β -cyclodextrins. *Pharmazie*. 2019 Oct 1; 74(10):590-594.
57. Dzatam JK, Simo IK, Bitchagno G, Celik I, Sandjo LP, Tane P, Kuete V. *In vitro* antibacterial and antibiotic modifying activity of crude extract, fractions and 3',4',7-trihydroxyflavone from *Myristica fragrans* Houtt against MDR Gram-negative enteric bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2018; 18(1):1-9.
58. Gomes da Rocha Voris D, dos Santos Dias L, Alencar Lima J, dos Santos Cople Lima K, Pereira Lima JB, dos Santos Lima AL. Evaluation of larvicidal, adulticidal, and anticholinesterase activities of essential oils of *Illicium verum* Hook. f., *Pimenta dioica* (L.) Merr., and *Myristica fragrans* Houtt. against Zika virus vectors. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018; 25(23): 22541–22551.

59. Soni, R, Sharma G, Jasuja ND. Essential Oil Yield Pattern and Antibacterial and Insecticidal Activities of *Trachyspermum ammi* and *Myristica fragrans*. *Scientifica*. 2016; 1–7.
60. Shafiei, Z., Shuhairi, N. N., Md Fazly Shah Yap, N., Harry Sibungkil, C.-A., & Latip, J. Antibacterial Activity of *Myristica fragrans* against Oral Pathogens. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 1–7.
61. Narasimhan B, Dhake AS Antibacterial Principles from *Myristica fragrans* Seeds. *Journal of Medicinal Food*. 2006; 9(3): 395–399.
62. Rengasamy G, Anuradha Venkataraman A, Veeraraghavan V, Jainu M. Cytotoxic and apoptotic potential of *Myristica fragrans* Houtt. (mace) extract on human oral epidermal carcinoma KB cell lines. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2018; 54(3):e18028.1-7.
63. Akinboro A, Mohamed KB, Asmawi MZ, Othman AS, Ying TH, Maidin SM. Mutagenic and antimutagenic assessment of methanol leaf extract of *Myristica fragrans* (Houtt.) using in vitro and in vivo genetic assays. *Drug and Chemical Toxicology*. 2011; 35(4): 412–422.
64. Thuong PT, Hung TM, Khoi NM, Nhung HTM, Chinh NT, Quy NT, *et al.* Cytotoxic and anti-tumor activities of lignans from the seeds of Vietnamese nutmeg *Myristica fragrans*. *Archives of Pharmacal Research*. 2013; 37(3): 399–403.
65. Mishra A, Rahman SZ, Khan RA. CNS Activity of *Myristica fragrans* Houtt. - An Experimental Study. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2018; 17(1): 98.1-9.
66. Moinuddin G, Devi K, Khajuria D. Evaluation of the anti-depressant activity of *Myristica fragrans* (Nutmeg) in male rats. *Avicenna J Phytomed*. 2012 Spring; 2(2): 72–78.
67. Wahab A, Haq RU, Ahmed A, Khan RA, Raza M. Anticonvulsant activities of nutmeg oil of *Myristica fragrans*. *Phytotherapy Research*. 2009; 23(2): 153–158.
68. Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-Like Activity of n-Hexane Extract of Nutmeg (*Myristica fragrans*) Seeds in Mice. *Journal of Medicinal Food*. 2006; 9(1), 84–89.
69. Parle M, Dhingra D, Kulkarni SK. Improvement of Mouse Memory by *Myristica fragrans* Seeds. *Journal of Medicinal Food*. 2004; 7(2): 157–161.

70. Kelly BD, Gavin BE, Clarke M, Lane A, Larkin C. Nutmeg and psychosis. *Schizophrenia Research*. 60(1): 95–96.
71. Sonavane G, Sarveiya V, Kasture V, Kasture S. Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* seeds. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002; 71(1-2): 239–244.
72. Nasreen W, Sarker S, Sufian MA, Shahriar M, Akhter R, Halim MA. A possible alternative therapy for type 2 diabetes using *Myristica fragrans* Houtt in combination with glimepiride: in vivo evaluation and in silico support. *Zeitschrift Für Naturforschung*. 2020;1-10.
73. Shyni GL, Sasidharan K, Francis SK, Das AA, Nair MS, Raghu KG. Licarin B from *Myristica fragrans* improves insulin sensitivity via PPAR γ and activation of GLUT4 in the IRS-1/PI3K/AKT pathway in 3T3-L1 adipocytes. *RSC Advances*- 2016; 6(83): 79859–79870.
74. Lestari K, Hwang JK, Kariadi S, Wijaya A, Ahmad T, Subarnas A, et al. Screening for ppar γ agonist from *Myristica Fragrans* houtt seeds for the treatment of type 2 diabetes by in vitro and in vivo. *Medical and Health Science Journal*. 2012; 12:7-15.
75. Arulmozhi DK, Kurian R, Veeranjanyulu A, Bodhankar SL. Antidiabetic and Antihyperlipidemic Effects of *Myristica fragrans*. in Animal Models. *Pharmaceutical Biology*. 2007; 45(1): 64–68.
76. Duarte D, Mendonça M, Ramos L. The Psychoactive Power of Foods: A Case of Acute Nutmeg Intoxication. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*. 2019;1-3.
77. Wagan TA, Wang W, Hua H, Cai W. Chemical Constituents and Toxic, Repellent, and Oviposition-Deterrent Effects of Ethanol-Extracted *Myristica fragrans* (Myristicaceae) Oil on Bemisia tabaci (Hemiptera: Aleyrodidae). *Florida Entomologist*. 2017; 100(3): 594–601.
78. Flam B, Bendz E, Fagerlund M, Höjer J. Seizures associated with intentional severe nutmeg intoxication. *Clinical Toxicology*. 2015; 53(9): 917–917.
79. Van Lennep JE, Schuit SC, Van Bruchem-Visser R, Özcan B. Unintentional nutmeg autointoxication. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2015; 73 (19):1-3.

