



Las Quinas



Elena Torres Degayón

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Las Quinas

Autora: Elena Torres Degayón

Lugar y Fecha de presentación: Sevilla, Julio de 2017

Departamento: Biología vegetal y Ecología

Tutor: Pablo García Murillo

Tipología del proyecto: Revisión bibliográfica

RESUMEN

Las quinas son plantas incluidas en el género *Cinchona*, que pertenece a la familia *Rubiaceae*, una familia muy amplia, cuya clasificación ha ido variando a lo largo de los años por los diversos botánicos que lo han estudiado. Linneo fue el primero en describir este género cuyo tamaño y límites han ido cambiando considerablemente hasta su actual organización. Actualmente, a este género pertenecen 23 especies en total, aunque solo a unas pocas, las de utilidad para el ser humano, se las puede denominar quinas.

El uso de la corteza de quina como remedio contra las fiebres intermitentes (la malaria) era conocido por los indígenas del Amazonas desde hace siglos y, más adelante, tras el descubrimiento de América, se abrió paso en la cultura occidental. Este descubrimiento viene acompañado de numerosas historias y leyendas que cuentan cómo se dio a conocer esta droga en Europa, aunque la veracidad de estas es confusa. Lo que sí es cierto es que supuso un gran avance ya que muchas personas morían por esta enfermedad, sobre todo de las zonas tropicales de África y Asia. Además, su explotación ayudó al desarrollo económico de los países de Sudamérica donde crecían estas especies, favoreciendo su comercio.

Años más tarde se aislaron de la corteza de las quinas los alcaloides responsables de sus propiedades antimaláricas, y se crearon medicamentos con quinina para facilitar y mejorar los tratamientos. Gracias a esto, más adelante se consiguió sintetizar la cloroquina que sustituyó a la quinina como fármaco de elección para el tratamiento de esta enfermedad. Ello supuso el declive de los cultivos de quina.

PALABRAS CLAVE

Quina, *Cinchona*, Malaria, Quinina, corteza, cascarilla.

ÍNDICE

Introducción	2
Objetivos	4
Material y Métodos	4
Resultados y Discusión	5
1. Las quinas	5
1.1. Aspectos botánicos del género <i>Cinchona</i>	5
1.1.1. Descripción botánica	5
1.1.2. Sistemática y taxonomía	7
1.1.3. Especies pertenecientes al género	9
1.1.3.1. Especies de interés humano	10
2. Historia de la Quina	15
2.1. Época precolombina	15
2.2. Siglos XVI al XVIII	16
2.3. Siglo XIX	21
2.4. Siglo XX	24
3. Explotación de las Quinas	25
3.1. Comercio	25
3.2. Cultivo	26
4. Mecanismo de acción de los principios activos de la corteza de quina	28
Conclusiones	30
Bibliografía	31

INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad infecciosa y constituye un grave problema de salud pública en el contexto mundial. A lo largo de la historia muchas personas han fallecido debido a esta enfermedad. Por ello, desde tiempos remotos ha habido una búsqueda incesante de un remedio o cura para esta. El primer remedio eficaz conocido fue la corteza de unas plantas procedentes de América del Sur, las quinas, unos arbustos relacionados con los cafetos. El valor de esta droga fue enorme durante un tiempo y su descubrimiento y distribución están envueltos en extraordinarias historias.

La corteza de estas plantas contiene un alcaloide llamado quinina que ha sido el compuesto más importante y eficaz para tratar la malaria durante más de tres siglos (Amurrio, 2001). Se utilizaba en infusiones y baños de estas cortezas. Sin embargo, en los años 40 surgió un gran avance científico: se creó un fármaco antimalárico sintético más seguro a partir de la quinina, la cloroquina (Finkel, 2007). A partir de ese momento, la corteza quina deja de ser el remedio principal para tratar la malaria.

La malaria

El nombre de esta enfermedad proviene del italiano *mal'aria* que significa “mal aire”, debido a que en Roma se creía que los vapores de los pantanos producían la enfermedad (Finkel, 2007).

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa que afecta los glóbulos rojos de la sangre. Su agentes infecciosos son cuatro especies del género *Plasmodium*: *P. falciparum* (Figura 1), *P. vivax*, *P. malariae*, y *P. ovale*. La transmisión se realiza por la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles* (Figura 2), que transporta al protozoo a través de su saliva. Suele presentar un cuadro clínico muy diverso, con una o varias de las siguientes manifestaciones: fiebre, escalofríos, sudoración abundante, anorexia, náuseas, cefalea, mialgias y artralgias, tos y diarrea (Ibáñez, 2007).

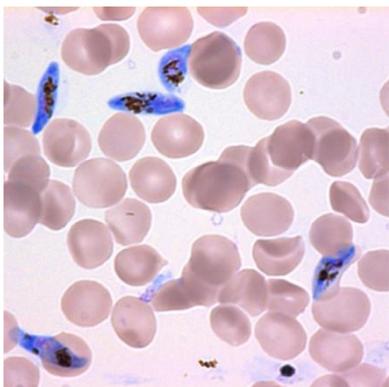


Figura 1. *Plasmodium falciparum* en azul (Llinás, 2017)



Figura 2. Mosquito *Anopheles* (Paludismo.org, 2017)

Desde la aparición del hombre, la malaria ha viajado con él por toda la geografía. Recientemente, las migraciones tanto nacionales como internacionales son fenómenos muy vinculados con esta enfermedad. La introducción de *P.falciparum* en el continente americano se debió de producir durante el siglo XVI con los viajes europeos y el tráfico de esclavos. Por otra parte, *P. vivax* y *P. malarie* se originaron en el sureste asiático y se extendieron al continente americano por el Pacífico con las migraciones marítimas (Ibáñez, 2007). Según la Organización Mundial de la Salud, en 2015 se registraron casi 440.000 casos de muerte por malaria, siendo el 90% en el continente africano (Fernández, 2016).

Durante los años 50, surgieron campañas para la erradicación de esta enfermedad utilizando como tratamiento la cloroquina y un potente insecticida (DTT) para actuar sobre el vector, el mosquito. Uno de los problemas que surgieron fue la dificultad o imposibilidad de llevar a cabo estas acciones en los países más pobres en los que la malaria es endémica. Aun así, estas campañas trajeron grandes beneficios: se instalaron clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la malaria en estos países, lo que supuso el acceso a servicios sanitarios de cualquier tipo (Carter y Mendis, 2002).

La década de los 70 marcó el principio de un período de trauma en la historia de la lucha contra la malaria. El objetivo de erradicar la malaria se había abandonado debido a las dificultades que habían surgido: el desarrollo de resistencia del parásito a la cloroquina y del mosquito al DDT. Actualmente, los focos de esta enfermedad están en los países más empobrecidos, sobre todo la zona África subsahariana (Carter y Mendis, 2002). Sin embargo, en el informe de la OMS de 2016, se muestra una serie de tendencias positivas, en particular, en esta zona de África. Esto demuestra que, en muchos países, el acceso a las intervenciones preventivas se está expandiendo entre las poblaciones más necesitadas (OMS, 2016).

Debido a la trascendencia de esta enfermedad, es importante estudiar el género *Cinchona* y, en especial, de las quinas desde su descubrimiento hasta la actualidad.

OBJETIVOS

El objetivo global de este estudio es hacer una revisión sobre las quinas. Este se puede desglosar en los siguientes objetivos específicos:

- a) Describir los aspectos botánicos de las especies de Quinas y la evolución sistemática y taxonómica del género *Cinchona*, e identificar las especies que actualmente pertenecen a este taxón y aquellas que son de interés humano.
- b) Realizar un estudio sobre la historia de la Quina, desde su descubrimiento hasta la actualidad.
- c) Describir la explotación de las plantas del género *Cinchona*, analizando su cultivo y comercio.
- d) Identificar los principios activos de la corteza de Quina y describir su mecanismo de acción.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica. Para la localización de los documentos se utilizaron varias fuentes. En primer lugar se utilizaron las siguientes bases de datos: Scopus, Google Scholar, Dialnet, y otras bases de datos más específicas, como: Researchgate, The Plant List y WCSP. Para ello hemos utilizado como palabras clave: *Cinchona*, Quina y Malaria, consiguiendo más de 70 artículos científicos.

