

Artículo original

Metabolitos secundarios, factores que lo modifican e influyen en la calidad del producto natural medicinal

Secondary metabolites, factors that modify and influence the quality of the natural medicinal product

Alberto Inocente Hernández Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0009-0009-8760-0845>

¹Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: alberto@cencec.sld.cu

RESUMEN

Los organismos vegetales producen metabolitos secundarios útiles fundamentalmente como protección frente al medio, pero son de utilidad al hombre por su uso como materia prima en la industria farmacéutica. Deben tener una concentración adecuada de sustancias farmacológicamente activas para que el producto natural medicinal cumpla con las exigencias regulatorias de calidad, la consistencia terapéutica lote a lote. Producto a que la planta es un ser vivo sometido al estrés ambiental en su crecimiento y desarrollo, existen factores que influyen en la referida concentración. Identificar qué factores externos influyen durante su ciclo de cultivo, cosecha y post cosecha en la concentración de los metabolitos secundarios es el objetivo de este estudio. Se realizó la revisión bibliográfica estableciendo límites en los años de las publicaciones, 1980-2023, así como se predeterminaron las fuentes a revisar. Se obtuvieron 107 artículos

relacionados con la temática, solo se utilizaron 87. La bibliografía no resultó abundante en este tema a pesar de la importancia del mismo

Se identificaron un grupo de factores que están relacionados con el ciclo de obtención de la MP, pero no todos tienen suficiente evidencia que explique cómo afectan la concentración de los metabolitos. Se puede concluir que a pesar de lo importante de esta temática aún no se ha abordado con la profundidad necesaria, aunque los datos obtenidos permiten conocer los factores que influyen para su control y minimizar el efecto negativo sobre la concentración de los metabolitos secundarios durante el ciclo de obtención de la materia prima con fines farmacéuticos.

Palabras clave: planta medicinal; materia prima vegetal; metabolitos secundarios; variaciones en concentraciones de metabolitos secundarios; factores modificadores de metabolitos secundarios; calidad del producto natural medicinal; consistencia terapéutica lote a lote.

ABSTRACT

Plant organisms produce secondary metabolites that are mainly useful as protection against the environment, but they are useful to humans due to their use as pharmaceutical raw materials. This must have an adequate concentration of active substances so that the natural medical product obtained meets the regulatory quality requirements, which is batch-to-batch therapeutic consistency. Product that is a living being subjected to environmental stress in its growth and development, there are factors that influence this concentration. To identify which factors external to plants influence the concentration of secondary metabolites during their cultivation, harvest and post-harvest cycle has been the objective of this study. The bibliographic review was carried out by establishing limits on the

years of publications, 1980-2023, as well as the sources to be reviewed were predetermined. 107 articles were obtained, but only 87 were used. The bibliography was not abundant on this topic despite its importance.

A group of factors were identified that are related to the cycle of obtaining the raw material, but not all of them have sufficient evidence to explain how they affect the concentration of the metabolites. It can be concluded that despite the importance of this topic, it has not yet been addressed in the necessary depth, although the data obtained allow us to know the factors that influence its control and minimize the negative effect on the concentration of secondary metabolites during the cycle. obtaining raw materials for pharmaceutical purposes.

Keywords: medicinal plant; plant raw material; secondary metabolites; variations in concentrations of secondary metabolites; modifying factors of secondary metabolites; quality of the natural medical product; batch-to-batch therapeutic consistency.

Recibido:

Aprobado:

Introducción

Los organismos vegetales para desarrollarse necesitan elementos que toman del ambiente, clasificados en macronutrientes (H₂, O₂, C, etc.), y micronutrientes (Cu, Mn, Zn, Fe, etc.).⁽¹⁾ Estos participan en procesos metabólicos vitales, se les llama, metabolismo primario y a sus productos, metabolitos primarios.⁽²⁾

Existen otras rutas metabólicas que sintetizan una gama amplia de sustancias, los metabolitos secundarios (MS). Estos por sus características químicas pueden tener un efecto protector para la planta en su interrelación con el medio. El hombre los utiliza con fines cosméticos, alimentarios, o materia prima vegetal (MPV) para la industria farmacéutica, si esta MPV no tiene calidad suficiente (concentración estable de MS), el producto natural medicinal que se obtenga, no cumplirá con exigencias reguladoras para su indicación médica, tener consistencia terapéutica lote a lote y por ello reproducibilidad de eficacia y seguridad.

Identificar qué factores externos a las plantas durante su ciclo de cultivo, cosecha y post cosecha pueden influir en la concentración de los MS ha sido el objetivo de esta revisión, su control, garantiza la concentración adecuada de estos, y la calidad del producto natural medicinal obtenido.

Métodos

Se realizó una investigación bibliográfica durante diciembre 2023. Se utilizaron como límites de tiempo el período de enero 1980-noviembre 2023 y de idioma, español e inglés. Se realizó la búsqueda de artículos, combinando a través de operadores booleanos, las palabras claves: medicinal plants, secondary metabolites, herbal drugs, phytochemical variation, bacht to bacht quality consistency y therapeutic consistency y su traducción al español.

Las fuentes de información utilizadas fueron: Pubmed, The Cochrane Library, Scielo, Scopus.

Metabolitos secundarios

Son moléculas orgánicas. No están presentes de forma directa en el metabolismo primario, su ausencia no afecta el desarrollo de la planta. Su producción y concentración tienen relación directa con el estrés ambiental. Sus efectos pueden

producir adaptaciones anatómicas o defensa química. Pueden limitar el consumo al modificar palatabilidad, digestibilidad, absorción de nutrientes, hasta afectar la salud del individuo.⁽³⁾ Algunos tienen actividad antimicrobiana, ejemplo, contra microorganismos alojados en las cámaras de fermentación de los rumiantes.⁽⁴⁾

Los MS favorecen las interacciones de adaptación de las plantas con su medio, como protección contra, microorganismos, insectos, animales, condiciones medioambientales negativas (falta o exceso de luz, de agua, bajas o elevadas temperaturas, entre otras). Ejemplos:

- ✓ Aceites esenciales (AE), reducen pérdida de líquidos en plantas que crecen en zonas áridas, repele insectos y desaniman a herbívoros ⁽¹⁾
- ✓ Algunos alcaloides por su sabor amargo, en ocasiones venenosos, desalientan a los depredadores y protegen a la planta de infecciones.^(5,6)

Tipos de MS

Identificados más de 100.000⁽⁷⁾ MS, cada planta produce al menos un centenar.

Existen distintas clasificaciones, unos⁽⁸⁾ los clasifican en tres grupos, alcaloides, compuestos fenólicos y terpenos, otros en cuatro.⁽⁹⁾

- ✓ Terpenos.
- ✓ Compuestos fenólicos.
- ✓ Alcaloides.
- ✓ Glicósidos.

Terpenos

También llamados terpenoides o isoprenoides. Se clasifican según las unidades de isopreno.^(9,10) Ejemplos con actividad biológica: monoterpenoide, aceites esenciales (mentol, eugenol); diterpenoides, (taxol); triterpenos, (cardenólidos o glicósidos cardíacos y las saponinas). La acción antiinflamatoria, mediada por sesquiterpenos, seguidos por diterpenos, y triterpenos,⁽¹¹⁾ ha sido muy estudiada

Aceites esenciales

Los mono terpenos y sesquiterpenos⁽¹²⁾ junto a otros compuestos aromáticos forman los AE. Productos volátiles de naturaleza compleja, brindan un aroma agradable. Se encuentran en diferentes familias como Coníferas, Apiáceas, Lamiáceas, etc. Se conocen más de 5 000. Se usan en alimentos, perfumería, productos de limpieza e industria farmacéutica.

Acciones farmacológicas frecuentes:

Vía externa: antisépticos, analgésicos, antiinflamatorios, insecticidas, repelentes, cicatrizantes.

Vía interna: expectorantes, coleréticos, carminativos, digestivos, diuréticos, antiespasmódicos, sedantes, antiinflamatorios, estimulantes circulatorios, antineoplásico.⁽¹²⁾

Compuestos fenólicos (CF): flavonoides, cumarinas, taninos y lignanos

El término CF engloba sustancias con funciones fenol. Formas de clasificarlos, variada, una práctica, flavonoides y no flavonoides,⁽¹²⁾ está justificada porque los flavonoides, constituyen la subclase de polifenoles más abundante.⁽¹³⁾

Su acción antioxidante produce efectos farmacológicos: antimicrobiano, antineoplásico, antiinflamatorio, hipolipemiente, vasodilatador, etc.⁽¹³⁾

Flavonoides. Generalmente presentes en partes aéreas. Son hidrosolubles y amarillos, (flavos=amarillo) o rojos y azules. Se han aislado más de 300. Los más conocidos las antocianinas, pigmentos de las flores.

Cumarinas. Muchas son fenólicas, incluidas dentro de los derivados fenólicos. La mayor cantidad se encuentran en familias como: Fabáceas, Rubiáceas, Rutáceas, etc. Principales efectos: disminuyen la permeabilidad capilar, antiinflamatorios, vasodilatadores coronarios, hipnótico, sedantes, anticoagulantes, antibacteriano, antifúngico, laxantes.

Taninos. Clasificados como polifenoles, generalmente con alto peso molecular, tienden a formar compuestos bioquímicos más complejos. Tienen afinidad por las proteínas.

Alcaloides. Sustancias orgánicas nitrogenadas de carácter básico o alcalino, de allí el nombre propuesto W. Meissner en 1819.⁽¹⁴⁾ Se conocen 12 000 alcaloides. Abundan en: Solanáceas (tabaco, belladona), Papaveráceas (amapola), Rubiáceas (café), Apocináceas, Lamiáceas.⁽⁵⁾

Los alcaloides más conocidos y con uso médico tradicional y occidental⁽¹⁵⁾ son: cocaína, morfina, (hipnoanalgésico y antitusivo), atropina (parasimpaticolítico), galantamina (colinomimético), vincamina (vasodilatadora), colchicina (anti híper uricemiante), quinidina (antiarrítmica), quinina (anemalaria), así como la vincristina y vinblastina (*Catharanthus roseus*),^(16,17) berberina (*Berberis*)⁽¹⁸⁾ y taxanos (*Taxus*),⁽¹⁹⁾ antineoplásicos. Otros, estriquina, coniina (*Conium maculatum*), dopamina, anfetamina, histamina, ácido nicotínico (vitamina), cafeína, nicotina, emetina.⁽⁵⁾

Múltiples investigaciones han estudiado diferentes acciones farmacológicas con alcaloides;⁽²⁰⁻²³⁾ ejemplos, alcaloides de *Cryptolepis sanguinolenta* podrían inhibir importantes proteínas del SARS-CoV-2 y ser una opción terapéutica.⁽²²⁾

Glucósidos

Compuestos alcaloides incoloros con estructura cristalina, generalmente inactivos.⁽²⁴⁾ Se conocen como pro fármacos, la hidrólisis enzimática los activa. Su actividad se expresa cuando por hidrólisis, la parte aglicona se separa de la glicona.⁽²⁴⁾

Glucósidos cardíacos. Actúan sobre el músculo cardíaco, inotropismo y cronotropismo positivo. Se conocen más de 100. Derivan fundamentalmente de

plantas del género *Digitalis* (*D. purpurea* L, *D. lanata* Ehrh).⁽²⁵⁾ Útil en la insuficiencia cardíaca, aunque actualmente no como primera elección.

Glucósidos cianogénicos. Son venenosos. Se encuentran en semillas de rosáceas: almendro, ciruelo, cereza, melocotonero, manzana, pera. La linamarina está en la linaza (*Linum*) y esta y la lotaustralina, en las hojas y raíces de la yuca (*Manihot*), al hidrolizarse por la linamarasa, producen glucosa y cianhidrina, que se descompone en acetona y ácido cianhídrico libre gaseoso; tóxico al organismo. El producto vegetal (yuca) debe procesarse para su consumo e inactivar estos compuestos⁽²⁶⁾ no en forma natural.

Saponinas. Deriva de la palabra latina sapo, “jabón”. Son glucósidos (heterósidos). En solución acuosa al agitarse producen espuma.⁽²⁷⁾ Disminuyen la tensión superficial del agua y son tensioactivos naturales.

Efectos farmacológicos propuestos: disminución de la absorción de alimentos, acción irritante sobre células bronquiales, producen secreciones, por ello son expectorante y antitusivo. También son antiinflamatorio, antihemorroidal, cicatrizante, antimicrobiano, antivirales.⁽²⁸⁾

Las saponinas esteroidales son precursores de fármacos esteroídeos. Las fuentes, partes subterráneas de las *Dioscorea* (*prezeri*, *deltoides*, *composita*, entre otras), además en hojas y raíces de *Agave* sp. (sisal) y la raíz y rizoma de zarzaparrilla (*Smilax*). También están en la maca (*Lepidium meyenii*, Brasicácea).

Factores que influyen y determinan la concentración de MS en una planta medicinal

Los mercados globales y nacionales para plantas medicinales han crecido con importantes beneficios económicos.⁽²⁹⁾ Sin embargo, numerosos informes muestran que productos a base de estas plantas son de calidad variable.^(30,31) Esta variabilidad se puede atribuir a que su producción es complicada.⁽³²⁾ En los últimos

años, las Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección (BPAR),^(33,34) han sido reconocidas como herramienta válida para garantizar eficacia, seguridad y la calidad de las plantas medicinales y sus productos. No olvidar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufacturas (BPM) y de Laboratorio (BPL).⁽³⁰⁾

Resumiendo, para la calidad de un producto natural medicinal, (consistencia terapéutica lote a lote) no basta cumplir las BPM y BPL, hay que tener evidencias del cumplimiento de las BPAR.

O sea, para obtener un fitomedicamento eficaz, seguro y de calidad, ya sea en la investigación o producción, el primer elemento a tener presente, es conocer que existen factores que influyen en la concentración de MS de la materia prima durante su ciclo de obtención, cultivo, cosecha y post cosecha y repercute en la calidad del producto natural obtenido.^(35,36) Pero, no solo conocerlo, hay que controlarlos y evitar su efecto negativo. De no lograrse una concentración estable de MS responsables del efecto farmacológico y la seguridad, no es posible garantizar consistencia terapéutica lote a lote de estos productos ya sean de producción industrial, semi-industrial o tradicional.

Ejemplos, en la etapa de cultivo se debe cumplimentar los requerimientos agrotécnicos definidos para cada planta. En la cosecha, coleccionar la parte apropiada en la etapa óptima de desarrollo, en la post-cosecha, realizará acciones que traten de preservar las concentraciones metabólicas obtenidas y así lograr la actividad terapéutica para lo cual estará indicado el fitomedicamento o producto natural obtenido. A esto se debe agregar que esas MPV deben ser procesadas con técnicas/métodos que maximicen la recuperación de los fitoquímicos.

Respetando estos procedimientos y aplicando un sistema de calidad apropiado se verificará que no ha existido afectación metabólica o ha sido mínima, por tanto, se podrá asumir que el producto natural a obtener poseerá una adecuada

consistencia terapéutica.⁽³⁴⁾ Será un producto de alta calidad (farmacológica, terapéutica y farmacéutica), y podrá llegar a ser más que un complemento, una alternativa terapéutica.

A continuación, se expresan a criterio de este autor, los factores que influyen en el ciclo de obtención de la materia MPV, cultivo, cosecha y post-cosecha.

Tabla 1. Factores que influyen en el ciclo de obtención de la MPV, y que pudieran mediar en la calidad del producto de uso fitoterapéutico

Etapa	Factores
Cultivo	En esta etapa se englobarán los factores bajo el término “”: 1- Localización del cultivo 2- Tipos de suelo 3- Condiciones ambientales (estacionalidad, clima, intensidad de la luz, temperatura) 4- Calidad de semilla 5- Manejo del riego 6- Normas de cultivo (con sus indicadores agrotécnicos) 7- Manejo de plagas, malezas y enfermedades
Cosecha	1. Identificación y estado de la planta 2. Parte de la planta a cosechar 3. Estacionalidad de cosecha y momento de cosecha (conforme al ritmo circadiano de la planta) 4. Estado fenológico de la planta (etapa de desarrollo y edad), 5. Temperatura en el momento de la cosecha 6. Frecuencia de cosecha
Post cosecha	1. Beneficio de lo cosechado (procesamiento primario) 2. Secado 3. Clasificación del material secado 4. Embalaje 5. Almacenamiento 6. Transportación

Fuente: elaboración propia

No es interés de este artículo profundizar en los factores vinculados al cultivo que influyen en el rendimiento de MS, estos están definidos y controlados según establece el Ministerio de la Agricultura para Cuba.⁽³⁷⁾

No sucede igual con los vinculados a la cosecha y a la post-cosecha. En ambas etapas no están totalmente explícitos qué factores son y cuáles de ellos pudieran

influir en las concentraciones de los MS, además cómo controlarlos y estandarizarlos para tratar de minimizar su efecto negativo.

A continuación, se analizarán para cada etapa solo aquellos factores donde existen evidencias científicas que expresen posible modificación de las concentraciones metabólicas de la MPV.

Etapas de cultivo

Se deben tener definidas las condiciones ambientales y de localización geográfica para lograr un buen rendimiento. Cada planta tiene sus propias exigencias agrotécnicas. Su cumplimiento garantiza buen desarrollo y rendimiento físico, que debe estar relacionado con una adecuada concentración metabólica. Si se desconoce, deben realizarse investigaciones que expresen si el buen desarrollo y rendimiento físico está relacionado a un buen rendimiento metabólico.

Cultivo de plantas según factores ambientales. Los géneros, *Plantago psyllium*, *Cassia sp*, *Rauvolfia sp*, *Cymbopogon sp* prosperan de manera rentable en suelos de baja fertilidad de regiones cálidas. El *Jasminium sp.* y *Ocimum sp.* se pueden cultivar económicamente en suelos de fertilidad media. Sin embargo, especies como *Papaver*, *Mentha* necesitan un suelo de alta fertilidad y un riego liberal para su cultivo,⁽³⁸⁾ según investigaciones en la India.

Otro aspecto es que la localización geográfica del cultivo pudiera incidir en las concentraciones metabólicas, ejemplo, el *Cymbopogon citratus*. Se estudió⁽³⁹⁾ que independientemente del origen geográfico, este contiene un alto porcentaje (alrededor del 80 %) de citral, mezcla de los isómeros terpenoides neral y geranial. Mientras otros autores⁽⁴⁰⁾ expresan que, en el aceite esencial de origen etíope, el geraniol (40 %) es el principal compuesto, no el citral (13 %) (citral a÷citral b). Resulta de interés investigar si estas variaciones se presentan en los cultivos de Cuba.

Etapa de cosecha

Momento importante cuando se persigue obtener MPV verde o seca con fines medicinales tanto para uso tradicional como occidental.

Es conocido que los componentes activos pueden variar cuanti-cualitativamente durante el año, de no controlase influirá en la calidad farmacológica/terapéutica del producto, pues la insuficiente concentración no producirá el efecto terapéutico deseado y no tendrá consistencia terapéutica lote a lote.

Ejemplos, se han informado variaciones estacionales (acápite 3) en el contenido de prácticamente todas las clases de MS, como AE,^(41,42) lactonas sesquiterpénicas,⁽⁴³⁾ ácidos fenólicos,⁽⁴⁴⁾ flavonoides,^(45,46) cumarinas,⁽⁴⁵⁾ saponinas,⁽⁴⁷⁾ alcaloides,^(48,49) taninos,⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ iridoides,^(53,54) glucosinolatos⁽⁵⁵⁾ y glucósidos cianogénicos.⁽⁵⁶⁾

A continuación, el análisis de factores que influyen en la concentración de MS en la planta.

1. Identificación y estado de la planta.

Primer elemento para realizar la cosecha, evita mezclas no deseadas. Es válido cuando se cosecha en areal silvestre, aquí los botánicos son fundamentales. No resulta necesario con plantas cultivadas con fines de MPV, pues estos se realizan con semillas certificadas, previamente identificadas.

Ejemplos de confusión entre especie se presentan en *equinaceas*. Al menos hay tres especies que le atribuyen actividad farmacológica, *Echinacea angustifolia*, *E. purpurea* y *E. pallida*. Consecuencia de una mala identificación, la misma preparación puede tener sola una especie, dos o las tres. Por ello, la calidad terapéutica del producto farmacéutico, puede ser dudosa.

Ejemplo; de 25 productos de *equináceas* comercializados en USA a principio de este siglo, solo 14 (56 %) fueron de calidad. Algunos estaban etiquetados como de *E. purpurea* o *E. angustifolia* y no lo eran.⁽⁵⁷⁾

Otro estudio, se analizaron farmacéuticamente 59 productos, el 10 % no eran *equináceas*, y en el 53 % no hubo consistencia entre el nombre en la etiqueta y las *equináceas* reales detectadas.⁽⁵⁸⁾

Se debe evitar cosechar material infestado o rociado con pesticidas, herbicidas o fertilizantes.

2. Parte de la planta a cosechar.

La parte a coleccionar debe tener evidencias etnobotánicas, etnomédicas o investigaciones botánicas y fitoquímicas que justifiquen el contenido en ella de los metabolitos de interés para la indicación terapéutica planteada.

Ejemplo, ensayo clínico a doble ciego, con 246 individuos. Indicación: prevención de infección respiratoria. Productos: dos preparaciones de *Echinacea purpurea*, una, elaborada con 95 % de partes aéreas (hojas, tallos y flores) y 5 % de raíz. La otra, sólo raíces. Resultados: efecto con el primer preparado, no actividad con el segundo.⁽⁵⁹⁾

3. Estacionalidad y momento de cosecha según ritmo circadiano de la planta.

Estacionalidad

La estación de recolección varía entre especies. El mejor momento (la temporada, fecha u hora del día) debe determinarse en función no solo de las características físicas, sino también de los componentes activos de la biomasa.

La estacionalidad influye en las concentraciones metabólicas. Las hojas de *Digitalis obscura* tienen concentraciones bajas de cardenólidos en primavera y aumentan en verano, y disminuyen en otoño.⁽³⁵⁾ Las concentraciones de hipericina

y pseudohipericina del *Hypericum perforatum* aumentan de 100 ppm en invierno a más de 3000 ppm en verano.⁽³⁶⁾

El rendimiento fresco de *Curcuma longa* cosechada en noviembre, diciembre y enero fue similar, mientras que el seco aumentó significativamente en enero. La relación en % fresco/seco fue de: 7-10, septiembre y octubre, 10-16 noviembre, 14-22 diciembre y del 15-24 en enero. Estos resultados en Okinawa⁽⁶⁰⁾ sugieren mejor rendimiento en seco cuando los brotes se marchitan por completo, y se cosechan en enero.

Independientemente que unos estudios expresan la influencia de la estacionalidad sobre los MS, otros no muestran esa variabilidad. Para los ginkgólidos del *Ginkgo biloba*, no existe regla, se necesitan investigaciones

Sucede parecido en determinar la estacionalidad de taxoides. Aunque se aprecian cambios en la concentración en *Taxus brevifolia* y *T. baccata* durante el año; no se ha podido determinar un patrón de variación.^(61,62)

Ritmo circadiano de la planta y la temperatura en el momento de la cosecha

Las plantas crecen en ambientes complejos, el clima influye en ello. La luz relacionada con la temperatura, la estación y hora del día probablemente sea determinante.

En *Lippia alba* (salvia morada)⁽⁶³⁾ se estudió la variación circadiana de MS volátiles del extracto de hojas. Resultados: la composición del extracto varía con respecto a la hora de colecta, mayor concentración de la carvona entre 6 y 12 pm, mientras que el limoneno las tuvo en horarios de 3 y 6 am.⁽⁶⁴⁾

En el *Ocimum gratissimum* (albahaca de clavo) la concentración del eugenol en el AE son elevadas alrededor de la 12 m (98 %) y caen a un 11% alrededor de las 5 pm.⁽³⁶⁾

La *Justicia pectoralis* (Tilo), se recomienda cultivar preferiblemente al sol pues, aunque se obtiene menor cantidad de biomasa, hay mayores concentraciones de cumarinas, su metabolito principal. A la sombra, mayor cantidad de biomasa, menores concentraciones de cumarinas.^(65,66)

4. Estado fenológico (etapa de desarrollo y edad)

La edad, el desarrollo de la planta y sus órganos, influyen no sólo en la cantidad de metabolitos producidos, sino también en las proporciones relativas de los componentes de la mezcla.

