

Control de calidad preliminar de hierbas *in natura* comercializadas en Uruguay. Casos de estudio: manzanilla, marcela y tilo

Preliminary quality control of *in natura* herbs in the Uruguayan market. Case studies: chamomile, marcela and linden

Controle preliminar da qualidade de ervas *in natura* comercializadas no Uruguai. Casos de estudo: camomila, macela e tília

ID ROSSINA FIGLIOLO (1)(5)

ID NATALIA BESIL (5)

ID CLAUDIA DA LUZ-GRAÑA (2)(4)

ID GASTÓN MARTÍNEZ (2)

ID GUZMÁN PORLEY (3)

ID IGNACIO MIGUES BORGHINI (3)

ID VERÓNICA CESIO (3)(6)

ID HORACIO HEINZEN (3)(5)

(1) Programa de Posgrado en Química, Facultad de Química, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

(2) Laboratorio de Botánica, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

(3) Farmacognosia y Productos Naturales, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

(4) Laboratorio de Evolución y Domesticación de las Plantas y Laboratorio de Fitotecnia. Departamento de Biología Vegetal, Facultad de Agronomía, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

(5) Grupo de Análisis de Compuestos Traza (GACT), Departamento de Química del Litoral, CenUR Litoral Norte, Universidad de la República. Paysandú, Uruguay.

(6) PDU Abordaje Holístico al estudio del impacto de pesticidas en alimentos y en el ambiente, CenUR Litoral Norte, Universidad de la República. Paysandú, Uruguay.

RECIBIDO: 11/10/2023 → APROBADO: 5/12/2023 ✉ heinzen@fq.edu.uy

RESUMEN

Este trabajo presenta un estudio primario de la adecuación de hierbas *in natura* expendidas en Uruguay a la reglamentación vigente del Ministerio de Salud Pública.

Se seleccionaron tres hierbas consumidas por la población: *Matricaria chamomilla* L. (manzanilla), *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC. (marcela) y *Tilia* spp. (tilo). Se adquirieron muestras en lugares de expendio oficiales, farmacias y droguerías, considerando distintos lotes de diferentes proveedores. Se estudió el ajuste a la rotulación, se comparó la cantidad de masa del material vegetal declarada con el contenido de la parte botánica de la planta, y de la droga vegetal, que tiene actividad farmacológica. Los resultados muestran una gran dispersión de datos y falta de cumplimiento de la regulación en muchos casos. En particular, la cantidad de droga, presencia de material extraña y, en el caso del tilo, especies que no se corresponden con la droga medicinal. Este estudio preliminar muestra la necesidad de formar profesionales especializados, tanto en el sector privado como en el regulatorio en Uruguay, con el objetivo de garantizar la eficacia y seguridad de los productos herbarios en el mercado.

Palabras clave: control de calidad, hierbas medicinales, *Matricaria chamomilla* L., *Tilia* spp., *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC.

ABSTRACT

A primary study on the adjustment of *in natura* herbs sold in Uruguay according to the current regulations of the Ministry of Public Health is presented. Three herbs usually consumed by the population were selected for this task: *Matricaria chamomilla* L. (Chamomile), *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC. (Marcela) and *Tilia* spp. (Linden). The studied samples were acquired at authorized retail locations, choosing different lots from different suppliers. The label compliance for each of them was studied. The declared amount of plant material weight was compared with the content of the corresponding botanical part of the plant with reported pharmacological activity (drug). The results showed a great data dispersion and the non-compliance of the regulations in many cases. Particularly, the amount of drug in each package, the presence of foreign material, and, in the case of linden, the presence of non-medicinal *Tilia* species. This preliminary study shows the need to build specialized human resources in Uruguay, in the private and regulatory sector, aiming to ensure the efficacy and safety of these type of products in the market.

Keywords: quality control, medicinal herbs, *Matricaria chamomilla* L., *Tilia* spp., *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC.

RESUMO

É apresentado um estudo primário sobre a adaptação de ervas *in natura* às regulamentações vigentes pelo Ministério da Saúde Pública do Uruguai. Foram selecionadas três ervas consumidas pela população: *Matricaria chamomilla* L. (camomila), *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC. (macela) y *Tilia* spp. (tília). As amostras foram adquiridas em pontos de venda, considerando diferentes lotes de diferentes fornecedores. Foi estudado o ajuste da rotulagem, a quantidade declarada de massa do material vegetal foi comparada com o conteúdo da parte botânica da planta, a droga vegetal, que possui atividade farmacológica. Os resultados mostram grande dispersão

de dados, presença de materiais estranhos e, no caso da tília, espécies que não são a droga vegetal. Este estudo preliminar mostra a necessidade de formar profissionais especializados tanto no setor privado como no setor regulatório no Uruguai, com o objetivo de garantir a eficácia e segurança dos produtos fitoterápicos no mercado.

Palavras-chave: controle de qualidade, ervas medicinais, *Matricaria chamomilla* L., *Tilia* spp., *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC.

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas enteras o partes de plantas para tratar heridas o dolencias se conoce como medicina herbaria (Winslow y Kroll, 1998). Durante siglos, numerosos hogares y comunidades han acudido a la medicina tradicional y complementaria. Este recurso integral para la salud, que se encuentra en la frontera entre la medicina y la ciencia, ha sentado las bases de los textos médicos clásicos (Organización Mundial de la Salud, 2023). Se estima que cuatro mil millones de personas, es decir el 80 % de la población mundial, dependen de productos medicinales a base de hierbas como fuente primaria de atención médica (Organización Mundial de la Salud, 2002). Una característica básica de las medicinas tradicionales es su fuerte y necesaria vinculación con lo cultural del ser, tanto individual como social-grupal (Aparicio Mena, 2005). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido directrices para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las medicinas a base de hierbas, siendo las normas que garantizan no solo la buena práctica agrícola y recolectora de plantas medicinales previo a su comercialización sino también el análisis para evaluar su calidad (Organización Mundial de la Salud, 2003).

En Uruguay, en los últimos años se ha incrementado notoriamente el consumo de plantas medicinales (Pereyra, 2021). Un informe del año 2003 revela que casi la mitad de la población de Uruguay consume hierbas medicinales (HM) (Queirós, 2010). Debido a esto, hay muchos estudios químicos y farmacológicos en estas áreas desde hace varios años (Alonso et al., 2005).

El amplio uso de HM se atribuye a su accesibilidad y asequibilidad, siendo en muchos casos la única fuente para la atención de pacientes de menores recursos o alejados de los centros de salud (Queirós, 2010). Esta práctica forma parte del acervo cultural de las diferentes sociedades y su permanencia en el tiempo permite comprender tradiciones que han permanecido hasta la actualidad. En Uruguay es más común hablar de medicina popular que de medicina tradicional, debido a que la sociedad uruguaya se forjó en base a una fusión de diferentes culturas, sin una clara identificación tradicional (Tabakián, 2016). Alonso et al. (2005) señalan que Uruguay es uno de los pocos países de economías periféricas donde prima la medicina alopática o científica sobre la medicina tradicional; incluso muchas veces el término "tradicional" es incorrectamente asociado con la medicina científica.