El buscador de Google se ha utilizado para consultar páginas web en las que se examinó la información más general. Las bases de datos específicas sirvieron fundamentalmente para las cuestiones sistemáticas y nomenclaturales.

Además de los recursos electrónicos, se consultaron diversos libros a partir del catálogo FAMA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Las quinas

Con el término Quina se designa un grupo de plantas del género *Cinchona* cuya corteza es usada en medicina por sus propiedades febrífugas. La quina, también llamada cascarilla, es la planta nacional de Ecuador y simboliza el origen histórico del “Árbol de la Vida”, planta que ha sanado a millones de personas del paludismo, al igual que representa al trópico ecuatoriano y a uno de los árboles más característicos de Ecuador (Acosta-Solis, 1989).

1.1. Aspectos botánicos del género *Cinchona*

1.1.1. Descripción botánica

De acuerdo con Santa Cruz (2011), Serrano (2013) y Teran (2006), las quinas son árboles o arbustos de hasta 25 metros de altura ramificados generalmente desde el tercio superior o desde la mitad. Sus raíces principales están muy desarrolladas y pueden sobresalir de la superficie del suelo (estas raíces pueden ser “zancos”). La forma del tronco es variable, puede ser recto o tortuoso, de diámetro variable según la edad la especie y la localidad (Figura 3 y 4). La corteza es generalmente gruesa; todas las cortezas presentan una superficie interior lisa, blanca y sabor amargo. Las hojas tienen un peciolo de 2-2,5 cm y son simples, opuestas, coriáceas, glabras por ambas caras, obovadas, de base aguda y ápice atenuado. El borde es entero, de 10-15 cm de largo y 5-7 cm de ancho y presentan estípulas foliosas, grandes, libres y caducas (Figura 7). Sus flores se agrupan en panículas terminales. Son tetracíclicas, pentámeras, con cáliz y corola diferentes (Figura 5). El cáliz está formado por cinco sépalos totalmente connados. La corola es gamopétala, con pétalos de color blanco, rosa o rojo y tiene 5 lóbulos valvados. Los pétalos también están connados y forman un tubo con forma de campana de aproximadamente 1 cm de longitud. El androceo está formado por un solo verticilo estaminal alternipétalo e inserto sobre la corola. El ovario es ínfero y bicarpelar, plurilocular con placentación axilar. Los frutos son de tipo cápsula, de forma ovoide-oblonga con dehiscencia septicida y de 2,5 cm de largo (Figura 6).

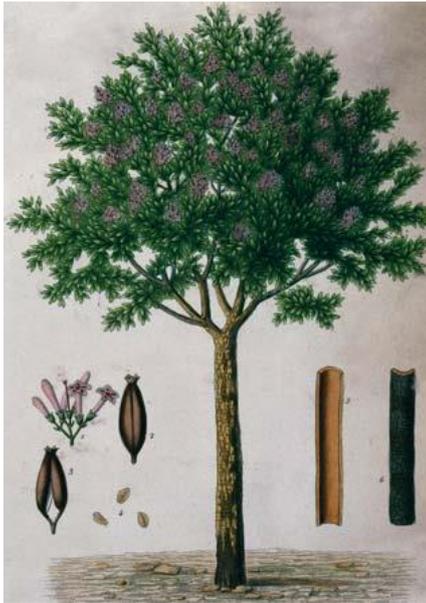


Figura 3. Árbol del género *Cinchona* (Kemme, 2017)



Figura 4. *Cinchona pubescens* (Neitzel, 2011)



Figura 5. Flor de la quina (Puyu Sacha, 2017)



Figura 6. Fruto de la quina (Bailetti, 2017)



Figura 7. Hojas de la quina (Tus plantas medicinales, 2017)

Más adelante, en 1830, A. P. de Candolle, en su obra *Prodromus Systematis Naturalis Regni Vegetabilis* (Prodromus), reconoció 16 especies. En este sentido también hay que destacar la *Histoire naturelle des quinquinas*, de H. A. Weddell (1849), que separó 15 especies, y la monografía de C. E. O. Kuntze (1878), que separó 7 especies.

Más adelante, destacan los estudios de sistemática de K. M. Schumann (1891), incluidos en la obra *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, este autor dividió la familia Rubiaceae en dos subfamilias: *Cinchonoideae* y *Coffeoidae*, incluyendo a *Cinchona* en la primera de las dos subfamilias (Bremer et al., 1995). Esta división se basó únicamente en un carácter, el número de óvulos por lóculo (Bremer et al., 1995). A lo largo del siglo XX, otros autores: Bremekamp (1966), Verdcourt (1958), modificaron el número de subfamilias combinando otros caracteres.

Años más tarde, destaca el tratamiento de E. Robbrecht (1988) en su obra: *Tropical woody Rubiaceae*, que dividió a la familia *Rubiaceae* en 4 subfamilias: *Cinchonoideae*, *Ixoroideae*, *Rubioideae*, y *Antirheoideae* (Bremer et al., 1995).

También, en la década de los 90, Andersson utilizó como carácter principal para el género por los márgenes vellosos de los lóbulos de la corola. Además, junto con otros botánicos, reorganizó la tribu *Cinchoneae* y la fue reduciendo hasta llegar a 8 géneros: *Cinchona* L., *Joosia* H. Karst., *Ladenbergia* Klotzsch, *Maguireocharis* Steyerem., *Pimentelia* Wedd., *Remijia* DC., *Cinchonopsis* (L.) Andersson. y *Stilpnophyllum* Hook. f. (Andersson y Antonelli, 2005).

En los últimos años se han estado utilizando distintos marcadores (fragmentos de ADN) en los estudios filogenéticos, los cuales proporcionan una información más precisa. En la familia *Rubiaceae* los marcadores más usados son: los genes *rbcl*, el intrón *rps16*, la región *trnL-trnF* y la región *atpB-rbcL*. Una gran ventaja de estos es que hay una amplia variedad de secuencias de la mayoría de ellos en el "GenBank" (Robbrecht y Manen, 2006).

Estudios cladísticos basados en información sobre el sitio de restricción del ADN y las variaciones en las secuencias del ADN muestran tres clados estrechamente relacionados en la familia *Rubiaceae* que pueden denominarse *Cinchonoideae* s.s., *Ixoroideae* s.l., y *Rubioideae*. (Andersson y Antonelli, 2005).

Debido a que los criterios basados en la secuencia de ADN se han impuesto en sistemática a los caracteres morfológicos, se han eliminado de *Cinchoneae* algunos géneros del tratamiento de Andersson (1995). Se reconocen por tanto dentro de esta tribu a los géneros: *Cinchona*, *Cinchonopsis*, *Joosia*, *Ladenbergia*, *Remijia* y *Stilpnophyllum* (Andersson y Antonelli, 2005).

Además de los problemas taxonómicos inherentes al propio grupo de *Rubiaceae*, básicamente, los problemas taxonómicos que presenta el género *Cinchona* se deben a dos factores: las especies de *Cinchona* tienden a hibridar cuando coinciden y el muestreo de las zonas del sur todavía es muy pobre y desigual (Andersson, 1995).

1.1.3. Especies pertenecientes al género (WCSP, 2017)

En la actualidad, al género *Cinchona* pertenecen 23 especies según la base de datos “World Checklist of Selected Plant Families”. Estas se localizan en Sudamérica, principalmente en Ecuador y Perú como se puede observar en la tabla 1.