Las lactonas sesquiterpénicas, derivadas de helenalina, en *Arnica montana*, consideradas como antiinflamatorias, se acumulan en plantas jóvenes y reducen la concentración prácticamente a cero después de seis semanas aproximadamente de formación de la hoja.⁽³⁶⁾ Situación similar ocurre con la *Gentiana lutea*. Sus hojas son ricas en C-glucósidos, como la manguiferina, en la fase de floración, mientras que los O-glucósidos, como la isoorientina, se acumulan principalmente antes de esta.⁽⁶⁷⁾ En el *Papaver somniferum* el contenido de morfina aumentó de menos 20 µg g⁻¹ en el día 50 después de la germinación a más de 120 µg g⁻¹ en el día 75. Mientras el contenido de codeína fue prácticamente constante.⁽³⁶⁾

En *Digitalis oscura* micropropagada el contenido de lanatósido A y digitoxina aumentan considerablemente con el desarrollo de la planta.⁽⁶⁸⁾

5. Frecuencia de cosecha.

Es otro elemento que influye en el rendimiento, generalmente medido por la relación, masa verde/hectárea o masa verde/seca. Aunque si la planta tiene objetivo farmacéutico, se debería incluir en el rendimiento, la concentración de MS. Existen ejemplos de cómo influye este elemento en la calidad (rendimiento físico) de la biomasa. Investigación con el toronjil de menta, *Mentha x piperita* L demostró,

que la cosecha, a los 165 días, presentó más eficiencia en la relación masa verde/seca (4:1), a la realizada a los 120 días⁶⁹, aunque no se determinó concentración de MS.

Otro ejemplo es la frecuencia de cosecha del *Cymbopogon citratus*, realizada en suelo ferralítico, en Artemisa, Cuba. Se demostró mayor rendimiento para cuatro cosechas al año, que tres o cinco. La biomasa por hectárea por año fue 892,8 Kg/ha-1 vs 781,7 y 758,0 Kg/ha-1 respectivamente. Sin embargo, el % de AE (0,36 vs 0,35 vs 0,34) y su calidad medida por % de citral (75,92 % vs 73,85 vs 74,15 %), no tuvo diferencias significativas. En este caso, obtener más eficiencia en la biomasa por hectáreas no significa un incremento de MS, ej. Citral.⁽⁷⁰⁾

Variables post-cosecha

1. Beneficio de lo cosechado.

Primera acción después de la cosecha. Ayuda a preservar calidad y mejorar la vida útil del producto. Facilita y da calidad al molinado, y al proceso de extracción de los complejos moleculares naturales, sea artesanal, semi-industrial o industrial, aunque no se encontró investigaciones que lo demuestren.

2. Secado.

Pérdida de agua a partir de la evaporación por diferencia de humedad entre la planta y el ambiente. Operación fundamental, crítica y antigua, en la post cosecha. Objetivo: estabilizar y conservar el material seco con sus propiedades y composición metabólica. Evitar su deterioro.⁽⁷¹⁾

Sistemas de secado: el natural y el forzado.

El natural, al aire libre, con sol o sombra, o en salas techadas, ventiladas, protegidas de agentes externos y con control de temperatura. Su duración dependerá de las condiciones ambientales. Posibilidades de control, pocas. La *Mentha spicata* con

secado a la sombra mantuvo el color verde con una pérdida mínima de aceite volátil en comparación con otros.⁽⁷²⁾

El forzado, con equipos, hornos, estufas, u otros. Se aplica una fuente de calor al material fresco. Minimiza y controla el tiempo de secado. Puede ser en secaderos estáticos o continuos. Estáticos reciben la planta a tandas. Continuos introducen planta fresca por una parte y recogen seca por la otra. Permiten procesar mayor cantidad en menor tiempo, pero a mayor costo.⁽⁷¹⁾

El rango de temperatura de secado en general es de 30 a 40°C, excepciones, el eneldo o el perejil pueden secarse a 80 y 100°C, o la belladona, conviene secarla a 20°C para no perder sus principios activos.

El secado puede modificar la concentración de MS. *Stevia rebaudiana*, sometida a tres tipos de secados, aire caliente a 100 °C y 180 °C, liofilización y a la sombra. Los tres produjeron reducción de glucósidos de esteviol de las hojas. El menos agresivo, a la sombra. Para fenoles, antioxidantes totales y flavonoides los mejores resultados se obtuvieron con secado de aire caliente a 180°C.⁽⁷³⁾

Los polifenoles de las hojas de borraja india (*Coleus aromaticus*), se preservaron mejor con secado a 60°C y 540 W que con secador de aire caliente o de microondas respectivamente.⁽⁷⁴⁾

3. Clasificación del material secado.

Son operaciones de acondicionamiento del material seco. Incrementa su valor comercial. La valoración depende del uso al que se destine, mercado de herboristería, perfumería, licorería, industria alimentaria o farmacéutica. En unos, el valor lo define las características externas, en otros la concentración metabólica.

4. Embalaje.

El envasado influye en las características física del material vegetal y en las químicas. En la actualidad se utilizan bolsas de plásticos, de polietileno (PE) de

baja densidad y de polipropileno (PP). Pueden ser perforadas (micro perforadas) o no. También se han utilizado envases (PP) no perforados llenos de aire, 2 % O₂ + 15 % CO₂ o 10 % O₂ + 30 % CO₂ para crear un sistema modificado de envasado en atmósferas.⁽⁷⁵⁾

La nanotecnología permite introducir técnicas de envasado.⁽⁷⁶⁾ Investigaciones demuestran que la albahaca experimentó menos pérdida de peso y mantuvo una mejor calidad visual con envases de revestimiento de PE perforado que con PP perforado o en caja de cartón forrada de papel con almacenamiento a 10°C durante 4 días y luego 18°C durante 2 días.⁽⁷⁷⁾

Fue mejor almacenar hojas de albahaca en polietileno de baja densidad (LDPE) no perforado con sistema MAP de 10,5 % O₂ y 4,2 % CO₂ a 11-12°C pues duplicó la vida útil desde 8 a 16 días que hacerlo en LDPE macro perforado.

5. Almacenamiento.

El almacenamiento adecuado permite extender la vida útil del producto (características fisicoquímicas adecuadas) y mantiene su disponibilidad durante el año. Elementos a tener en cuenta:

Lugar de almacenamiento

Debe ser para ese fin, cumplir con Buenas Prácticas de Almacenaje, nunca en áreas abiertas.

Factores que afectan el almacenamiento.⁽⁷²⁾

a) **Temperatura:** aumento de 10 °C por encima del óptimo, el deterioro aumenta entre dos y tres veces, por debajo del óptimo, causa trastornos fisiológicos.

b) **Humedad relativa:** Para productos perecederos, rango de humedad 90-95 %, para otros, 60-65 %. No cumplirlo provoca daños fisicoquímicos o crecimiento de microorganismos.

c) **Composición atmosférica:** Concentraciones inadecuadas de CO₂ y O₂ afecta la vida en almacén. Contenido bajo de O₂ y de CO₂ más alto que el aire normal, puede mejorarla.

d) **Luz:** Los productos vegetales son entidades biológicas vivas, continúan respirando después de la cosecha. Reducir la luz, reduce la tasa de respiración, más aún, en almacenamiento prolongado.

Métodos de almacenamiento

Hay varios tipos, locales refrigerados, almacenamiento hipobárico, en atmósfera controlada, etc, se acompañan con diferentes embalajes, en atmósfera modificada, activo, modificación de atmósfera pasiva, tecnología de membrana de silicona, envasado al vacío. A pesar del desarrollo, resulta necesario estudiar el rendimiento del material almacenado.