El Decreto 403/016 del Ministerio de Salud Pública del Uruguay (MSP) (Uruguay, 2016) es el marco regulatorio de las hierbas medicinales, especialidades vegetales y medicamentos fitoterápicos, el cual clasifica los diferentes productos a base de plantas medicinales recolectadas siguiendo las buenas prácticas de cultivo y recolección, desde las plantas hasta sus derivados, ya sea hierbas *in natura*, así como aquellas a ser

utilizadas en una especialidad fitoterápica. Se establece como único identificador de la especie medicinal el nombre científico en latín. El nombre científico permite comparar los datos de la zona con la bibliografía internacional (Kroeger y Luna, 1992) y es crítico para un adecuado control de los materiales de partida y garantizar la reproducibilidad de las propiedades farmacológicas de las especialidades a base de hierbas (Kunle et al., 2012).

También se establece la definición de los procesos de fabricación y otros relacionados, como las condiciones y requisitos específicos para su comercialización. A su vez presenta una lista de hierbas cuya comercialización como HM se encuentra prohibida. La normativa indica las farmacopeas y bases bibliográficas aceptadas para el control de calidad pertinente según el caso. Para las drogas vegetales, es necesaria la identificación botánica inequívoca, controles fisicoquímicos de inocuidad, calidad y, cuando es posible, el contenido de principios activos.

La identificación macroscópica de las drogas vegetales, cuando se encuentran enteras, se basa en la forma, el tamaño, el color, la superficie, la textura, la fractura y la apariencia de la superficie de fractura. Debido a que tales observaciones son subjetivas podrían existir adulterantes muy parecidos, por lo que es imperante realizar al mismo tiempo los análisis botánicos macro y microscópicos, así como fisicoquímicos de la muestra (Uruguay, 2018). Las farmacopeas definen botánicamente la especie medicinal, lo que es clave para identificar correctamente la droga vegetal de forma inequívoca, por lo tanto, cualquier otra especie que no esté contemplada en ella se considera una especie no medicinal o adulterante (Organización Mundial de la Salud, 1998).

En el presente trabajo se evaluó el cumplimiento de los requisitos de rotulación, contenido de material vegetal real *versus* contenido declarado, identificación botánica, contenido de droga vegetal *versus* contenido de material total y contenido de humedad de las drogas vegetales de manzanilla alemana, marcela y tilo *in natura* comercializadas en paquetes, variando proveedores y lotes, obtenidas al azar en diversos puntos de venta al público.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

La selección de las hierbas a estudiar se basó en la información recabada a nivel nacional mediante encuestas realizadas durante el segundo semestre de 2020 y dirigidas a herboristerías, establecimientos comerciales (“almacén de yuyos”) y laboratorios fitoterápicos (Figliolo et al., 2021). De 35 establecimientos consultados ubicados en la capital del país, 19 aportaron información relevante para concluir (luego de un análisis de frecuencia) que la manzanilla, la marcela, la malva y el tilo eran las hierbas medicinales más consumidas por la población uruguaya hasta ese momento (Tabla 1). Es importante destacar que el relevamiento se realizó en el segundo semestre del año 2020, durante la emergencia sanitaria SARS-CoV-2 (COVID-19), limitando el acceso a un mayor volumen de información recabada. Debido a la disponibilidad de recursos es que se comienza el estudio investigativo con manzanilla alemana, marcela y tilo *in natura* comercializadas en nuestro país.

TABLA 1. Hierbas medicinales *in natura* más vendidas según relevamiento.

N°	Nombre vulgar	Nombres científicos aceptados y actualizados
1	Manzanilla	<i>Matricaria chamomilla</i> L.
2	Marcela	<i>Achyrocline saturejoides</i> (Lam.) DC., <i>A. flaccida</i> (Weinm.) DC., <i>A. alata</i> (Kunth) DC.
3	Malva	<i>Malva sylvestris</i> L., <i>M. neglecta</i> Wallr.
4	Tilo	<i>Tilia cordata</i> Mill., <i>T. platyphyllos</i> Scop., <i>T. europaea</i> L.*

*sinónimo: *T. × vulgaris* Hayne.

El material vegetal fue adquirido en el mercado local al azar en diferentes puntos de venta, considerando la variabilidad en lotes y proveedores, tal como se especifica en la Tabla 2.

TABLA 2. Esquema de muestreo para manzanilla alemana, marcela y tilo. En cada caso, se toman 2 lotes diferentes ($m = 5$) de cada proveedor, realizando un total de 50 muestras por hierba medicinal.

Proveedor A		Proveedor B		Proveedor C		Proveedor D		Proveedor E	
Lote A1	Lote A2	Lote B1	Lote B2	Lote C1	Lote C2	Lote D1	Lote D2	Lote E1	Lote E2
A1-1	A2-1	B1-1	B2-1	C1-1	C2-1	D1-1	D2-1	E1-1	E2-1
A1-2	A2-2	B1-2	B2-2	C1-2	C2-2	D1-2	D2-2	E1-2	E2-2
A1-3	A2-3	B1-3	B2-3	C1-3	C2-3	D1-3	D2-3	E1-3	E2-3
A1-4	A2-4	B1-4	B2-4	C1-4	C2-4	D1-4	D2-4	E1-4	E2-4
A1-5	A2-5	B1-5	B2-5	C1-5	C2-5	D1-5	D2-5	E1-5	E2-5

La forma de presentación de las hierbas *in natura* varió entre 10-30 g.

Las 150 muestras adquiridas en el mercado uruguayo fueron acondicionadas individualmente en recipientes de plástico debidamente identificados manteniendo la trazabilidad, protegidos de la luz y de la humedad ambiente para garantizar su adecuada conservación.

Instrumentos y reactivos

Se utilizaron balanzas analíticas Shimadzu (Modelo AUX 220 Uni Bloc, Kyoto-Japón), y KERN & Sohn GmbH ABJ (ABJ 220-4M, Balingen-Frommern Alemania), Lupa binocular Motic (SMZ-140, China), termobalanza Shimadzu (MOC63U, Uni Bloc, Kyoto-Japón), microscopios ópticos (Labomed binocular CXL, USA; y C&A Scientific, USA), porta y cubreobjetos ESCO 100 (Eric Scientific Company, USA), y pinzas de acero inoxidable (Stainless Steel). La solución diafanizante de lactofenol se preparó según D'Ambrogio de Argüeso (1986).

Controles primarios de calidad evaluados

A continuación, se describen los controles que se les realizaron a cada una de las hierbas obtenidas.

Requisitos de rotulación

Se analizó el cumplimiento de los requisitos de rotulación de cada paquete, donde se incluyen 11 ítems para tener en cuenta en la rotulación del acondicionamiento primario de las hierbas medicinales a comercializar, según lo define el artículo 7 del Decreto 403/2016 (Uruguay, 2016):

- a. Nombre de la hierba medicinal: nombre científico seguido, entre paréntesis, del nombre común.
- b. Nombre del director técnico.
- c. Datos de la empresa (nombre de herboristería, N° de registro, dirección, teléfono).
- d. Lote y fecha de vencimiento.
- e. Condiciones de almacenamiento.
- f. Acción farmacológica de uso tradicional reconocido en nuestro país.
- g. "NO SE RECOMIENDA SU USO PROLONGADO", cuando corresponda.
- h. NO INGERIR o Uso Externo u otra advertencia, cuando corresponda.
- i. Indicar que no se ha demostrado la inocuidad de este producto para los grupos vulnerables (embarazadas, lactancia, niños, ancianos u otro grupo vulnerable si correspondiera, indicando cuál o cuáles).
- j. "Mantener alejado de los niños".
- k. Indicar cualquier otra advertencia que corresponda.