Espece	Distribución
<i>Cinchona antioquiiae</i> L.Andersson	Colombia
<i>Cinchona asperifolia</i> Wedd.	Perú y Bolivia
<i>Cinchona barbacoensis</i> H.Karst.	Colombia y Ecuador
<i>Cinchona calisaya</i> Wedd.	Perú y Bolivia
<i>Cinchona capuli</i> L.Andersson	Ecuador
<i>Cinchona fruticosa</i> L.Andersson	Perú (Amazonas)
<i>Cinchona glandulifera</i> Ruiz & Pav.	Perú
<i>Cinchona hirsuta</i> Ruiz & Pav.	Perú
<i>Cinchona krauseana</i> L.Andersson	Perú (Amazonas)
<i>Cinchona lancifolia</i> Mutis	Venezuela y Ecuador
<i>Cinchona lucumifolia</i> Pav. ex Lindl.	Ecuador
<i>Cinchona macrocalyx</i> Pav. ex DC.	Ecuador y Perú
<i>Cinchona micrantha</i> Ruiz & Pav.	Perú
<i>Cinchona mutisii</i> Lamb.	Ecuador
<i>Cinchona nitida</i> Ruiz & Pav.	Perú
<i>Cinchona officinalis</i> L.	Ecuador
<i>Cinchona parabolica</i> Pav.	Ecuador y Perú
<i>Cinchona pitayensis</i> (Wedd.) Wedd.	Colombia y Ecuador
<i>Cinchona pubescens</i> Vahl	Desde Costa Rica hasta Sudamérica
<i>Cinchona pyrifolia</i> L.Andersson	Perú
<i>Cinchona rugosa</i> Pav.	Ecuador
<i>Cinchona scrobiculata</i> Humb. & Bonpl.	Perú
<i>Cinchona villosa</i> Pav. ex Lindl.	Ecuador y Perú

Tabla 1: Especies del género *Cinchona* y su distribución.

1.1.3.1. Especies de interés humano

A continuación se relacionan las 4 especies del género *Cinchona* de mayor interés desde el punto de vista farmacológico, junto con sus sinónimos, nombre común, características diagnósticas y su principal interés. Los nombres correctos, comunes y sinónimos proceden de WCSP (2017) y las características, distribución y utilidad de Zevallos (1989), Plantas y hongos (2017) y Serrano (2013).

Cinchona officinalis (Figuras 10 y 11)

Nombre correcto: *Cinchona officinalis* L.

Sinónimos:

<i>Cascarilla officinalis</i> (L.) Ruiz.	<i>Cinchona crispera</i> Tafalla ex Howard, III.
<i>Quinquina officinalis</i> (L.) Kuntze.	<i>Cinchona palton</i> Pav. in J.E.Howard, III.
<i>Cinchona condaminea</i> Humb. & Bonpl.	<i>Cinchona subcordata</i> Pav. ex Howard, III.
<i>Cinchona legitima</i> Ruiz ex Laubert, Bull.	<i>Cinchona suberosa</i> Pav. in J.E.Howard, III.
<i>Cinchona lancifolia</i> var. <i>lanceolata</i> Schult.	<i>Cinchona uritusinga</i> Pav. ex Howard, III.
<i>Cinchona cucumifolia</i> Pav. ex Lamb., III.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>bonplandianacolorata</i> Howard.
<i>Cinchona peruviana</i> Mutis.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>bonplandianalutea</i> Howard.
<i>Cinchona stupea</i> Pav. ex Lamb., III.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>condaminea</i> (Humb. & Bonpl.)
<i>Cinchona academica</i> Guibourt.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>crispera</i> (Tafalla ex Howard) Howard.
<i>Cinchona chahuraguera</i> Pav. ex DC.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>uritusinga</i> (Pav. ex Howard) Howard.
<i>Cinchona condaminea</i> var. <i>chahuraguera</i> DC.	<i>Cinchona josephiana</i> (Wedd.) Wedd., Ann.
<i>Cinchona macrocalyx</i> var. <i>obtusifolia</i> DC.	<i>Cinchona lucumifolia</i> var. <i>stupea</i> Wedd., Ann.
<i>Cinchona macrocalyx</i> var. <i>uritusinga</i> DC.	<i>Quinquina palton</i> (Pav.) Kuntze.
<i>Cinchona obtusifolia</i> Pav. ex DC.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>josephiana</i> (Wedd.) Cárdenas.
<i>Cinchona uritusinga</i> Pav. ex DC.	<i>Cinchona officinalis</i> var. <i>vera</i> Cárdenas.
<i>Cinchona vritusino</i> Pav. ex DC.	
<i>Cinchona calisaya</i> var. <i>josephiana</i> Wedd.	
<i>Cinchona chahuraguera</i> Pav. in J.E.Howard, III.	

Nombre común: quina gris, cascarillo, árbol de las calenturas, quinquina.

Distribución: Sólo crece en los montes próximos a Loja (Ecuador).

Características: Árbol de 11-15 m de alto con fuste cilíndrico, de 30-40 cm de diámetro. Las hojas son simples, opuestas y decusadas de 8-29 cm de largo y 5-20 cm de ancho. Las flores son de color blanco-rojo dispuestas en panículas de hasta 15 cm de longitud. El fruto es una cápsula oblongo-lanceolada de unos 2 cm de longitud.



Figura 10. Dibujo de *Cinchona officinalis* (Wikipedia, 2017a)

Utilidad: Primera especie descrita como remedio para las fiebres palúdicas. Se utiliza actualmente en la producción de quinina y en licorería (poco uso con fines farmacéuticos).



Figura 11. Flor de *Cinchona officinalis* (EOL, 2017)

Cinchona calisaya (Figuras 12 y 13)

Nombre correcto: *Cinchona calisaya* Wedd.

Sinónimos:

Cinchona calisaya var. *vera* Wedd.

Quinquina calisaya (Wedd.) Kuntze.

Cinchona amygdalifolia Wedd., Ann.

Cinchona australis Wedd., Ann.

Cinchona carabayensis Wedd., Ann.

Cinchona delondriana Wedd., Ann.

Cinchona scrobiculata var. *delondriana* (Wedd.) Wedd., Ann.

Cinchona pahudiana Howard.

Cinchona peruviana Howard.

Cinchona peruviana var. *vera* Howard.

Cinchona calisaya var. *boliviana* Wedd., Ann.

Cinchona calisaya var. *microcarpa* Wedd., Ann.

Cinchona calisaya var. *oblongifolia* Wedd., Ann.

Cinchona carabayensis var. *lanceolata* Miq., Ann.

Cinchona euneura Miq., Ann.

Cinchona forbesiana Howard ex Wedd., Ann.

Cinchona hasskarliana Miq., Ann.

Cinchona calisaya var. *ledgeriana* Howard.

Cinchona weddelliana Kuntze.

Cinchona weddelliana var. *angustifolia* Kuntze.

Cinchona weddelliana var. *multiscrobiculata* Kuntze.

Cinchona weddelliana var. *rubrifolia* Kuntze.

Cinchona weddelliana var. *rubrivenata* Kuntze.

Cinchona ledgeriana (Howard) Bern.Moens ex Trimen.

Quinquina carabayensis (Wedd.) Kuntze.

Quinquina ledgeriana (Howard) Kuntze.

Cinchona gammiana King.

Quinquina carabayensis var. *villosa* Kuntze.

Nombre común: Quina amarilla, cascarilla.

Características: Árbol que alcanza una altura de 24 metros y un diámetro de 0.60 metros. Sus hojas son pecioladas, opuestas, lanceoladas u ovaladas. Sus flores son pedunculadas de cáliz tubular. Su fruto es capsular y ovoide, el cual encierra unas semillas denticuladas.

Utilidad: Es la más rica en quinina. Es originaria de Bolivia y del sur de Perú y cultivada además en Java. El contenido en alcaloides totales era del 3-7% de los que más de un 50% era quinina. Se utiliza en la producción de quinina y quinidina.



PLATE XXXVI.—*Cinchona calisaya* (Peruvian bark). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica*.)