El secado, almacenamiento y tipo de envase en *Solanum nigrum L.* mostró concentraciones iniciales de alcaloides casi estable con secado al sol, al horno y a la sombra (0,98, 1,01 y 1,07 % p/p), el almacenamiento por seis meses, lo redujo al mínimo. Además, en ese tiempo, embalajes en bolsas plásticas de polietileno de alta densidad, y de baja densidad LDPE, mostraron menor reducción que el de yute. El porcentaje de reducción fue de 1,07 % al 0,16 %.⁽⁷⁸⁾

Dos formas de almacenar los rizomas de *Curcuma longa* y *C. zedoaria (Berg.) Roscoe*, rodajas o polvo y en diferentes envases, bolsa de polietileno negro (BPN) y de papel durante un tiempo de 15 meses fueron estudiadas. Resultados: el almacenamiento de rizomas en BPN evitó mayor % de humedad vs las de papel. Los curcuminoides de *C. longa* no mostraron ninguna disminución independientemente del material de embalaje. En rizomas *zedoaria* (bulbo y dedo) mejor las rodajas que el almacenamiento en polvo. Para ambas especies, hubo menor pérdida de AE en el almacenamiento en rodajas que en polvo.⁽⁷⁹⁾

La concentración de flavonoides y la actividad antioxidante en cuatro tipos de manzanas, no se afectó en almacenaje a largo plazo a temperatura de refrigerador como en condiciones de atmósfera controlada.⁽⁸⁰⁾

6. Transportación

No se encontró evidencia sobre su influencia en la concentración de MS, aunque una mala transportación pudiera influir en la calidad de la MPV. Se debe verificar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Transportación.

Según lo explicado, los MS representan una interfaz química entre las plantas y el medio ambiente. Este puede afectar su síntesis y modificar sus concentraciones. Están identificados múltiples factores que influye en ello (tabla 1) por lo que tener una concentración estandarizada de MS en una planta resulta complejo. En una misma planta los metabolitos pueden variar cuanti-cualitativamente, según estos factores.

Por ende, los contenidos finales de MS en las plantas pueden variar e influir en la calidad del producto natural medicinal, y en su valor terapéutico.

Diferentes estudios, por ejemplo, en la India⁸¹, han mostrado que productos comercializados a base de hierbas son de calidad variable. Esta variabilidad está influenciada por lo complicado de su producción, pues incluye la obtención de la MPV. Por ello, las BPAR han sido reconocida como una herramienta útil para garantizar la eficacia, seguridad y calidad de las plantas medicinales y sus productos de uso médico.⁽⁸¹⁾

El control de calidad y su estandarización para los productos a base de hierbas implican varios pasos, y no solo en el proceso de manufactura, sino que se tiene que incluir la calidad de las materias primas, a partir del cultivo de la planta. Realizar esos tipos de control de la calidad es la única forma de obtener productos con una composición constante y propiedades terapéuticas reproducibles.⁽⁸²⁾

En este sentido ANVISA (entidad sanitaria reguladora), en Brasil desde el 2004, lanzó la Resolución-RDC N° 48, del 16/03/2004⁽⁸³⁾ que exige la presentación de informes que acrediten, la seguridad, la eficacia y la calidad para el registro de estos preparados, y van desde el control de la calidad de estándares agrícolas hasta aquellos orientados a la reproducibilidad del efecto farmacológico y la constancia de principios activos.

En este mismo sentido se pronunció Cañiveral Folcará S cuando expresó⁽⁸⁴⁾ “Buena parte del desarrollo de nuevos medicamentos está dedicado a moléculas puras obtenidas por síntesis o mediante el aislamiento y purificación a partir de fuentes naturales. En cambio, los ingredientes activos de los medicamentos a base de plantas son preparados constituidos por mezclas complejas de moléculas, como drogas vegetales y preparados a base de drogas vegetales obtenidos, generalmente, por extracción con disolventes (extractos) o destilación (AE). Además, en algunos casos, los principios activos de las drogas vegetales no han sido identificados o sólo lo están parcialmente. Esto hace que el control de calidad sea más difícil que en el caso de los fármacos sintéticos”.

Este autor también reconoce que “otros factores, como la variabilidad inherente a los materiales biológicos o la influencia de los procesos de producción (recolección, tratamientos post-cosecha, extracción) pueden tener una repercusión importante en la calidad del producto final. Por ello, la calidad sólo se puede conseguir si se toma como un objetivo desde las primeras etapas del proceso de desarrollo del medicamento”. Las primeras etapas para estos productos incluyen el desarrollo agronómico para la planta, no tenerlo en cuenta, implica no tener evidencia que el producto farmacéutico elaborado, tendrá concentraciones metabólicas adecuadas para la acción farmacológica prevista y no tendrá consistencia terapéutica lote a lote.

Finalmente, cuando se aborde el tema de plantas medicinales, dos elementos no pueden ser olvidados, la preservación de las especies (protección del medio ambiente) y el protocolo de Nagoya.

Sobre el primero, Fuentes Fiallo V,⁽⁸⁵⁾ apuntó. “La destrucción del hábitat de especies, y la velocidad con la que ocurre, tiene que constituir un proceso de alarma para todos”.

Sobre el segundo, Protocolo de Nagoya,⁽⁸⁶⁾ acuerdo internacional sobre acceso a los recursos genéticos y la participación justa y equitativa en los beneficios derivados de su utilización, inscrito bajo la órbita del Convenio sobre la Diversidad Biológica,⁽⁸⁷⁾ no debe ignorarse.

Conclusiones

La concentración metabólica en la MPV, material de partida para la investigación o producción de un producto natural medicinal, puede ser muy variable para cada lote a obtener, lo que influye y determina en la consistencia terapéutica de ese producto, por ello, en su calidad.

En esto consiste la complejidad del proceso de obtención de ese producto terminado, pues el control de la calidad va más allá del cumplimiento de las BPM y de Laboratorio, lo exigido para un producto químico-farmacéutico. Tiene que realizarse y verificarse desde el inicio del proceso, el cumplimiento de las BPAR. Además, debe existir una verificación clínica del efecto que se propone.

Esta variabilidad de los MS activos del material de partida depende fundamentalmente de factores que inciden en los procesos de obtención de la MPV, cultivo, cosecha y post-cosecha.

El problema fundamental para resolver este desafío, variabilidad de los metabolitos, incluye, no sólo el conocer y controlar los factores modificadores, de

manera que puedan ser estandarizada su influencia, sino, además, debe ser definido para cada planta en particular, porque la bibliografía revisada expresa: Primero, hasta el conocimiento actual, no todos los factores identificados para este artículo tienen igual influencia sobre las concentraciones metabólica de cada planta y aún más, en una misma planta.

Segundo, no hay respuesta estandarizada de cada planta ante la acción del factor modificador sobre ellas. La respuesta es muy variable entre las diferentes plantas, en unas el factor modificador puede producir disminución de MS, y en otras, no afectarlo o inclusive incrementarlo.

Todo ello lleva a la conclusión, que para cada planta que se cultive con fines de la industria farmacéutica, se tiene que elaborar su propio perfil de respuesta ante factores externos, y estandarizarlo. Deben realizarse las investigaciones pertinentes para la planta que será utilizada como MPV.