Se analizan los 10 primeros ítems, dado que el ítem k depende de cada hierba considerada.

Control de masa declarada

Se pesa el contenido del material vegetal de cada una de las presentaciones. A partir de ello, se determina el porcentaje de material vegetal real (g) respecto al valor declarado en el rotulado. Para cada proveedor se estudia el promedio de cada lote junto con su variabilidad.

Identificación botánica

La identificación botánica es un aspecto de relevancia para determinar la genuinidad del material vegetal a estudiar, por lo que se siguieron los criterios especificados en las monografías en donde se detallan los caracteres diagnósticos de cada especie. Para manzanilla alemana, se sigue la Farmacopea de Estados Unidos de América (United States Pharmacopeial Convention, 2021); para marcela, la Farmacopea Brasileira (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a) y para tilo, la Farmacopea Europea (Council of Europe, 2011a). Además, para la última hierba se complementa la identificación con la Enciclopedia argentina de agricultura y jardinería (Dimitri y Parodi, 1972).

Control de calidad macroscópico y microscópico

Se separaron a ojo desnudo y mediante lupa binocular las partes de las HM estudiadas, discriminándolas con la finalidad de separar la droga vegetal -de acuerdo con la definición de farmacopea según cada caso- del resto del material vegetal, así como también la materia extraña presente. El Decreto 289/018 del MSP define como materia extraña a cualquier material que no esté comprendido en la definición de droga de la monografía correspondiente. Las drogas deben estar libres de hongos, insectos y otras contaminaciones de origen animal. La monografía indica que el % m/m de materia extraña debe ser $\leq 2\%$ (Uruguay, 2018).

Control de masa de droga vegetal

Luego de realizar la separación de la droga vegetal, se pesó, para después determinar el porcentaje (%) de droga vegetal en el material vegetal total que contiene cada paquete = masa (g) de droga vegetal/masa (g) de material vegetal x 100.

Determinación del porcentaje (%) de humedad en las drogas vegetales

Se determinó la humedad utilizando una termobalanza previamente calibrada. Se pesó 1 g de droga vegetal hasta peso constante. Se utilizó este método no oficial dado el volumen de muestras a analizar y la rapidez para su determinación. El porcentaje se calculó como = (masa (g) de droga vegetal - masa (g) de droga vegetal seca)/masa (g) de material vegetal x 100.

Tratamiento de datos

A partir de los datos generados en cada uno de los puntos descritos, se hizo su tratamiento de forma gráfica en Excel (Microsoft, 2007) y la evaluación estadística por ANOVA se realizó a través del complemento Real Statistics de forma de evaluar diferencias estadísticamente significativas entre lotes y proveedores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este estudio se centra en la adecuación de las HM *in natura* en Uruguay dispensadas según las normativas vigentes del Ministerio de Salud Pública (Uruguay, 2016, Uruguay, 2018). Las hierbas seleccionadas para el trabajo fueron: manzanilla alemana (*Matricaria chamomilla* L., sinónimo: L. *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert), marcela (*Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC., *A. flaccida* (Weinm.) DC., *A. alata* (Kunth) DC.) y tilo (especies aceptadas según Farmacopea Europea: *Tilia platyphyllos* Scop., *T. cordata* Mill. y *T. vulgaris* Hayne) (Council of Europe, 2011a). Las tres HM seleccionadas tienen una larga historia de uso en nuestro país. Parrillo et. al (1999) encuestaron a la población capitalina sobre el uso de hierbas medicinales y de su investigación se desprende que las 6 HM más consumidas en ese entonces eran: tilo, manzanilla, marcela, carqueja, boldo y cedrón.

El tilo y la manzanilla alemana son HM que se encuentran bien descritas en las distintas monografías oficiales internacionales. La marcela, en cambio, por ser una especie nativa del Río de la Plata (Davies, 2004) solo cuenta con una monografía oficial, aunque es una de las tres plantas medicinales más consumidas en nuestro país (Figliolo et al., 2021). Como se explicó en la sección de Materiales y Métodos, las HM fueron seleccionadas a partir de consultas realizadas en puntos de venta establecidos. Es importante aclarar que no se tomó en cuenta el material vegetal vendido en puntos callejeros (ni de la capital ni del interior del país) en esta investigación.

Con el nombre vulgar manzanilla podemos referenciar múltiples especies; dos de las más conocidas y utilizadas internacionalmente son la manzanilla alemana (*Matricaria chamomilla* L.) y la manzanilla romana (*Chamaemelum nobile* (L.) All.). *Matricaria chamomilla* L. se encuentra en la monografía de la Farmacopea de Estados Unidos de América (United States Pharmacopeial Convention, 2021), la Europea (Council of Europe, 2011), la Brasileira (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b) y la Argentina (Argentina. ANMAT, 2013), así como en otros compendios internacionales sobre HM. En el caso de la manzanilla alemana, la droga vegetal son los capítulos florales secos de *Matricaria chamomilla* L. (sinónimos: *M. recutita* L., *M. chamomilla* fo. *courrantiana* (DC.) Fiori Rauschert). El origen comercial de la droga vegetal de dicha especie expendida en Uruguay es fundamentalmente de importación, siendo el principal proveedor la República Argentina.

La marcela, también conocida como "macela do campo", es definida en la Farmacopea Brasileira con la monografía de *Achyroclines flos* (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a), la cual define la droga vegetal como las inflorescencias secas de la especie *Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC. En la región hay una notable demanda tanto para el mercado farmacéutico como para la elaboración de productos cosméticos y bebidas amargas (Retta, 2014). En Uruguay están reportadas cuatro especies de marcela, siendo la marcela blanca (*Achyrocline saturejoides* (Lam.) DC.) y la amarilla (*A. flaccida* (Weinm.) DC.) las más utilizadas (Sequeira, 2022). Cabe destacar que en Uruguay y en la región también se encuentra *Achyrocline alata* (Kunth) DC., siendo todas estas especies conocidas y valoradas por sus propiedades colagogas y coleréticas (López et al., 1996).

El género *Tilia* L. (Malvaceae) es originario del hemisferio norte. En Uruguay, además de la variedad de tilo conocida como "*Moltkei*", producto de la hibridación de *Tilia americana* L. y de *Tilia tomentosa* Moench, se cultivan otras especies de tilos; por ejemplo, *T. cordata* Mill. y *T. platyphyllos* Scop., ambas de origen europeo (Figueredo, 2022). La Farmacopea Europea contiene la monografía de *Tiliae flos* o flor de tilo común (lime flower), la cual define a la droga vegetal como la inflorescencia seca entera o triturada de las especies: *Tilia cordata* Mill., *T. platyphyllos* Scop., *Tilia × vulgaris* Hayne, o una mezcla de estas (Council of Europe, 2011a; Agencia Europea de Medicamentos, 2012a).

Cumplimiento de los requisitos de rotulación

Al analizar el rotulado de las 150 muestras de hierbas *in natura* seleccionadas, se observa que existe un 53 % del total que cumple con ocho de los 10 ítems evaluados (Figura 1).