Figura 12. Dibujo de *Cinchona calisaya* (Wikipedia, 2017b)



Figura 13. Flor de *Cinchona calisaya* (UTP, 2017)

Cinchona pubescens (Figuras 14 y 15)

Nombre correcto: *Cinchona pubescens* Vahl.

Sinónimos:

Cinchona morado Ruiz

Cinchona cordifolia Mutis

Cinchona ovata Ruiz & Pav.

Cinchona palescens Vell.

Cinchona pallescens Ruiz ex Vitman

Cinchona rotundifolia Pav. ex Lamb.

Cinchona pelalba Pav. ex DC.

Cinchona pubescens var. *cordata* DC.

<i>Cinchona pubescens</i> var. <i>ovata</i> (Ruiz & Pav.) DC.	<i>Cinchona cordifolia</i> var. <i>microcarpa</i> Howard
<i>Cinchona rugosa</i> Pav. ex DC.	<i>Cinchona cordifolia</i> var. <i>peruviana</i> Howard
<i>Cinchona chomeliana</i> Wedd.	<i>Cinchona pallescens</i> var. <i>ovata</i> (Ruiz & Pav.) Howard
<i>Cinchona pelletieriana</i> Wedd.	<i>Cinchona succirubra</i> var. <i>conglomerata</i> Howard
<i>Cinchona purpurascens</i> Wedd.	<i>Cinchona succirubra</i> var. <i>cuchicara</i> Howard
<i>Cinchona rufinervis</i> Wedd.	<i>Cinchona succirubra</i> var. <i>erythroderma</i> Howard
<i>Cinchona cordifolia</i> var. <i>rotundifolia</i> (Pav. ex Lamb.) Wedd.	<i>Cinchona succirubra</i> var. <i>spruceana</i> Howard
<i>Cinchona cordifolia</i> var. <i>vera</i> Wedd.	<i>Cinchona succirubra</i> var. <i>vera</i> Howard
<i>Cinchona ovata</i> var. <i>rufinervis</i> (Wedd.) Wedd.	<i>Cinchona caloptera</i> Miq.
<i>Cinchona ovata</i> var. <i>vulgaris</i> Wedd.	<i>Cinchona elliptica</i> Wedd.
<i>Cinchona pubescens</i> var. <i>pelletieriana</i> (Wedd.) Wedd.	<i>Cinchona platyphylla</i> Wedd.
<i>Cinchona pubescens</i> var. <i>purpurea</i> (Ruiz & Pav.) Wedd.	<i>Cinchona rosulenta</i> Howard ex Wedd.
<i>Cinchona lechleriana</i> Schltdl.	<i>Cinchona rubicunda</i> Tafalla ex Wedd.
<i>Cinchona succirubra</i> Pav. ex Klotzsch	<i>Cinchona subsessilis</i> Miq.
<i>Cinchona lutea</i> Pav.	<i>Cinchona howardiana</i> Kuntze
<i>Cinchona tucujensis</i> H.Karst.	<i>Quinquina obovata</i> (Pav. ex Howard) Kuntze
<i>Cinchona coronulata</i> Miq.	<i>Quinquina ovata</i> (Ruiz & Pav.) Kuntze
<i>Cinchona govana</i> Miq.	<i>Quinquina succirubra</i> (Pav. ex Klotzsch) Kuntze
<i>Cinchona decurrentifolia</i> Pav.	<i>Cinchona colorata</i> Laubert ex B.D.Jacks.
<i>Cinchona obovata</i> Pav. ex Howard	<i>Cinchona goudotiana</i> Klotzsch ex Triana
<i>Cinchona cordifolia</i> var. <i>macrocarpa</i> Wedd. ex Howard	<i>Cinchona purpurea</i> Vell.
	<i>Cinchona purpurea</i> Ruiz & Pav.

Nombre común: Árbol de quinina, quina roja, cascarilla, quina.

Características: El tronco alcanza en promedio los 10 m de altura y 30 cm de diámetro. Las hojas son pubescentes, ovaladas, de 21 a 29 cm de largo y 12 ó 13 cm de ancho, de color verde oscuro, con pecíolo de 3 a 7 cm de longitud. Presenta inflorescencia terminal, flores rojas con corola blanca o rosada y los lóbulos internamente amarillentos, agrupadas en panículas. Los frutos son angostos, cilíndricos y encapsulados de 3.5 a 4 cm de largo por 0.7 cm de ancho, con 3 ó 4 semillas.

Utilidad: Es la que tiene mayor área de distribución geográfica. Es una especie muy robusta que se utilizaba como patrón de injerto. El contenido en alcaloides totales era del 3,8%, de ellos menos de 50% de quinina.



Figura 14. Dibujo de *Cinchona pubescens* (Wikipedia, 2017c)



Figura 15. Flor de *Cinchona pubescens* (UTP, 2017)

Cinchona lancifolia (Figura 16)

Nombre correcto: *Cinchona lancifolia* Mutis.

Sinónimos:

Cinchona condaminea var. *lancifolia* (Mutis) Wedd.

Cinchona lancifolia var. *angustifolia* DC.

Cinchona lancifolia var. *vera* Howard

Cinchona lancifolia var. *discolor* H.Karst.

Quinquina lancifolia (Mutis) Kuntze

Cinchona tunita López ex Triana

Cinchona angustifolia Ruiz



Figura 16. . Dibujo de *Cinchona lancifolia* (Wikipedia, 2017d)

Nombre común: Árbol de quinina, quina naranja, cascarilla, quina.

Características: Las flores, olorosas, son de un color blanco-rosado.

Utilidad: su corteza contiene quinina, y es especialmente rica en el alcaloide cinchonina.

2) Historia de la Quina

2.1. Época precolombina

Aunque no se tiene certeza ni documentación sobre la presencia de malaria en el nuevo mundo antes de la llegada de los españoles, existen indicios de que los indígenas de la tribu de los quichúas, especialmente los yachak o shamanes, usaban la corteza desde tiempos inmemoriales como febrífugo, y para tratar gripes y enfermedades causadas por el frío (Larreátegui, 2011). Los yachak son personas de avanzada edad que han recibido las iniciaciones simbólicas de un maestro permitiéndole alcanzar conocimientos en astrología, medicina, artes y ciencias, para ponerlas al servicio de su pueblo.

Es un hecho establecido, respaldado por los primeros cronistas y misioneros, que los indios eran finos observadores de la naturaleza, siendo en particular admirable el extenso conocimiento que tenían de las plantas medicinales. Así, el nombre indígena (quin-quin o quina-quina) de la planta parece indicar conocimiento de sus propiedades médicas por los quichúas, quienes doblaban el nombre de toda planta de eficacia curativa (Moll, 1932). Estos indígenas de los alrededores de Loja (Ecuador) utilizaban la corteza pulverizada de un árbol que denominaron "quina-quina" para preparar una bebida a la que llamaban "la chicha" que les ayudaba a combatir las fiebres intermitentes (Hernández de Alba, 1991; Díaz, 2003).

Según Jussieu, botánico francés que participó en la Misión Geodésica a la "Mitad del Mundo", los aborígenes de esta zona de Sudamérica denominaban a la quina como "yara chucchu, cara chucchu". *Yara* significaba árbol, *cara* la corteza, *chucchu* de la fiebre; por así decirlo, el árbol de la fiebre intermitente. Ellos lo llaman también *Ayac-cara*, lo que significaba corteza amarga (Zárate, 2001).

Existen dos teorías sobre cómo descubrieron las propiedades medicinales de la quina. Una habla de un indio perdido en una selva de Perú con fiebre y que, tras descansar en un estanque que tenía un árbol de quina, se curó. La otra versión cuenta la historia de un indio que descubrió estas propiedades mediante la observación de animales que usaban la corteza para tratar sus fiebres (Soares, 2012). El hecho es que la corteza de quina era conocida por los indios y ellos la usaban en sí mismos en la enfermedad, siempre tratando de prevenir que el remedio llegara a ser conocido por los españoles (Jaramillo, 1951).

2.2. Siglos XVI al XVIII

Existen diversas leyendas e historias sobre el descubrimiento de la quina por los europeos, quizá la más famosa es la relacionada con la Condesa de Chinchón, esposa del Virrey de Perú, por ello a la droga elaborada con la corteza de quina se denominó “polvos de la condesa”.

Según AVB (2011), en el año de 1638, la Condesa Ana de Chinchón (Figura 17), esposa del Virrey de Perú, Luis Fernández de Cabrera y Bobadilla, Cuarto Conde de Chinchón, enfermó gravemente de las “fiebres cuartanas” o llamadas en aquel tiempo “fiebres malignas”. Estando desahuciada por su médico particular, un Jesuita: Juan López, le recomendó tomar la corteza de un árbol nativo de Loja, el “yuragchuchu”. Según parece, él mismo que se había curado por consejo del indio malacato Pedro Leyva, cacique de Rumishitama, cerca de Malacatos, hoy provincia de Loja, quien conocía de la planta que crecía en las cercanías. Este cacique a su vez contaba que estando muy enfermo por fiebres, bebió de las aguas de un río donde había un bosque de la planta, quedando curado. El medicamento, con no poca resistencia, fue administrado a la condesa, quien se curó. Los Jesuitas entonces, llevaron el medicamento al Viejo Continente, pero tardó bastante tiempo en generalizarse su uso (por esta razón se llamó también a la droga “polvos de los jesuitas”). Roma, junto con Sevilla, fueron las dos primeras ciudades europeas en experimentar los efectos febrífugos de la quina. En Roma, el cardenal español Juan de Lugo y Quiroga (Figura 18), miembro de la Compañía de Jesús, fue el encargado de ordenar las pruebas pertinentes sobre las bondades de este remedio además de llevarlo a la Corte de España, recibiendo entonces el nombre de “polvos del cardenal” (Rey, 2015).



Figura 17. Busto erigido a la memoria de la Condesa de Chinchón (Doña, 2014)



Figura 18. Juan de Lugo y Quiroga (Wikipedia, 2017e)

Esta historia también está escrita en el libro de Sebastián Bado y hace eco de la carta de un comerciante italiano llamado Antonio Bolli. Keeble (1997) más adelante desacreditó esta leyenda de la condesa de Chinchón en una de sus obras, porque afirmó que el primer uso de la corteza de quina contra la malaria en Europa fue en 1630 y no se comercializó hasta 1643 (Prabhakaran, 2010). Otra versión de la historia cuenta que el corregidor de Loja, Juan López de Cañizares, cuando se enteró de las propiedades de la planta informó a los jesuitas y éstos llevaron la quinina a Roma y, desde allí, se difundió por todo el mundo (Coria, 2016).

Otras investigaciones modernas han cuestionado la historia referida, ya que han demostrado que las virtudes de la quina fueron conocidas con anterioridad gracias a la curación del Virrey (Figura 19), y no de su esposa, como lo indica el médico peruano Carlos E. Paz Soldán en su libro "Las tercianas del Conde Chinchón". Paz Soldán comprobó que el Virrey sufrió varios años de "tercianas", curándose de manera repentina en 1639. Un año después, la corteza de Cinchona fue conocida en Europa gracias al médico del Virrey, Juan de la Vega (Acosta-Solis, 1989).



Figura 19. IV Conde de Chinchón, Virrey del Perú (Doña, 2014)

En otra historia de la medicina se menciona al médico Robert Talbor, que utilizaba los polvos de quina como remedio secreto para tratar las fiebres en Inglaterra. Con ella curó al rey Carlos II y, más adelante, vendió los derechos de su remedio secreto (“polvos de Talbor”) a Luis XIV de Francia para el tratamiento de su hijo enfermo (Jácome, 2003).

En 1677 la corteza de quina entró en la farmacopea británica y fue reconocida oficialmente (Merino, 2002). Dadas las noticias de la existencia de quina en Loja, ilustres científicos y botánicos en distintas épocas se dirigieron hasta ese poblado con el afán de investigar tan formidable árbol. Según Merino (2002), en 1739 el francés Charles Marie La Condamine visitó las montañas de Cajanuma (diez kilómetros hacia el sur de Loja) y envió una muestra botánica a Linneo, quien incluyó al árbol de la corteza de quina en su obra *Genera Plantarum* (1742), dentro del nuevo género *Cinchona*, nombre inspirado por el relato de la Condesa de Chinchón, por entender Linneo que se trataba de la primera mujer curada por esa planta. El género *Cinchona* apareció posteriormente por Linneo en *Species Plantarum* (1753) con la especie *Cinchona officinalis*.

En 1777 se organizó una expedición botánica al Virreinato del Perú (1777-1788), cuyo territorio comprendía los actuales Chile y Perú, bajo el liderazgo de Hipólito Ruiz López. En la región de Huánuco se encontró por primera vez el apreciado árbol de las Quinas. En las montañas de Muña, situadas al este, Ruiz describió las especies *Cinchona angustifolia* y *Cinchona ovata* en su Quinología (Figura 20) (Lunwerg Editores, 1988).

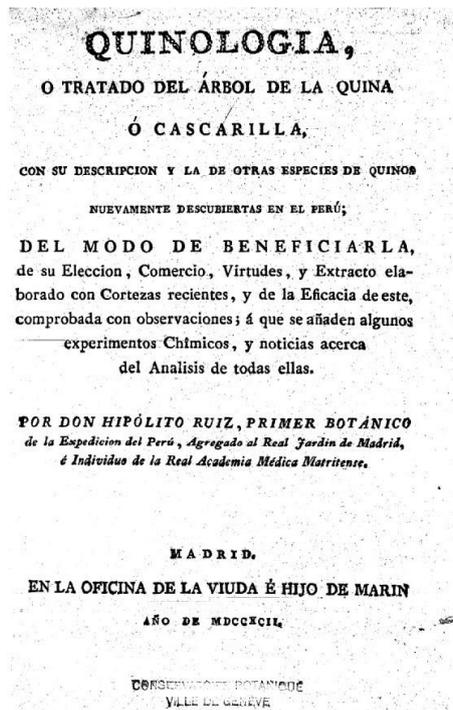


Figura 20. Quinología o tratado del árbol de la quina o cascarilla, obra de Hipólito Ruiz (Archive.org, 2017)

Otro destacado personaje, estudioso de las quinas fue José Celestino Mutis (Figura 21), ilustre botánico y científico español, quien obtuvo los títulos de Bachiller, tanto en Artes y Filosofía, como en Medicina. Una vez finalizados sus estudios estuvo dos años formándose en cirugía avanzada, al mismo tiempo que comenzaron sus intereses por la botánica. Una vez que obtuvo el título de médico, se convirtió en médico personal del Virrey de Nueva Granada.

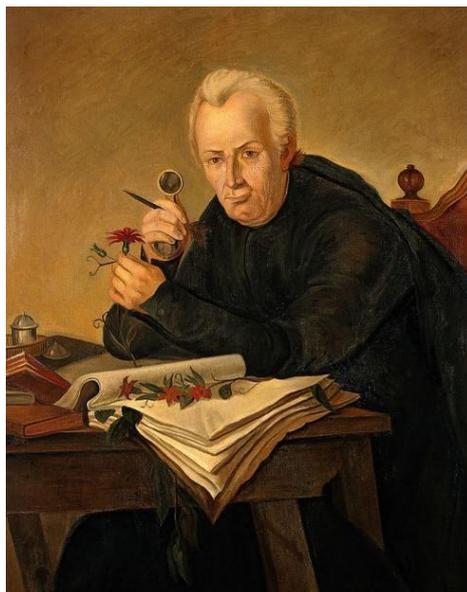


Figura 21. José Celestino Mutis (Doña, 2014)

Promovió y dirigió la Real Expedición Botánica a Nueva Granada (Colombia). Sus importantes estudios botánicos comenzaron con la creación de un herbario y la descripción de nuevas especies medicinales como la quina, su planta predilecta, ya que la consideraba como una panacea para el tratamiento de toda clase de enfermedades. También fundó el Jardín Botánico de Bogotá. Donde se inició la aclimatación y dispersión de diversas plantas medicinales, entre ellas, la quina.