80. Ehrenpreis JE, Des Lauriers C, Lank P, Armstrong PK, Leikin J B. Nutmeg Poisonings: A Retrospective Review of 10 Years Experience from the Illinois Poison Center, 2001–2011. *Journal of Medical Toxicology*.2014; 10(2): 148–151.
81. Sivathanu S, Sampath S, David HS, Rajavelu KK. Myristicin and phenytoin toxicity in an infant. *Case Reports*. 2014; bcr2013203000–bcr2013203000.1-3.
82. Dawidowicz AL, Dybowski MP. Simple and rapid determination of myristicin in human serum. *Forensic Toxicology*. 2012; 31(1):119–123.
83. Kazeem M, Akanji M, Hafizur RM, Choudhary M. Antiglycation, antioxidant and toxicological potential of polyphenol extracts of alligator pepper, ginger and nutmeg from Nigeria. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2012; 2(9): 727–732.
84. Jung WC, Jang YS, Hieu TT, Lee CK, Ahn YJ. Toxicity of *Myristica fragrans* Seed Compounds Against *Blattella germanica* (Dictyoptera: Blattellidae). *Journal of Medical Entomology*.2007; 44(3): 524–529.
85. 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. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2006; 28(4): 568–575.
86. Lee BK, Kim JH, Jung JW, Choi JW, Han ES, Lee SH, *et al.* Myristicin-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Toxicology Letters*. 2005; 157(1): 49–56.
87. Stein U, Greyer H, Hentschel H. Nutmeg (myristicin) poisoning — report on a fatal case and a series of cases recorded by a poison information centre. *Forensic Science International*. 2001; 118(1): 87–90.
88. Li F, Yang XW, Krausz KW, Nichols RG, Xu W, Patterson AD, Gonzalez FJ. Modulation of colon cancer by nutmeg. *J Proteome Res*. 2015; 14:1937–1946.
89. Huang M, JJ L, Huang MQ, Bao JL, Chen XP, Wang YT. Terpenoids: natural products for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*.2012; 21:1801–1818.

90. El-Alfy AT, Joseph S, Brahmabhatt A, Akati S, Abourashed EA. Indirect modulation of the endocannabinoid system by specific fractions of nutmeg total extract. *Pharm Biol.* 2016; 54:2933–2938.
91. Kiyofuji K, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Mishima S, Katsuki H. A natural compound maceligna protects midbrain dopaminergic neurons from inflammatory degeneration via microglial arginase-1 expression. *Eur J Pharmacol.* 2015; 760:129–135.
92. Wu N, Xu W, Cao GY, Yang YF, Yang XB, Yang XW. The blood-brain barrier permeability of lignans and malabaricones from the seeds of *Myristica fragrans* in the MDCK-pHaMDR cell monolayer model. *Molecules.* 2016; 21:134–141.
93. Ahmad R, Srivastava SP, Maurya R, Rajendran SM, Arya KR, Srivastava AK. Mild antihyperglycaemic activity in *Eclipta alba*, *Berberis aristata*, *Betula utilis*, *Cedrus deodara*, *Myristica fragrans* and *Terminalia chebula*. *Indian J Sci Technol.* 2008; 1:1–6.
94. Han KL, Choi JS, Lee JY, Song J, Joe MK, Jung MH, Hwang JK. Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma dual agonist with alleviation of endoplasmic reticulum stress for the treatment of diabetes. *Diabetes.* 2008; 57:737–745.
95. Rema J, Krishnamoorthy B. Nutmeg and mace. In: Peter KV (ed) *Handbook of herbs and spices*, 2nd edn. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. Cambridge. 2012; 399–416.

ANEXOS

Anexo A: Operacionalización de variables

Variables	Definición	Dimensión	Indicadores
Composición fitoquímica	Todas aquellas sustancias que se encuentran presentes en las plantas y en las cantidades en las cuales se encuentran dispuestas.	Cualitativa	Clase química
		Cuantitativa	Clase química y compuestos aislados
Actividad farmacológica	Son los efectos benéficos o adversos de una droga sobre el organismo vivo.	Antiinflamatorio/Analgésico	Disminuye los efectos sobre la inflamación y dolor
		Efectos en el sistema nervioso central	Regula la actividad sobre la base neuronal
		Antimicrobiano	Eliminación o inhibición sobre microorganismos
		Anticanceroso	Disminución de la función de las células neoplásicas
		Hipoglucemiante	Disminución de los niveles de glucosa en sangre en valores superiores
Toxicidad	Es la capacidad de una sustancia química de producir efectos perjudiciales sobre los seres vivos, sistemas de biológicos, órganos, tejidos, células.	Toxicidad sistémica	Daño en los principales órganos humanos
		Toxicidad local	Efecto del compuesto en la piel o cavidad/mucosa del organismo humano

Anexo B: Instrumentos de recolección de datos Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos