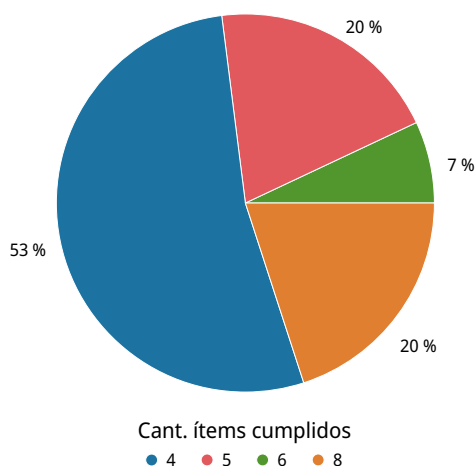


FIGURA 1. Porcentaje (%) del total de las muestras analizadas (n=150) *versus* cantidad de ítems cumplidos (4, 5, 6 y 8) según el Artículo 7 del Decreto 403/016 del MSP (Uruguay, 2016).

A su vez, es interesante destacar que, según cada ítem, en el 100 % de las 150 muestras analizadas se cumple correctamente: presencia de lote, vencimiento, datos de la empresa y nombre del director técnico.

Los ítems que se cumplen en un 20 % son: g, i, j. El ítem a, que requiere se exprese el nombre científico junto con el nombre vulgar, se cumple solamente en un 10 % de las muestras. Se observa dentro de ese porcentaje: nombres vulgares sin nombre científico (por ejemplo: marcela, manzanilla y tilo), nombre científico no actualizado como *Chamomilla recutita* L., que si bien se acepta no es el legítimo, y *Achyrocline saturejoides* (LAM) DC. Además se utiliza la nomenclatura binomial botánica de forma incorrecta, no estando el género y epíteto específico en letra cursiva y el L. de Linneo sin cursiva (Greuter y Rankin, 2018).

Si discriminamos el estudio según la hierba *in natura* y el proveedor, se observa que existe variabilidad en el cumplimiento de la normativa (Figura 2).

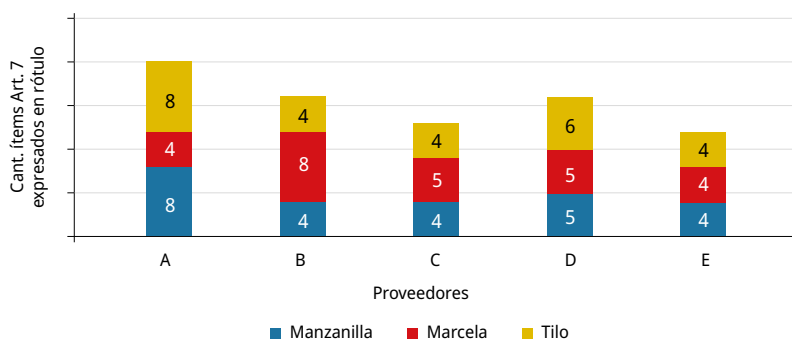


FIGURA 2. Cantidad de ítems cumplidos del Artículo 7 del Decreto 403/016 expresado en rótulo *versus* proveedores para cada hierba medicinal.

Se destaca el proveedor A sobre el resto en cuanto al cumplimiento en el rotulado para las tres hierbas en estudio. Sin embargo, en general se observa un bajo cumplimiento en el rotulado de los envases primarios comercializados.

Porcentaje de masa real *versus* masa declarada

La normativa vigente no establece la tolerancia (desviación asociada) a la masa que debe contener cada paquete. Sin embargo, es buena práctica de control de calidad que lo que se exprese en el rotulado se encuentre en el contenido, asegurando un buen control de calidad y, por ende, confianza al consumidor final. De la Figura 3 se observa que el 59 % de las muestras estudiadas presenta un porcentaje mayor e igual al 101 %. Un 32 % contiene menos de lo que declara, y a su vez tan solo el 9 % de las 150 muestras estudiadas contienen el mismo contenido que el que declaran.

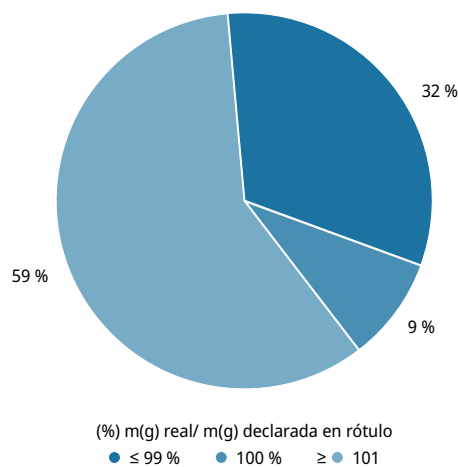


FIGURA 3. Porcentaje del total de las muestras analizadas (n = 150) *versus* porcentaje m(g) real/m(g) declarada.

La variabilidad del contenido de material vegetal real sobre lo que declara cada paquete para cada hierba *in natura* estudiada se presenta para cada una de ellas en las Figuras 4, 5 y 6 respectivamente.

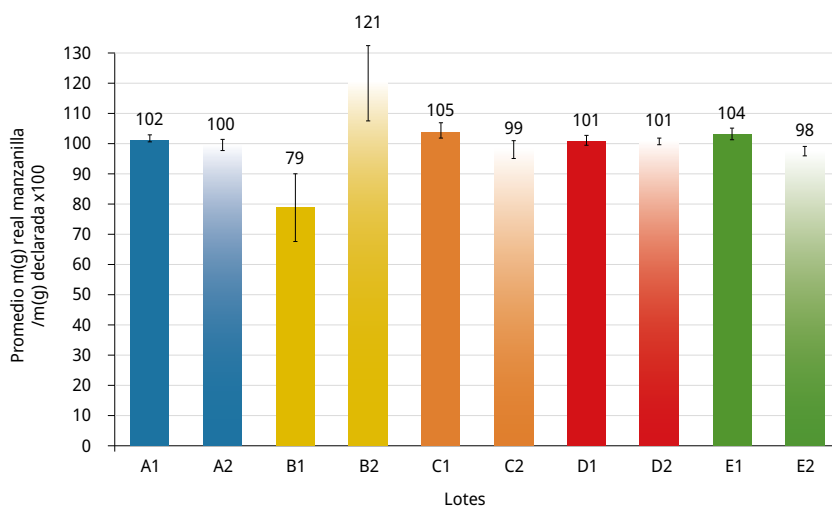


FIGURA 4. Promedio del porcentaje de masa (g) real de manzanilla alemana respecto a la masa(g) declarada *versus* lotes de proveedores.

Se destaca en la Figura 4 que, en el proveedor B, la diferencia entre medias del contenido de m(g) real/m(g) declarada en los paquetes de manzanilla alemana de los lotes analizados es estadísticamente significativa (p - value = 0,0006, α = 0,05).

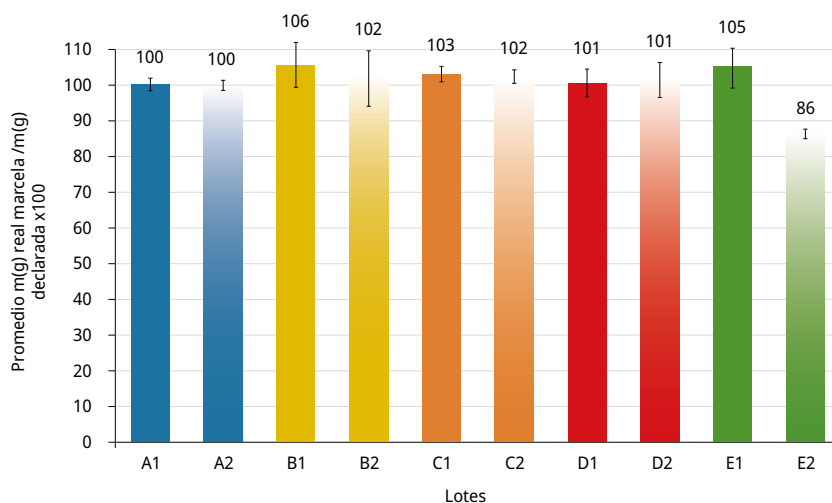


FIGURA 5. Promedio del porcentaje de masa (g) real de marcela respecto a la masa(g) declarada *versus* lotes de proveedores.