Además, Mutis escribió una Quinología, estudio médico antes que botánico, donde describe siete tipos de quina y explica sus propiedades medicinales. Tres de éstas no fueron analizadas por Mutis porque carecían de propiedades medicinales. Las otras cuatro eran: la naranja (*C. lancifolia*), la roja (*C. pubescens*), la amarilla (*C. calisaya*) y la gris (*C. officinalis*). La naranja, considerada como la quina de Loja y, por tanto, la legítima, tenía propiedades febrífugas mayores que las otras tres (Martín, 2011). Según Merino (2002), Mutis fue el primer “europeo” que conoció las virtudes medicinales de esta planta y sin sus trabajos, no se hubieran podido colonizar las regiones infestadas de malaria.

Vendida en España a un promedio de 25 pesos por arroba, la corteza de la quina, la cascarilla, había llegado a ser la más importante planta medicinal de ultramar y una fuente de enriquecimiento poco desdeñable. Dentro de una zona de producción muy restringida, la principal beneficiaria llegó a ser la región de Loja, cuya cascarilla se consideraba como la mejor. Cuando, en 1768, un decreto real instaura una remesa anual de cascarilla a la Real Botica de Madrid, es siempre de Loja de donde esta remesa se exige. Después de una explotación desordenada, la región se agota, las cortezas tienen que cosecharse siempre de zonas más lejanas. De esta manera, al ser privada de su recurso principal, la región sufre una crisis muy seria. Aunque en 1815 las remesas volvieron a reanudarse, la recolección de la cascarilla no volvió a conocer su esplendor pasado (Petitjean y Saint-Geours, 1998).

El puerto de salida de la cascarilla para la Botica Real era Guayaquil vía “el monte de Tumbes”. Una ruta alternativa para la salida de la corteza real, tanto como la de comerciantes privados, era a través del puerto de Paita (Figura 22). Dos efectos parecen haber sido particularmente importantes en términos de la economía regional. En primer lugar, los efectos en los lugares de origen fueron significativos ya que pueblos aislados por la abrupta geografía andina pudieron integrarse a circuitos comerciales más amplios. En segundo lugar, el incremento de la actividad económica, en la medida en que los comerciantes no sólo eran exportadores sino que también estaban involucrados en diversas actividades comerciales y de producción (Jaramillo, 1998).



Figura 22. Mapa de Ecuador y Perú señalando los puertos de Guayaquil y Paíta (NAIF, 2017)

2.3. Siglo XIX

En todo el siglo XIX, hubo un crecimiento sostenido de la demanda de la corteza de quina. Este auge de las exportaciones se presentó en medio de las transformaciones geopolíticas mundiales, como las independencias en América Latina, la expansión imperial de Inglaterra, Francia, Alemania, y Holanda sobre la India, China y el occidente Africano, y la consolidación de la nación norteamericana. Procesos y circunstancias que crearon las condiciones para que la demanda por la corteza de los árboles de quina ascendiera, convirtiéndose en uno de los productos más importantes en todo el siglo XIX (Ramírez, 2009).

Al oeste de África se sucedían las expediciones de soldados británicos que intentaban controlar el territorio. Sin embargo, cerca de 3.000 soldados fallecían de malaria cada año. En Sierra Leona (África), entre los años de 1829 y 1836, muchos soldados británicos murieron por esta enfermedad. Los esfuerzos por mejorar las condiciones de estos en oriente estaban supeditados a los adelantos químicos y terapéuticos que tenían por objeto las plantas del género *Cinchona* (Ramírez, 2009).

Hasta ese momento, la determinación de las dosis era empírica y se decidía por los diferentes médicos según sus propias experiencias y, en ocasiones, gracias a recomendaciones de boticarios. El establecimiento de las dosis de polvo de corteza de quina se basaba desde un principio en el éxito del remedio, sobre todo a la hora de bajar la fiebre alta que producía el

ataque. A partir de ahí si una dosis resultaba adecuada se pasaba a recomendarla. Después los diferentes autores o farmacopeas repetían la misma dentro de unos límites. Además de esta falta de exactitud en cuanto a la determinación de la dosis, la automedicación de muchos pacientes contribuía a disminuir sus efectos

A todo esto hay que sumarle el fraude generalizado por parte de cascarilleros, que eran los que descortezaban los árboles, comerciantes y los propios boticarios, que adulteraban las cortezas. Estos introducirían otras cortezas de especies del mismo género, no porque fueran más fáciles de descortezar, sino por la dificultad de encontrar los árboles de la quina medicinal. Los examinadores, que en general eran boticarios, eran conscientes de que un producto de esta naturaleza era fácil de adulterar debido a que las cortezas eran un producto de difícil examen y no se tenía ningún control sobre los efectos beneficiosos en los enfermos por lo que resultaba difícil, por no decir imposible, distinguir las curaciones debidas a la administración de la corteza de las que se producían de forma natural (Fonfría et al., 2004).

Todo este panorama cambió cuando se aislaron los alcaloides o sales de la corteza, y se aplicaron en la cura de la malaria. Bernardino Antonio Gómez fue el primero en comenzar a utilizar nuevas técnicas químicas como la cristalización para aislar los alcaloides, encontrando en 1812 un alcaloide que llamó cinchonino. Sin embargo, el mayor avance se obtuvo cuando Pierre Pelletier y Joseph Caventou hicieron los mismos análisis con *Cinchona pubescens* y *Cinchona calisaya*. Ellos encontraron que la base para la cura de las fiebres no era el cinchonino sino dos alcaloides que aparecían juntos o separados en diferentes especies de corteza. Llamaron al primero de ellos cinchonina y al segundo quinina.

El aislamiento de estos alcaloides se llevó a cabo en 1820 utilizando un método de aislamiento que se basaba en que, debido a las propiedades alcalinas de estos compuestos, al unirse con ácidos se forman sales. En este caso se combinó la corteza del árbol de la quina con ácidos dando lugar al sulfato de quinina (Fernández, 2002).

Basados en estas investigaciones varios médicos franceses realizaron estudios comparativos sobre su efectividad en la cura de la malaria. De los resultados obtenidos se llegó a la conclusión de que el sulfato de quinina (Figura 23) era superior que la corteza de quina para controlar la malaria. Desde entonces, las infusiones con extractos de quina se cambiaron por las pastillas y los sulfatos. En 1822, había superado todos los remedios para controlar las fiebres intermitentes en Europa y Estados Unidos (Ramírez, 2009).



Figura 23. Caja metálica de Sulfato de Quinina (Wikipedia, 2017)

A partir de entonces, en África occidental se generalizó el uso de la quinina y el número de exploradores europeos aumentó después de mitad de siglo XIX. Todos ellos necesitaban su ración diaria de quinina. Los europeos de Costa de Oro tenían normalmente un frasco de píldoras de quinina en su cabecera para tomar al primer síntoma de los escalofríos o fiebre. Así se establecieron las primeras colonias en la costa de África occidental y la India, anexando amplias zonas del interior al comercio. Por este motivo, la quinina se convirtió en el símbolo del poderoso crecimiento del comercio y la exploración, es decir, el símbolo del poder imperial.

Este nuevo medicamento en forma de pastillas de quinina, comenzó a enviarse a las distintas colonias europeas en África y Asia, centrándose en las zonas tropicales, donde la malaria estaba causando los mayores estragos. La dosis diaria de quinina pronto se convirtió en un martirio entre aquellos que se veían obligados a tomarla, a causa de su sabor extremadamente amargo. En torno a 1825, los oficiales del ejército inglés destinados a la India, por aquel entonces colonia británica, encontraron un modo de hacer sus dosis diarias algo más placenteras. Comenzaron a disolver las pastillas de quinina en agua, añadiéndole zumo de lima, azúcar y ginebra, inventando así el precursor del popular gin-tonic (Figura 24) (López, 2015).