Referencias bibliográficas

1. Seminario J F. Metabolitos primarios y secundarios en raíces y tubérculos andinos y su relación con el uso. Una revisión. 2011. [acceso: 01/12/2023]. Disponible en:
<http://investigacionyacademia.blogspot.com/2011/04/metabolitos-primarios-y-secundarios-en.html#>
2. Herrera RS, Verdecia DM, Ramírez JL. Chemical composition, secondary and primary metabolites of *Tithonia diversifolia* related to climate. Cuban Journal of Agricultural Science. [Internet]. 2020 [acceso: 01/12/2023];54(3);425-33. Disponible en:
<https://cjascience.com/index.php/CJAS/article/view/976/1149>

3. Ortiz DM, Posada SL, Noguera RR. Efecto de metabolitos secundarios de las plantas sobre la emisión entérica de metano en rumiantes. *Livestock Research for Rural Development*. 2014 [acceso: 01/12/2023];26(11). Disponible en: <http://www.lrrd.org/lrrd26/11/orti26211.html>.
4. Camacho MA, Ramos DA, Ávila NY, Sánchez EI, López SJ. The physico-chemical plant defenses and its effect on ruminant feeding. *Terra Latinoamericana*. 2020 [acceso: 01/12/2023];38(2) ;443-53. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-57792020000300443
5. Henning CP. Compuestos secundarios nitrogenados: alcaloides Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP). Cap II. pags 18-61. En: Henning CP, Ringuet JA, Arango MC; Yordaz RM; Viña S; Productos naturales vegetales [acceso: 01/12/2023]. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/155455>
6. Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Alcaloides de la pirrolizidina. Toxinas naturales en plantas. 2020 [acceso: 01/12/2023]. Disponible en: https://acsa.gencat.cat/web/.content/50_Actualitat/Butlletins/acsaBrief/2020/019-Alcaloides-de-la-pirrolizidina/ACSAbrief-alcaloides-pirrolizidina_es.pdf
7. Suárez K, Coy E. Diversidad de los compuestos orgánicos bioactivos de origen natural: una singularidad manifestada por la plasticidad en el metabolismo secundario. *Rev. Ciencias Básicas. Universidad Militar Nueva Granada*. 2016;12(2);252-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.18359/rfcb.2031>
8. Lustre H. Los superpoderes de las plantas: los metabolitos secundarios en su adaptación y defensa. *Revista Digital Universitaria (UNAM)*. 2022

- [acceso: 01/12/2023];22(2). Disponible en:
https://www.revista.unam.mx/2022v23n2/los_superpoderes_de_las_plantas_los_metabolitos_secundarios_en_su_adaptacion_y_defensa/
9. Almaraz N, Ávila JA, Delgado EA, Naranjo N y Herrera J. El metabolismo secundario de las plantas, un nuevo concepto. Vidsupra. 2006 [acceso: 01/12/2023];1(29):39-50. Disponible en:
<http://repositoriodigital.ipn.mx/handle/123456789/8292>
 10. Dudareva N, Pchersky E, Gershenzon J. Biochemistry of plant volatiles. Plant Physiology 2004 [acceso: 01/12/2023];135, 1893-902. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15326281/>
 11. Serrano JR, Campos N, Alonso AJ, Pérez C, Pérez J, Pérez S. Terpenes from Natural Products with Potential Anti-Inflammatory Activity. Cap 4, 2018. En: Terpenes and Terpenoids. Editor Shagufta Perveen. DOI:
<https://doi.org/10.5772/intechopen.71175>
 12. Velu G, Palanichamy V, Rajan, A. Phytochemical and pharmacological importance of plant secondary metabolites in modern medicine Cap 8:15-156. En: Mohana Roopan S, G. Madhumitha G. Bioorganic Phase in Natural Food: An Overview. 2018. Edit. Springer, DOI:
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-74210-6>
 13. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. Nutr Hosp. 2011 [acceso: 01/12/2023];27(1):76-89. Disponible en:
https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n1/09_revision_08.pdf
 14. Fingermann H. Concepto de alcaloide. Deconceptos.com. 2021 [acceso: 01/12/2023]. Disponible en: <https://deconceptos.com/ciencias-naturales/alcaloide>

15. Pereira AG, Cassani L, García Oliveira P, Otero P, Mansoor SS, Echave J, et al. Plant alkaloids: Production, extraction, and potential therapeutic properties. ResearchGate. 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18587-8_6
16. Kurek J. Introductory Chapter. En: Kurer J, editor. Alkaloids—Their Importance in Nature and for Human Life. IntechOpen: Rijeka, Croatia, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.85400>
17. Olofinisan K, Abrahamse H, George B P. Therapeutic Role of Alkaloids and Alkaloid Derivatives in Cancer Management. Molecules 2023;28; 5578. <https://doi.org/10.3390/molecules28145578>
18. AmirReza H, Faezeh G, Arrigo F G, Mohammad M, Omid R, Seyed MGH, Amirhossein S. Berberine: ¿A potential adjunct for the treatment of gastrointestinal cancers? Review. J Cell Biochem. 2018;119(12):9655-663. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.27392>
19. Benedí J, Gómez MA. Fármacos antineoplásicos. Revisión. Farmacia Profesional. 2006 [acceso: 01/12/2023]:20(3). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13086156>
20. Pereira AG, Cassani L, García P, Otero P, Mansoor SS, Echave J, et al. Plant alkaloids: Production, extraction, and potential therapeutic properties. ResearchGate. 2023, DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-18587-8_6
21. Garg S, Roy A. In silico analysis of selected alkaloids against main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. Chem Biol Interact. 2020 [acceso: 01/12/2023];332:109309. DOI: [10.1016/j.cbi.2020.109309](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109309).
22. Kloc M, Ghobrial RM, Kubiak JZ. How nicotine can inhibit cytokine storm in the lungs and prevent or lessen the severity of COVID-19 infection?

- Immunol Lett 2020:224:28-9. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.002>
23. Borquaye LS, Gasu EN, Ampomah GB, Kyei LK, Amarh MA, Mensah CN, et al. Alkaloids from *Cryptolepis sanguinolenta* as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Viral Proteins: An in Silico Study. *Biomed Res Int*. 2020. DOI:
<https://doi.org/10.1155/2020/5324560>
24. Piñero J, Sifaoui I, López A. Bloque II: Desde el extracto crudo al compuesto puro. 2021. Disponible en:
https://campusvirtual.ull.es/ocw/pluginfile.php/18761/mod_resource/content/2/OCW%20INES%20SIFAUI%20Final.pdf
25. Izquierdo Y, Pérez N, Jiménez E. Metabolismo de cardenólidos y transformación genética de *Digitalis*. Potencialidades y retos. *Biotecnología Vegetal*. 2010; [acceso: 01/12/2023];10(3): 131 - 41, Disponible en:
<https://revista.ibp.co.cu/index.php/BV/article/view/280/html>
26. Rivadeneyra E, Rodríguez JF, Salas DR. ¿Neuropatía atáxica tropical y Konzo asociadas al consumo excesivo de yuca? *Arch Neurocién (Mex)*. 2012 [acceso: 01/12/2023];17(1): 45-48. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane121f.pdf>
27. Troisia J, Di Fiorea R, Pulventob C, D'andriab R, Vega Ac, Miranda M, Martínez EA, et al. Saponinas. Capítulo 3.3. En: Bazile D. et al. Editores, "Estado del arte de la quinua en el mundo en 2013": FAO (Santiago de Chile) y CIRAD, (Montpellier, Francia): 2014. DOI:
<https://doi.org/10.13140/2.1.1568.5129>
28. López C, González CY, Méndez MD y Palma FJ. Las Saponinas y su uso farmacéutico. *Rev. Centro de Graduados e Investigación. Instituto*

- Tecnológico de Mérida. 2022 [acceso: 01/12/2023];37(96):120-26.
Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/371340700_Las_saponinas_y_su_uso_farmaceutico
29. Gomes A. Market Analysis. "6th World congress on Medicinal Plants and Marine Drugs. Electronic J Biol. 2020 [acceso: 01/12/2023];16(1):1.
Disponible en: <https://ejbio.imedpub.com/market-analysis-2020-6th-world-congress-on-medicinal-plants-andmarine-drugs.pdf>
30. Dzobo K. The Role of Natural Products as Sources of Therapeutic Agents for Innovative Drug Discovery. Comprehensive Pharmacology. 2021 [acceso: 01/12/2023]; 408–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820472-6.00041-4>
31. Salmerón E, Garrido JA. Tendencias mundiales de la investigación sobre plantas medicinales. Res. Public Health 2020, 17(10):3376;
<https://doi.org/10.3390/ijerph17103376>
32. Govindaraghavan S, Sucher NJ. Quality assessment of medicinal herbs and their extracts: Criteria and prerequisites for consistent safety and efficacy of herbal medicines. Epilepsia Behav. 2015;52(Pt B):363-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.004>
33. Abello L, Figueroa R, Hernández A I, Remírez D, González S, Martínez L, et al. Buenas Prácticas Agrícolas y de Recolección para plantas medicinales en Cuba. La Habana. Ed Agrocológica, 2021
34. Hernández Rodríguez AI. Guía metodológica para la investigación del desarrollo de un fitomedicamento. [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/guia-metodologica-para-la-investigacion-del-desarrollo-de-un-fitomedicamento/>