En las muestras de marcela se diferencia el proveedor E entre los lotes (p - value = 0,0007, α = 0,5), donde la variabilidad interlotes del % de m(g) real/m(g) declarada (19 %) es mayor que en el resto.

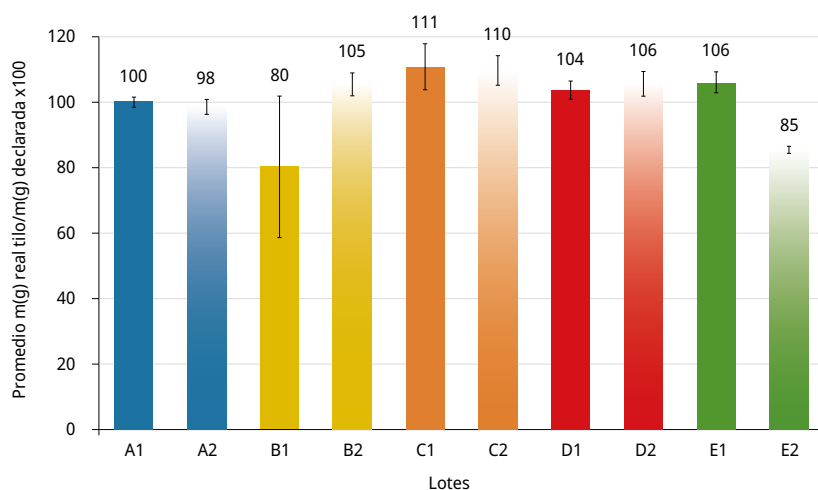


FIGURA 6. Promedio del porcentaje de masa (g) real de tilo respecto a la masa (g) declarada *versus* lotes de proveedores.

Para tilo, se observa una variabilidad entre medias (del % masa real/masa declarada) estadísticamente significativa entre el total de los lotes estudiados (p - valor = $4,8 \times 10^{-7}$, $\alpha = 0,05$). A su vez, se visibiliza en la Figura 6 una variabilidad mayor entre el % m(g) real con respecto a la masa (g) declarada para los proveedores B y E respectivamente (p - value = 0,028, p - value = $2,4 \times 10^{-5}$ $\alpha = 0,05$).

Identificación botánica

Para cada hierba en estudio se identificó la droga vegetal siguiendo las farmacopeas de referencia, como se indicó en la sección de identificación botánica en M&M. Todos los envases de manzanilla contienen *Matricaria chamomilla* L. y el género *Achyrocline* se encuentra presente en todos los de marcela. A continuación, se hará énfasis en la identificación botánica de tilo ya que es una hierba *in natura* que presenta especies no oficiales (adulterantes).

La droga vegetal en tilo (Lime flower-*Tiliae flos*) consiste en las inflorescencias enteras y secas de las especies: *Tilia cordata* Mill., *T. platyphyllos* Scop. y *T. × vulgaris* Hayne o una mezcla de estas (Council of Europe, 2011a). Las especies que no se contemplan en la monografía específica para la droga vegetal en cuestión se consideran adulterantes (y fueron representadas con un asterisco en la Tabla 3) (Organización Mundial de la Salud, 1998). La Tabla 3 resume la especie que declara el rotulado y la especie identificada para los 10 lotes de tilo analizados.

TABLA 3. Especie de tilo declarada en rótulo *versus* especie identificada botánicamente.

Nº	Lote	Especie declarada en rotulado	Especie botánica identificada	Droga oficial
1	A1	<i>Tilia tomentosa</i> Moench*	<i>Tilia cordata</i> Mill.	Si
2	A2	<i>Tilia tomentosa</i> Moench*	<i>Tilia cordata</i> Mill.	Si
3	B1	Tilo	<i>Tilia tomentosa</i> Moench*	No
4	B2	Tilo	<i>Tilia tomentosa</i> Moench*	No
5	C1	Tilo. <i>Tilia tomentosa</i> Moench*	<i>Tilia tomentosa</i> Moench*	No
6	C2	Tilo. <i>Tilia tomentosa</i> Moench*	<i>Tilia cordata</i> Mill	Si
7	D1	Tilo	<i>Tilia × moltkei</i> Späth ex C.K. Schneid*	No
8	D2	Tilo. <i>Tilia tomentosa</i> Moench*	<i>Tilia cordata</i> Mill	Si
9	E1	Tilo (<i>Tilia</i> spp.)	<i>Tilia × moltkei</i> Späth ex C.K. Schneid*	No
10	E2	Tilo (<i>Tilia</i> spp.)	<i>Tilia × moltkei</i> Späth ex C.K. Schneid*	No

Se observan diferencias en el nombre científico declarado en el rótulo *versus* el identificado botánicamente en las muestras de tilo *in natura* comercializadas en Uruguay. Según el Informe de evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos, la especie *Tilia tomentosa* Moench (sinónimo *Tilia argentea* DC., silver linden, common silver lime) es un adulterante común de *Tilia cordata* Mill. Los análisis mediante observaciones macroscópicas y microscópicas del material vegetal permiten detectar dicha adulteración (Agencia Europea de Medicamentos, 2012b). Se observa mayor amplitud de especies de *Tilia* que aquellas que se consideran medicinales. *Tilia × moltkei* Späth ex C.K. Schneid es un híbrido entre *Tilia americana* L. y *Tilia tomentosa* Moench, (Xifreda, 1998) y no se encuentra como especie medicinal para tilo.

Es de resaltar que 10 de las 50 muestras de tilo *in natura* analizadas (proveedor A) declaran tener una especie que no contiene, y que además no se trata de la especie medicinal según la Farmacopea Europea. Sin embargo, la especie identificada en los envases fue identificada botánicamente como *Tilia cordata* Mill., siendo esta una de las especies de *Tilia* sp. consideradas medicinales por las Farmacopeas.

A su vez, solo el 10 % del total declara la especie que contiene el paquete: *Tilia tomentosa* Moench., siendo esta no medicinal. En la Figura 7 se observa que el 60 % de las muestras de tilo *in natura* evaluadas son especies no medicinales.

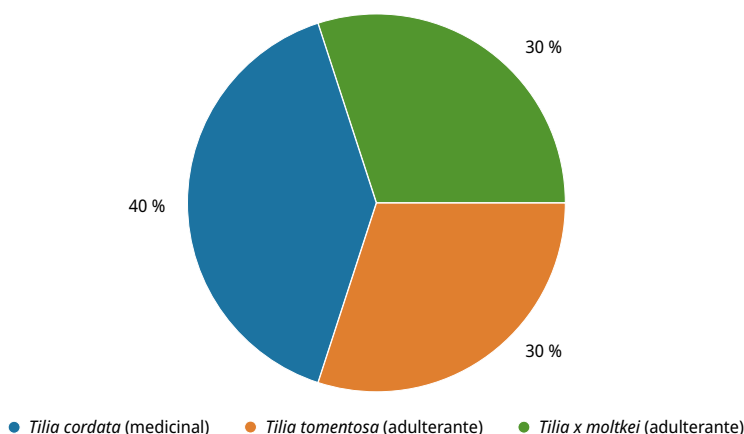


FIGURA 7. Porcentaje de especies identificadas botánicamente (*Tilia cordata* Mill., *Tilia tomentosa* Moench y *Tilia x moltkei* Späth ex C.K. Schneid) en las 50 muestras de tilo *in natura*.