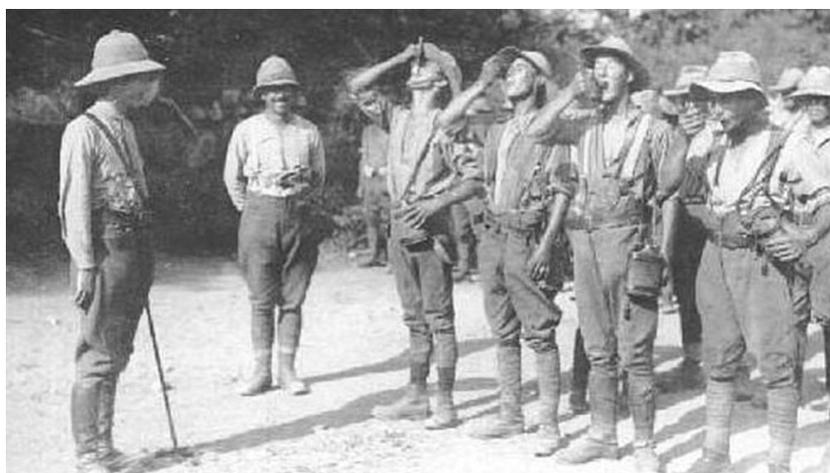


Figura 24. Soldados británicos bebiendo quinina (Jiménez, 2014)

En medio de estas circunstancias, la malaria seguía en expansión. Los barcos donde viajaron soldados y comerciantes llevaron los mosquitos maláricos y se propagó el paludismo en lugares tropicales y cálidos del mundo. Sitios donde se establecieron las primeras colonias agro-exportadoras de imperios como Inglaterra, Holanda y Francia. Esta expansión imperialista es una de las mayores razones para entender la creciente demanda por la corteza de quina en el siglo XIX (Ramírez, 2009).

En 1852, las primeras plantas de semillas surgidas de las colecciones hechas por el botánico Weddell, en Bolivia, fueron llevadas a Java. Estas produjeron árboles con un contenido muy superior a los encontrados antes; y de estas semillas provienen los árboles de las extensas plantaciones de las Indias Orientales, llamadas Ledgerianas, y que han monopolizado hasta el inicio de la Segunda Guerra Mundial el mercado de la quinina (Ramírez, 2009).

2.4. Siglo XX

Al estallar la Segunda Guerra Mundial, los ojos de Estados Unidos y los aliados se volvieron de nuevo, temporalmente, hacia la región de origen de la cascarilla. El paludismo atacó con tal fuerza en los frentes de batalla de Europa y el Pacífico que por cada hombre herido en combate cuatro caían víctimas de las fiebres. La explotación fue intensiva en todos los Andes, hasta 1945, cuando se reabrieron los mercados asiáticos y se consolidó el uso de antimaláricos sintéticos como la atebriina y la cloroquina (Figuras 25 y 26) (Larreátegui, 2011).

La cloroquina fue sintetizada originalmente en Alemania en 1934 y ensayada en cuanto a su actividad antipalúdica, pero en 1935 se comunicó que era demasiado tóxica para el uso humano. En abril de 1942, al caer las plantaciones javanesas de quina en manos de los japoneses, se promovió un programa para la investigación de medicamentos antipalúdicos de síntesis. A fines de 1944 los americanos habían sintetizado 25 derivados, seleccionando la cloroquina como el compuesto más prometedor. Meses más tarde comprobaron que era idéntico al producto patentado en Alemania con el nombre de Resochín. En 1946 la cloroquina se había convertido en un medicamento de elección para el tratamiento de la malaria en todo el mundo (Arias y Armenter, 1977).

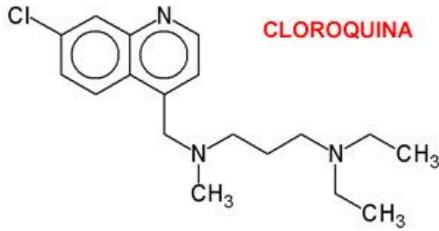


Figura 25. Estructura química de la Cloroquina (IQB, 2014a)



Figura 26. Resochín. Medicamento de Cloroquina (Vacunas y viajes, 2017)

3) Explotación de las quinas

3.1. Comercio

La explotación de productos vegetales durante la segunda parte del siglo XIX ocasionó cambios profundos en la organización económica, espacial y social de toda la panamazonia superando otras modalidades extractivas cuyo impacto había sido relativamente reducido. Los dos principales protagonistas de esta transformación fueron la quina y el caucho.

El aumento de la demanda de quina o cascarilla está asociado directamente al proceso de expansión del sistema económico mundial de los siglos XVIII y XIX, así como a la imposición de una economía agroexportadora en las colonias, por parte de los países hegemónicos. Esta expansión llevó al redescubrimiento de los lugares tropicales y cálidos del mundo, en donde el contacto de los grandes contingentes de viajeros y exploradores provenientes de las metrópolis de la época como Inglaterra, Holanda y cada vez en menor medida España, con las variadas enfermedades tropicales, estuvo siempre a la orden del día.

La extracción de quina de la alta Amazonia de Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia tiene mucha mayor importancia de la que parece asignarle la mayoría de investigadores que estudian la región. La extracción y el comercio de cascarilla fue de tal magnitud en toda Hispanoamérica, durante el siglo XVIII y parte del XIX, que el árbol de quina llegó a considerarse uno de los productos americanos más valiosos después del oro y la plata.

El recambio imperial que elevó a Inglaterra a rango de potencia capitalista, con un indiscutible predominio sobre la periferia del sistema económico mundial, significó el aumento de la ya creciente presión sobre la flora de la Amazonia. Los dos principales ciclos de extracción se sucedieron, el primero durante la segunda parte del siglo XVIII, bajo el control casi absoluto de España, y el segundo durante la parte final del siglo XIX, bajo dominio británico. La casi

totalidad de la producción quinera durante el siglo XVIII era procedente de la Audiencia de Quito (hoy Ecuador) y principalmente de las regiones de Loja y Cuenca (Zárate, 2001).

Durante el siglo XIX, Colombia y Bolivia también lograron su inserción en el mercado mundial y la cascarilla desempeñó en esta inserción un papel importante a pesar de su gran variabilidad en cuanto a volúmenes y precios. Durante la segunda mitad del siglo XIX se presentaron en Colombia tres períodos de auge en la extracción de quina: el primero en Cundinamarca y el norte del Cauca entre 1849 y 1852; el segundo se concentró en Tolima, Huila y parte de Caquetá y Meta, entre 1867 y 1873, y el tercero se presentó entre 1877 y 1882, principalmente en Santander. Fue en este último período cuando la vertiente y el piedemonte amazónico se integraron de lleno a la actividad extractiva. Durante estos años se alcanzó el valor máximo exportado del producto superando los cinco millones de pesos oro (Zárate, 2001).

Los primeros intentos de cultivar quina en Java, fueron en 1852, pero no tuvieron éxito porque las especies que se cultivaron dieron muy poco rendimiento de alcaloides. No obstante, en 1865, la industria fue establecida sobre una base firme después de la introducción de la semilla de una especie de quina muy rica en quinina (*C. calisaya*), la cual se descubrió en Sudamérica por un comerciante inglés radicado en Perú llamado Charles Ledger (Sands, 1942). Este vendió siete kilogramos de semillas de quina a industriales holandeses que las plantaron en la isla de Java, actual Indonesia, con lo que la producción se hizo intensiva por esa zona, además de otros países africanos como el Congo y Ruanda. En la actualidad, la producción de quinina se realiza por método sintético, lo que ha mermado considerablemente el comercio de corteza de quina natural, localizado en las plantaciones anteriormente mencionadas (Llerena, 2010).