35. Pandey AK, Savita. Harvesting and post-harvest processing of medicinal plants: Problems and prospects. The Pharma Innovation Journal 2017; [acceso: 02/12/2023]; 6 (12): 229-35. Disponible en; <https://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue12/PartD/6-11-73-833.pdf>
36. Gobbo L, Lopes N. Plantas medicinales: factores de influencia en el contenido de metabolitos secundarios. Chem. Nuevo. 2007 [acceso: 02/12/2023];30(2). Disponible en; <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000200026>
37. Ministerio de la Agricultura de Cuba. Indicadores Agrotécnicos de las principales Plantas Medicinales. 2019 (Documento inédito)
38. Chatterjee SK. Cultivation of medicinal and aromatic plants in India- a commercial approach. Acta Hortic. 2002 [acceso: 02/12/2023]; 576: 191-202. DOI: <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2002.576.28>
39. Ekpenyong CE, Akpan EE, Daniel NE. Phytochemical Constituents, Therapeutic Applications and Toxicological Profile of *Cymbopogon citratus* Stapf (DC) Leaf Extract. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. 2014 [acceso: 02/12/2023];3(1):133-141. Disponible en: https://www.phytojournal.com/vol3Issue1/Issue_may_2014/32.1.pdf
40. Yohannes PG. Constituents of the essential oil of Ethiopian *Cymbopogon citratus* Stapf. J Nat Prod 1983 [acceso: 02/12/2023];46(3):424-26. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/231715487_Constituents_of_the_Essential_Oil_of_Ethiopian_Cymbopogon_citratus_Stapf
41. Dwivedy S, Rayaguru K, Sahoo GR. Effect of drying methods on quality characteristics of medicinal Indian borage (*Coleus aromaticus*) leaves. J

- Food Process Technol. 2012 [acceso: 02/12/2023];3(11):1-6. Disponible en: <https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/effect-of-drying-methods-on-quality-characteristics-of-medicinal-indian-borage-coleus-aromaticus-leaves-2157-7110.1000188.pdf>
42. Eslami M, Bayat M, Nejad ASM, Sabokbar A, Anvar AA. Effect of polymer/nano silver composite packaging on the long-term microbiological status of Iranian saffron (*Crocus sativus* L.). Saudi Journal of Biological Sciences. 2016 [acceso: 02/12/2023];23:341-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4818331/>
43. Fuentes RM, González VM, Laredo RFG, Eima V, Centeno MRG, Femenia A. Effect of different drying procedures on the bioactive polysaccharide acemannan from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller). Carbohydrate Polymers. 2017 [acceso: 02/12/2023]; 168:327-36. Disponible en: https://www.academia.edu/36222551/Effect_of_different_drying_procedures_on_physicochemical_properties_and_flow_behavior_of_Aloe_vera_Aloe_barbadensis_Miller_gel?uc-g-sw=36222572
44. Hesam Shahrajabian M, Wenli Sun, Qi Cheng. Chemical components and pharmacological benefits of Basil (*Ocimum Basilicum*): a review, International Journal of Food Properties. 2020 [acceso: 02/12/2023];23(1), 1961-1970. DOI: <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1828456>
45. Idu M, Ehrabor JO, Idele SO. Microbial load of some medicinal plants sold in local markets of Benin City, Nigeria. Int. J Med. Arom. Plants. 2011 [acceso: 02/12/2023];1(3):272-77. Disponible en: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/pdf/10.5555/20123300093>

46. Imam MN, Pariari A. Keeping quality of betel leaves (*Piper betle* L.) as influenced by different methods and seasons. *Journal of Spices and Aromatic Crops*. 2012 [acceso: 02/12/2023]; 21(2):106-12. Disponible en: <https://updatepublishing.com/journal/index.php/josac/article/view/5134/4635>
47. Kumar R, Sharma S, Sharma S, Kumar N. Drying methods and distillation time affects essential oil content and chemical compositions of *Acorus calamus* L. in the western Himalayas. *JARMAP*. 2016 [acceso: 02/12/2023]; 3:136- 141. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214786116300286>
48. Ambrose DC, Naik R. Mechanical Drying of Senna leaves (*Cassia angustifolia*). *Curr. Agri. Res*. 2013 [acceso: 02/12/2023]; 1(1):65-8. Disponible en: <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=1.+Ambrose+DCP%2C+Naik+R.+Mechanical+Drying+of+Senna+leaves+%28Cassia+angustifolia%29.+Curr.+Agri.+Res.+2013%3B+1%281%29%3A65-68.>
49. Mahdian F, Pirbalouti AG. Qualitative and quantitative changes in the essential oil of sage (*Salvia hydrangea* DC ex Benth) as affected by different drying methods. *Journal of Herbal Drugs*. 2017 [acceso: 02/12/2023]; 7(4):269-274. Disponible en: https://journals.iau.ir/article_653840.html
50. Naz A, Umesha K, Smitha GR, Gowda CM. Standardization of postharvest practices in makoi (*Solanum nigrum* L.). *Journal of Medicinal and Aromatic Plants Sciences*. 2011 [acceso: 02/12/2023]; 33(4):435-38. Disponible en:

https://www.academia.edu/11032321/Standardization_of_post_harvest_practices_in_makoi_Solanum_nigrum_L

51. Naz A, Umesha K, Smitha GR, Sreeramu BS, Gowda APM. Influence of harvesting stages and drying methods on growth, yield and quality of black night shade (*Solanum nigrum* L.). *Medicinal Plants*. 2017 [acceso: 02/12/2023]; 9(3):167-71. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/320183404_Influence_of_harvesting_stages_and_drying_methods_on_growth_yield_and_quality_of_black_night_shade_Solanum_nigrum_L
52. Padmapriya S, Rajamani K. Standardization of post-harvest technology for *Gymnema sylvestre* and *Plectranthus forskohlii* (Wild) Briq (Syn: *Coleus forskohlii*). *Journal of Medicinal and Aromatic Plants Sciences*. 2016 [acceso: 05/12/2023];4(4):11-17. Disponible en:
<https://www.plantsjournal.com/archives/2016/vol4issue4/PartA/4-3-13-689.pdf>
53. Imam MN, Pariari A. Keeping quality of betel leaves (*Piper betle* L.) as influenced by different methods and seasons. *Journal of Spices and Aromatic Crops*. 2012 [acceso: 05/12/2023];21(2):106-12. Disponible en:
<https://updatepublishing.com/journal/index.php/josac/article/view/5134/4635>
54. Periche A, Castelló ML, Heredia A, Escriche I. Influence of drying method on steviol glycosides and antioxidants in *Stevia rebaudiana* leaves. *Food Chemistry*. 2015 [acceso: 05/12/2023]; 172:1-6. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030881461401396X?via%3Dihub>

55. Pluha Z, Szabo D, Sarosi S. Effects of different factors influencing the essential oil properties of *Thymus vulgaris* L. Plant Science Today. 2016 [acceso: 05/12/2023]; 3(3):312-26. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/308303942_Effects_of_different_factors_influencing_the_essential_oil_properties_of_Thymus_vulgaris_L
56. Prakasa EVS, Ganesh R, Puttanna K, Ramesh S. Significance of harvest intervals on oil content and citral accumulation in lemongrass (*Cymbopogon flexuosus* var. Krishna). Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences. 2005 [acceso: 07/12/2023]; 27:1-3. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/236845014_Significance_of_harvest_intervals_on_oil_content_and_citral_accumulation_in_variety_Krishna_of_lemongrass_Cymbopogon_flexuosus
57. Consumer Lab. Many echinacea supplements don't meet quality standards according to ConsumerLab.com – Test results of cold-reducing herbal supplements released. 2004 [acceso: 07/12/2023]. Disponible en:
<https://www.consumerlab.com/news/echinacea-tests-supplements/03-18-2004/>
58. Gilroy CM, Steiner JF, Byers T, Shapiro H, Georgian, W. Echinacea and truth in labelling. Arch. Intern. Med. 2003 [acceso: 07/12/2023];163: 699–704. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/215276>
59. EBSCO Complementary and Alternative Medicine (CAM) Review Board. Echinacea. 2014 [acceso: 07/12/2023]. Diponible en:
<https://www.wnyurology.com/content.aspx?chunkid=21677>