En este punto se puede afirmar que las especialidades herbarias expendidas por el proveedor A en ambos lotes y por los proveedores D y C en uno de ellos corresponden con la droga aceptada en la reglamentación vigente de Uruguay, a pesar de los errores de rotulación observados.

Porcentaje de humedad del material vegetal estudiado

La humedad interfiere en la conservación de las HM ya que pueden desarrollarse hongos, los cuales no solo deterioran la droga vegetal sino también pueden ser micotoxigénicos. A su vez, controlando este parámetro se evita la transformación de sus constituyentes químicos por hidrólisis (Gutiérrez y Gonzáles, 2021). A los efectos de la solicitud del registro de cualquiera de los productos y categorías relacionados a las hierbas medicinales se debe aportar el porcentaje de humedad. Según el Decreto 289/018 (Uruguay, 2018) para la determinación de agua en drogas vegetales se emplean tres métodos: método gravimétrico, método azeotrópico y método volumétrico. El primero es técnicamente el más simple y rápido, pero no es aplicable cuando la droga contiene sustancias volátiles. Si bien el método utilizado en este estudio no es el oficial de farmacopeas, es el que se realiza dado el volumen de muestras en estudio. Se obtiene así una aproximación del contenido de agua residual en la droga. Todos los lotes se encontraron por debajo del 12 % de humedad, valor general que aconseja la OMS en su monografía sobre calidad de plantas medicinales (Organización Mundial de la Salud, 1998).

TABLA 4. Promedio del porcentaje junto con su desviación estándar (DE) de la humedad en las 150 muestras de hierba *in natura* analizadas.

Promedio del porcentaje de humedad (%) ± DE			
Lotes	Manzanilla	Marcela	Tilo
A1	10,9 ± 0,3	9,9 ± 0,6	9,4 ± 0,4
A2	10,8 ± 0,0	10,6 ± 0,8	9,2 ± 0,6
B1	10,8 ± 0,3	9,8 ± 0,8	7,8 ± 1,0
B2	11,4 ± 1,2	9,4 ± 0,9	7,2 ± 2,0
C1	11,4 ± 0,7	10,5 ± 1,0	8,5 ± 0,4
C2	10 ± 1,3	10,6 ± 0,4	8,8 ± 0,4
D1	10,7 ± 0,7	10,6 ± 0,4	9,1 ± 0,0
D2	10,5 ± 1,0	9,4 ± 1,1	7,9 ± 1,6
E1	10,9 ± 1,6	8,1 ± 3,1	8,3 ± 0,3
E2	9,8 ± 0,9	9,3 ± 1,0	8,1 ± 0,7

Sin embargo, los valores obtenidos no pueden ser comparados con las especificaciones aportadas por las monografías sobre pérdida por secado, para tilo, manzanilla y marcela, ya que no se utilizaron los métodos oficiales que se declaran en las mismas para este parámetro fisicoquímico (Council of Europe, 2011; Council of Europe, 2011a; Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019c).

Porcentaje de masa de droga vegetal versus masa de material vegetal

Los porcentajes obtenidos para cada una de las hierbas en estudio se detallan a continuación en las Figuras 8, 9 y 10.

Para *Matricaria chamomilla* L., existe diferencia estadísticamente significativa entre las medias del promedio del contenido de droga vegetal con respecto a la cantidad de material vegetal entre los lotes estudiados (p - value = $8,2 \times 10^{-5}$, $\alpha = 0,05$).

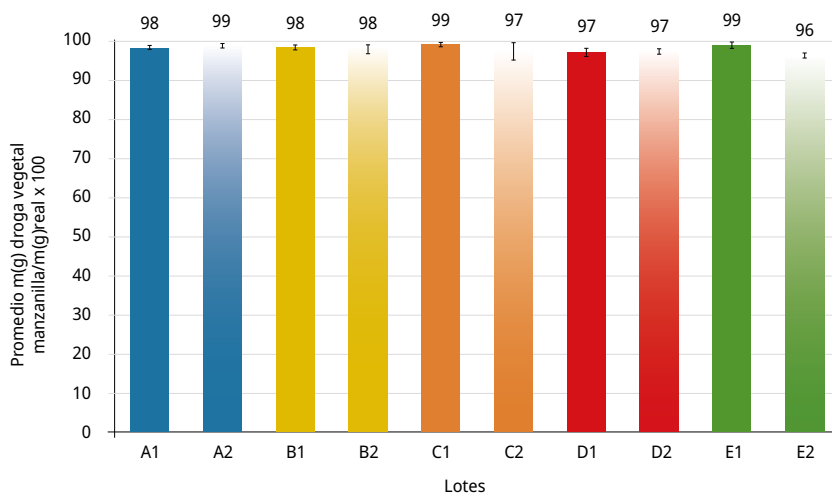


FIGURA 8. Promedio del porcentaje de droga vegetal manzanilla alemana respecto a la masa de material vegetal contenida *versus* lotes de proveedores.

Para *Achyrocline* spp., existe una mayor variabilidad del contenido de droga vegetal inter e intralotes (p -value = $5,1 \times 10^{-19}$ $\alpha = 0,05$), por lo que las medias del promedio de droga vegetal *versus* masa real del material vegetal entre los lotes no son todas iguales, y existe diferencia significativa entre ellas. Se destaca en ocho proveedores un promedio menor de 50 % de la misma. El resto se considera materia extraña, según la normativa. Por lo tanto, ningún proveedor cumple con el máximo requerido de este parámetro.

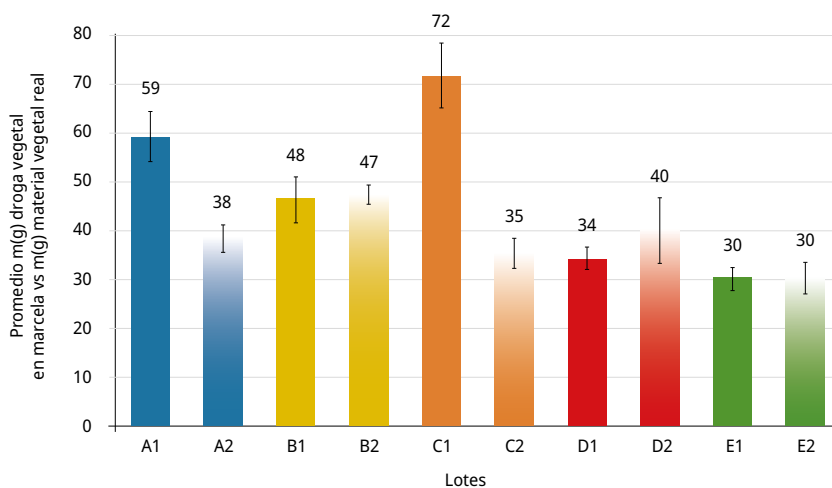


FIGURA 9. Promedio del porcentaje de droga vegetal marcela respecto a la masa de material vegetal *versus* lotes de proveedores.

En tilo, las inflorescencias en las especies medicinales son la droga vegetal. Considerando solo el porcentaje de la droga vegetal en el total de la muestra vegetal analizada por envase, se obtiene la Figura 10, la cual evidencia una diferencia significativa entre las medias de los lotes estudiados (p -value = $7,6 \times 10^{-16}$, $\alpha = 0,05$).

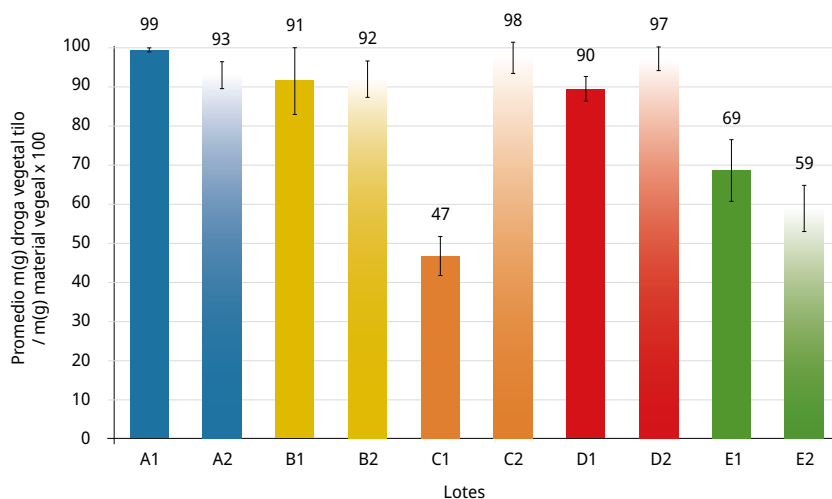


FIGURA 10. Promedio del porcentaje de inflorescencias de *Tilia* spp. (incluye especies no medicinales) respecto a la masa de material vegetal *versus* lotes de proveedores.

A los efectos de la adecuación a la reglamentación, las muestras de los proveedores B y E, así como una muestra del proveedor D y otra del C, no se consideran acordes. Por lo tanto, todas las muestras que contienen la especie medicinal *Tilia cordata* Mill., según la monografía de la Farmacopea A1, A2, C2 y D2, cumplen con lo declarado en la etiqueta con relación al contenido de droga vegetal.

Del análisis de materia extraña se obtuvo como resultado que, de 150 hierbas *in natura* estudiadas, en un 77 % de los casos no se cumple con la reglamentación del Decreto 289/018 (Uruguay, 2018). En el desglose por hierba medicinal se observó que la marcela y el tilo son las que presentan mayor cantidad de materia extraña (Figura 11).

Existen escasos reportes a nivel regional respecto al porcentaje de adulteración de hierbas medicinales. En particular, para la manzanilla, Madrigal de la Selva et al. (2019) reportan que en los mercados de Costa Rica todas las muestras analizadas contenían más de un 25 % de adulteración, siendo esta adulteración más de 1 % de materia extraña.

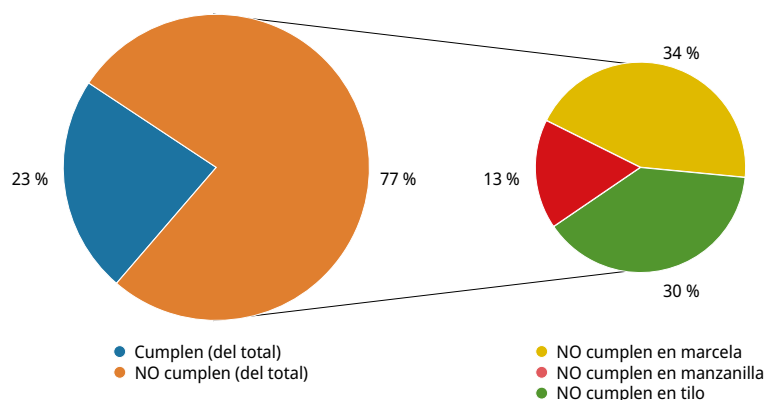


FIGURA 11. Cumplimiento % m/m materia extraña según el Decreto 289/018 (Uruguay, 2018) en las hierbas *in natura* estudiadas n = 150.

CONCLUSIONES

Esta investigación primaria, que busca la adecuación de la manzanilla alemana, la marcela y el tilo *in natura* a la reglamentación vigente del Ministerio de Salud Pública, demuestra varias carencias en el cumplimiento de los requisitos reglamentarios. De las tres hierbas medicinales en estudio, la manzanilla fue la que presentó mayor coincidencia entre lo declarado en el envase y su contenido. Por otra parte, la marcela presentó en general menor proporción de droga vegetal, además de un alto contenido de materia extraña, debido a la presencia de tallos propios de la especie que no están incluidos en la definición de la droga vegetal. El caso más crítico fue el del tilo, ya que se detectó la presencia de especies no medicinales en las muestras comercializadas.

El comercio de hierbas medicinales se encuentra en desarrollo en Uruguay y el mundo. Este crecimiento se debe sustentar sobre bases sólidas de conocimiento científico y profesional. Los resultados obtenidos muestran una clara necesidad de profundizar en la formación de profesionales capacitados en el control de calidad de HM con el fin de asegurar la confiabilidad terapéutica y calidad de los productos herbarios en el mercado.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) por el soporte financiero mediante el proyecto FCE_1_2021_1_167588 (Resp. Horacio Heinzen). Rossina Figliolo agradece a la ANII por la beca de posgrado nacional POS_NAC_2019_1_157883. Los autores agradecen a PEDECIBA Química por su continuo soporte a lo largo de este trabajo.

REFERENCIAS

- Agencia Europea de Medicamentos, 2012a. *Assessment report on Tilia cordata Miller, Tilia platyphyllos Scop., Tilia x vulgaris Heyne or their mixtures, flos*. [En línea]. Ámsterdam: Agencia Europea de Medicamentos. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-tilia-cordata-miller-tilia-platyphyllos-scop-tilia-x-vulgaris-heyne-their_en.pdf
- Agencia Europea de Medicamentos, 2012b. *Assessment report on Tilia tomentosa Moench, flos*. [En línea]. Ámsterdam: Agencia Europea de Medicamentos. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/07/WC500129844.pdf
- Alonso, Eduardo; Bassagoda, María J. y Ferreira, Fernando, 2005, *Yuyos: uso racional de las plantas medicinales*. Montevideo: Fin de Siglo. 225 p.
- Aparicio Mena, Alfonso Julio, 2005. La medicina tradicional como medicina ecocultural [En línea]. En: *Gazeta de Antropología*, 21, artículo 10. [Consulta: el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.ugr.es/~pwlac/G21_10Alfonso_Aparicio_Mena.pdf