60. Mohammad Amzad Hossain. Effects of Harvest Time on Shoot Biomass and Yield of Turmeric (*Curcuma longa* L.) in Okinawa, Japan. *Plant Prod. Sci.* 2010 [acceso: 07/12/2023];13(1):97–103. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1626/pps.13.97>
61. Vance NC, Kelsey RG, Sabin TE. Seasonal and tissue variation in taxane concentrations of *Taxus brevifolia*. *Phytochemistry.* 1994 [acceso: 07/12/2023];36(5):1241-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)89644-2](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)89644-2).
62. Same SM Soliman, Manish N. Raizada. Sites of biosynthesis and storage of Taxol in *Taxus media* (Rehder) plants: Mechanism of accumulation. *Phytochemistry*, 2020 [acceso: 07/12/2023];175: 112369. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0031942220300224>
63. Schroeder M, Burgos AM. Bioconcentraciones foliares de elementos minerales en *Lippia alba* (salvia morada). *Rev Cubana Plant Med.* 2013 [acceso: 07/12/2023];18(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962013000400007
64. Duarte S, Cárdenas CY, Martínez J, Stashenko EE. Estudio de la variación circadiana de los metabolitos secundarios volátiles obtenidos por destilación – extracción con solvente simultánea, de hojas de *Lippia alba* (Fam. Verbenaceae). *Scientia et Technica*, 2007 [acceso: 07/12/2023]; Año XIII (33). ISSN 0122-1701 Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/849/84903320.pdf>
65. Acosta LL. Comunicación personal 2019.

66. Ocampo RA, Valverde R. Manual de cultivo y conservación de plantas medicinales. San José Enda Caribe, Tramil. 2000. [acceso: 07/12/2023]
Disponible en:
<http://www.manioc.org/gsd/collect/recherch/import/tramil/manualdecu1.pdf>
67. Menkovic N, Savikin K, Savin K. Chemical composition and seasonal variations in the amount of secondary compounds in *Gentiana lutea* leaves and flowers. *Planta Med* 2000 Mar;66(2):178-80. DOI:
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1243126>
68. Roca L, Boluda R, Gavidia I, Pérez P. Seasonal cardenolide production and Dop5Br gene expression in natural populations of *Digitalis obscura*. *Phytochemistry*. 2004 65(13):1869-78
DOI:[10.1016/j.phytochem.2004.05.004](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.05.004).
69. Acosta L, Fuentes VR, Rodríguez C, Borrego M. Investigaciones agrícolas en especies de uso frecuente en la medicina tradicional III. Toronjil de menta. *Mentha x piperita* L. *Rev Cubana Plant Med*. 2002 [acceso: 07/12/2023];7(2). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962002000200001
70. Soto R, Vega G, Tamajón AL. Frecuencia de las cosechas en *Cymbopogon citratus* Stapf en las condiciones edafoclimáticas de La Habana. *Rev Cubana Plant Med*. 2003 [acceso: 07/12/2023]; 8(2). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962003000200009.
71. El procesado de las plantas aromáticas y medicinales Dossier Tecnico 13_cast.indd. 2010 [acceso: 07/12/2023];13-16 Disponible en:

https://www.mapa.gob.es/ministerio/pags/Biblioteca/Revistas/pdf_DT%20FDT_2006_13_13_16.pdf

72. S. Tripathy Amrutanand S, Annegowda HV, Kuntal Das. Influence of Pre and Post-Harvest Factors on Yield and Quality of Medicinal and Aromatic Plants. 2021 [acceso: 07/12/2023];116-43. DOI:[10.21276/ap.2021.10.1.5](https://doi.org/10.21276/ap.2021.10.1.5)
73. Periche A, Castello ML, Heredia A, Escriche I. Influence of drying method on steviol glycosides and antioxidants in Stevia rebaudiana leaves Food Chemistry. 2015 [acceso: 07/12/2023];172:1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25442516/>
74. Dwivedy S, Rayaguru K, Sahoo GR. Effect of Drying Methods on Quality Characteristics of Medicinal Indian Borage (*Coleus aromaticus*) Leaves. J Food Process Technol, 2012 [acceso: 07/12/2023]; 3:188. DOI: <https://doi.org/10.4172/2157-7110.1000188>
75. Patiño LS, Castellanos DA, Herrera AO. Influence of 1-MCP and modified atmosphere packaging in the quality and preservation of fresh basil. Postharvest Biol. Technol. 2018; 136:57–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.postharvbio.2017.10.010>
76. Eslami, M. et al. Effect of polymer/nanosilver composite packaging on long-term microbiological status of Iranian saffron (*Crocus sativus* L.). Saudi Journal of Biological Sciences. 2016;23(3):341-47. Disponible en: <http://dx.DOI.org/10.1016/j.sjbs.2015.07.004>
77. Brindisi LJ, Simon JE. Preharvest and postharvest techniques that optimize the shelf life of fresh basil (*Ocimum basilicum* L.): a review. Front. Plant Sci. 2023;14:1237577. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1237577>

78. Naz A, Umesha K, Smitha GR, Gowda MC. Standardization of post harvest practices in makoi (*Solanum nigrum* L.) Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences. 2011 [acceso: 07/12/2023];33(4):435-38 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/263315834_Standardization_of_post_harvest_practices_in_makoi_Solanum_nigrum_L
79. Subhadhirasakul S, Wongvarodom S, Ovatlarnporn, C. The content of active constituents of stored sliced and powdered preparations of turmeric rhizomes and zedoary (bulb and finger) rhizomes Songklanakarín J. Sci. Technol, 2007 [acceso: 07/12/2023];29(6):1527-36. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/26493538_The_content_of_active_constituents_of_stored_sliced_and_powdered_preparations_of_turmeric_rhizomes_and_zedoary_bulb_and_finger_rhizomes
80. Van der Sluis AA, Dekker M, de Jager A, Jongen WM. Activity and concentration of polyphenolic antioxidants in apple: effect of cultivar, harvest year, and storage conditions. J Agric Food Chem 2001; 49: 3606-13. PMID: 11513636 DOI: <https://doi.org/10.1021/jf001493u>
81. Pandey AK, Savita. Harvesting and post-harvest processing of medicinal plants: Problems and prospects. TPI. 2017 [acceso: 07/12/2023];6(12); 229-35. Disponible en: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2017/vol6issue12/PartD/6-11-73-833.pdf>
82. Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). Braz J Med Biol Res, February 2000 acceso: 07/12/2023];33(2):179-89. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/bjmbr/a/cdFtQgSkR4tybYxnsLWZ7Nr/?lang=en>

83. Agência Nacional De Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução-RDC N° 48, de 16 de março de 2004. Revista Fitos. 2005;1(2) 74-79. DOI <https://doi.org/10.32712/2446-4775.2005.28>
84. Cañigüeral S. Medicamentos a base de plantas: el reto de la calidad y la Farmacopea como herramienta para alcanzarla. Revista de Fitoterapia 2013 [acceso: 07/12/2023];13(2):101-22. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-132783>
85. Fuentes V. Biodiversidad de las especies medicinales [editorial]. Rev Cubana Plant Med. 2004 [acceso: 08/12/2023];9(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962004000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
86. Convenio sobre la Diversidad Biológica Naciones Unidas. Protocolo de Nagoya. Sobre acceso a los recursos genéticos y participación justa y equitativa en los beneficios que se deriven de su utilización. Al convenio sobre la diversidad biológica. 2011. [acceso: 08/12/2023]. Disponible en: <https://observatoriop10.cepal.org/es/media/148>
87. Naciones Unidas. Convenio sobre la diversidad biológica. 1992. [acceso: 08/12/2023]. Disponible en: <https://observatoriop10.cepal.org/es/media/418>

Conflicto de intereses

Esta revisión bibliografía no presenta conflictos de intereses de ningún tipo.