- Argentina. ANMAT, 2013. Manzanilla, flores. En: Argentina. ANMAT. *Farmacopea Argentina*. 7ma Edición. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, ANMAT, INAME. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/480cjDb>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019a. Macela. En: Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 6ta ed. Brasília: Anvisa. Vol II, pp. 352. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/plantas-medicinais.pdf>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019b. Camomila. En: Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 6ta ed. Brasília: Anvisa. Vol II, pp. 130 [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/plantas-medicinais.pdf>
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2019c. Macela. En: Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*. 6ta ed. Brasília: Anvisa. Vol II, pp. 355. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/plantas-medicinais.pdf>
- Council of Europe, 2011. Matricaria flower. En: Council of Europe. *European pharmacopoeia*. 7ma ed. Estrasburgo: EDQM. pp. 1178.
- Council of Europe, 2011a. Lime flower. En: Council of Europe. *European pharmacopoeia*. 7ma ed. Estrasburgo: EDQM. pp. 1168.
- Dimitri, Milan J. y Parodi, Lorenzo R., 1972. *Enciclopedia argentina de agricultura y jardinería*. 3ª ed. Vol. I. Buenos Aires: ACME S.A.C.I. pp. 611-613. [Consulta: 17 de octubre 2023] Disponible en: <https://bit.ly/3v6MEKJ>
- D'Ambrogio de Argüeso, Ana, 1986, *Manual de técnicas de histología vegetal*. Buenos Aires: Hemisferio Sur S.A. ISBN 9505043600.
- Davies, Philip, 2004. La marcela: revisión de bibliografía [En línea]. En: INIA. *Estudios en domesticación y cultivo de especies medicinales y aromáticas nativas*. Cap. 13. Canelones: INIA. pp. 194-201. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3v6h93m>
- Figliolo, Rossina; Besil, Natalia; Da Luz, Claudia.; Heinzen, Horacio y Cesio, María Verónica, 2021. Relevamiento de hierbas medicinales de uso en Uruguay como etapa inicial para el estudio de su genuinidad y calidad [En línea]. En: Udelar. Facultad de Química. *Encuentro Nacional de Ciencias Químicas (ENAQUI)*. Montevideo, Uruguay (3-5 de noviembre de 2021). Montevideo: Facultad de Química. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.fq.edu.uy/sites/default/files/archivos/e-p%C3%B3ster%20ENAQUI%207.%20Figliolo%2C%20R%20-%20Maria%20Figliolo.pdf>
- Figueredo, Eloísa, 2022. *Árboles de Montevideo interesantes por su otoñada* [En línea]. Montevideo: Escuela de Jardinería Prof. Julio Muñoz. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3TwukF0>
- Greuter, Werner y Rankin, Rosa, 2018. *Código Internacional de Nomenclatura para algas, hongos y plantas (Código de Shenzhen), adoptado por el decimonoveno Congreso Internacional de Botánica, Shenzhen, China*. Berlín: Fundación Herbario Greuter. ISBN: 978-3-9820137-4-9
- Gutiérrez, María del Pilar y Gonzáles Davalos, Eduardo Lucio, 2021. Estudio de los parámetros de calidad de la especie vegetal *Urtica urens* L. recolectada en la provincia Ingavi del Departamento de La Paz. En: *Rev. Cs. Farm. y Bioq*, 9(2), pp.33-49. DOI: <https://doi.org/10.53287/roct1421ti19p>.

- Kroeger, Axel y Luna, Ronaldo, 1992. *Atención primaria de la salud principios y métodos*. 2ª ed. Ciudad de México: Editorial Pax México, Librería Carlos Césarman, SA. ISBN: 968-860-416-X. p.565
- Kunle, Oluyemisi Folashade; Egharevba, Henry Omoregie y Ahmadu, Peter Ochogu, 2012. Standardization of herbal medicines - A review. En: *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3), pp. 101-112. DOI: 10.5897/ijbc11.163
- López, Paula G.; Broussalis, Adriana M.; Rodríguez, María G.; Ferraro, Graciela E. y Coussio, Jorge D., 1996. *Análisis de muestras comerciales de "Marcela" (Achyrocline satureioides)*. En: *Acta Farm. Bonaerense*, 15(4), pp. 243-249. DOI: <https://beta.acuedi.org/book/6643/pdf>
- Madrigal De la Selva, Monserrat; Mata-Monge, Andrés; González-Suarez, Sergio y Alfaro-Mora, Ransés, 2019. Adulterantes presentes en plantas medicinales de mercados municipales en Costa Rica. En: *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 48(2), pp. 385-395. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82716>
- Microsoft, 2007. *Microsoft Office Excel 2007*. Washington: Microsoft Corporation.
- Organización Mundial de la Salud, 1998. *Quality control methods for medicinal plant materials* Geneva. [En línea]. Ginebra: OMS. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/quality-control/quality-control-methods-for-medicinal-plant-materials.pdf?sfvrsn=b451e7c6_0
- Organización Mundial de la Salud, 2002. *Estrategia de medicina tradicional 2002-2005* [En línea]. Ginebra: OMS. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-TRM-2002.1>
- Organización Mundial de la Salud, 2003. *Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales* [En línea]. Ginebra: OMS. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local%20MINSAs/1391.pdf>
- Organización Mundial de la Salud, 2023. *Primera cumbre mundial de la OMS sobre medicina tradicional* [En línea]. Ginebra: OMS. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2023/08/17/default-calendar/the-first-who-traditional-medicine-global-summit>
- Parrillo, S.; Manini-Rios, J. y Etcheverry, S., 1999. Research on the use of medicinal plants in Montevideo. En: *Acta Horticulturae*, (501), pp. 123-128. DOI: <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.1999.501.16>
- Pereyra Ceretta, Valentina, 2021. *Las mujeres rurales y el uso de plantas medicinales para el cuidado de la salud* [En línea]. Montevideo: Udelar. Facultad de Agronomía. (Tesis de Maestría). [Consulta: 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/48nq1zP>
- Queirós Armand Ugón, Fernando, 2010. *Producción agroecológica de plantas medicinales en Uruguay* [En línea]. [s.l.]: RAPAL-Uruguay. [Consulta: 23 de octubre 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/4844pIY>
- Retta, Daiana S., 2014. *Determinación de calidad de "marcela" Achyrocline satureioides (Lam.) DC. (Asteraceae). Parámetros fitoquímicos* [En línea]. En: *Dominguezia*, 30(2), pp. 5-17. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.dominguezia.org/volumen/articulos/3021.pdf>
- Sequeira, Alejandro, 2022. *Hierbas medicinales y aromáticas utilizadas en Uruguay*. Montevideo: Libros Gussi. pp. 142.

- Tabakián Iribernaray, Gregorio, 2016. *Etnobotánica de plantas medicinales en el departamento de Tacuarembó, Uruguay* [En línea]. Montevideo: Udelar. Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación. [Consulta: 9 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://bit.ly/3vbD3C8>
- United States Pharmacopeial Convention, 2021. Matricaria flower. En: United States Pharmacopeial Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de América*. USP NF- Oficial desde 01-may-2018. Rockville: U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.
- Uruguay. Decreto 403/016, de 19 de diciembre de 2016. *Diario Oficial* [En línea], 29 de diciembre de 2016. [Consulta: 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos-originales/403-2016>
- Uruguay. Decreto 289/018, de 10 de septiembre de 2018. *Diario Oficial* [En línea], 19 de septiembre de 2018. [Consulta: 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/289-2018>
- Winslow, Lisa Corbin y Kroll, David J., 1998. Herbs as medicines. En: *Archives of Internal Medicine*, 158(20), pp. 2192-2199. DOI: 10.1001/archinte.158.20.2192
- Xifreda, Cecilia C., 1998. Publicación válida, tipificación y jerarquía notosubespecífica para *Tilia Xmoltkei* (Tiliaceae). En: *Darwiniana*, 35(1-4), pp.147-150.