3.2. Cultivo

Las especies más cultivadas son *Cinchona officinalis*, *C. pubescens* y *C. calisaya*, además de una especie particular que es una variedad de *C. calisaya*. Su corteza puede dar hasta 15% de alcaloides totales. La altitud media para el cultivo de estos árboles es de 1.600 a 2.000 metros, pudiendo alcanzar hasta más de 3.000 metros (Arias y Armenter, 1977).

El sistema original para cosechar la corteza de quina cultivada consistía en pelarla o rasparla de los árboles. Se tomaban considerables cuidado para no dañar las capas del cambium para que se pudiera obtener más de una cosecha. Las dificultades eran muchas: los costos de cosecha eran elevados; la corteza no se desprendía fácilmente en ciertas temporadas del año y las heridas hacían a los árboles extremadamente susceptibles a varias enfermedades.

El método actual para cosechar se basa en el aclareo selectivo. Empezando más o menos al tercer o cuarto año después del trasplante, una o dos veces al año se eliminan los árboles enfermos al igual que aquellos que han empezado a aglomerarse. El objetivo de esto es permitir que el resto desarrolle lo más vigorosamente que sea posible, puesto que entonces ellos pueden dar rendimientos más grandes. El aclareo se debe llevar a cabo hasta que la población se ha vuelto demasiado irregular o se ha alcanzado una densidad predeterminada, antes de que se haga la cosecha final.

La corteza de la quina se cosecha de dos maneras, dependiendo para que se le vaya a beneficiar, convirtiéndola a quinina comercial o preparaciones farmacéuticas. En la primera, el primer paso consiste en eliminar las ramas; después los tallos se cortan en forma diagonal cerca de la base. Los tocones se sacan con todas las raíces posibles. Las ramas, troncos, tocones y raíces se cortan en trozos cortos, se lavan muy bien para eliminar las partículas de suelo u otras basuras y se golpea con mazas para quitar la corteza. Las partes del árbol se mantienen separadas, lo mismo que la corteza de los clones o plantas de semilla con diferencias conocidas en el contenido de quinina para mantener un producto de relativa uniformidad. Los árboles se talan a ras de suelo y se descortezan. Las cortezas se estiran y se dejan secar aplanadas (Anacafé, 2004).

La desecación se efectúa al sol o en grandes estufas, manteniéndolas durante 12 a 24 horas a unos 80°C como máximo (Arias y Armenter, 1977). El producto final contiene más o menos 10% de humedad. Después de la clasificación, la corteza seca se muele y se empaca para su embarque (Anacafé, 2004).

Cuando en 1945 se sintetizó una nueva droga antipalúdica, la Cloroquina, se anularon las expediciones cinchoneras al disminuir la demanda de quinina. Estos fármacos nuevos desplazaron a la quinina de procedencia vegetal, desapareciendo gran parte de las plantaciones asiáticas y quedando definitivamente olvidadas las quinas de Sudamérica (Fernández, 2002).

La explotación de la quina permitió igualmente la articulación de la región Amazónica con el mercado mundial, al igual que con el resto de las naciones donde se situaban las explotaciones. Sin embargo, tras la fiebre especulativa, se inició su ciclo de depresión como consecuencia de elementos internos, externos o combinaciones de ambos. En cuanto a los externos, se destaca el incremento de la producción de las quinas de las Indias holandesas e inglesas, donde se establecieron extensos cultivos industriales, aprovechando la mano de obra que era abundante y barata, mejoraron las plantas y las formas de cultivo, hasta que consolidaron el

monopolio de la producción mundial. Entre las derivaciones internas, estuvo la inestabilidad jurídica y política interna, el estancamiento e incoherencia de las técnicas de explotación y el vaivén de los mecanismos de financiación y acumulación de capital. Y, por último, las condiciones conjuntas de la mezcla de quinas –por parte del comerciante– de mayor calidad con quinas de menor calidad, fomentaba la permanente subestimación del producto, así como la subvaloración de las quinas latinoamericanas por parte de los mercados europeos. Con la disminución de las exportaciones de quina, las zonas que inicialmente habían alcanzado un dinamismo importante, sufrieron procesos de estancamiento, de disminución del precio de la tierra y reducción de las posibilidades de empleo, incluso de despoblamiento por la migración hacia regiones con mejores oportunidades (Sastoque y Edna, 2011).

La producción mundial de corteza de Quina es aproximadamente entre 8.000 y 10.000 t. Algunos productores importantes son Brasil, Bolivia, Colombia y Costa Rica (Anacafé, 2004).

4) Mecanismo de acción de los principios activos de la corteza de quina

La corteza de quina contiene diversos alcaloides, que se encuentran en los parénquimas del árbol, especialmente en el cortical secundario, en estado de quinatos y quinoquinatos (Rodríguez y Armenter, 1977), de los cuales destacan: quinina, quinidina, cinchonina, cinchonidina, dihidrocinchonidina, dihidroquinina, dihidrocinchonina, dihidroquinidina (Song, 2009). De estos, los cuatro primeros (Figura 27) son útiles como antipalúdicos. Estos derivan de un anillo quinoleínico unido a otro quinuclidico por intermedio de un grupo alcoholico secundario. Existen además dos cadenas laterales: un grupo metoxilo en quinina y quinidina, que no se presenta en cinchonina y cinchonidina, y un radical vinilo, común en los cuatro alcaloides. (Rodríguez y Armenter, 1977).

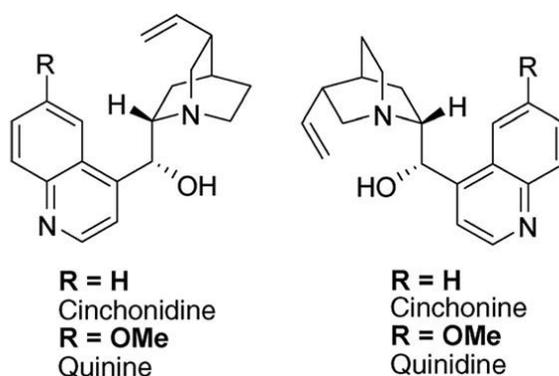


Figura 27. Estructura química de los alcaloides Quinina, Quinidina, Cinchonina y cinchonidina (PubChem, 2017)

La quinina es un alcaloide del tipo alfa- 4-metanolquinolina (Figura 28). No se conoce de forma exacta el mecanismo de acción aunque se sabe que se concentra en los eritrocitos parasitados y tiene una acción esquizotónica. Eleva el pH de vesículas ácidas parasitarias y puede alterar el transporte molecular y la actividad fosfolipasa. Es activo contra las formas eritrocíticas asexuales de *Plasmodium falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* o *P. vivax* pero no tiene actividad contra las formas exoeritrocíticas, por lo que no proporciona una cura total frente a la malaria (IQB, 2014c). Los efectos de la quinina sobre el musculoesquelético se producen según tres mecanismos: 1) incremento del período refractario (acción directa sobre la fibra muscular), 2) disminución de la excitabilidad de la placa neuromuscular (acción similar a la del curare) y 3) alteración de la distribución del calcio dentro de la fibra muscular (P. R. Vademécum, 2014).

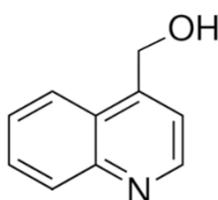


Figura 28. Estructura química de la 4-metanolquinolina 1 (PubChem, 2017)

La quinidina es el isómero óptico de la quinina. Además de tener actividad antimalárica es un antiarrítmico de la clase I y se utiliza para el tratamiento del flúter auricular, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística, contracciones auriculares prematuras, taquicardia auricular y taquicardia ventricular. La quinidina disminuye la velocidad, la excitabilidad y la contractilidad del miocardio bloqueando el entrada de sodio a través de los llamados "canales rápidos de sodio" de las membranas del miocardio, aumentando de esta forma el período refractario después de la repolarización. Al aumentar el período refractario y la duración del potencial de acción en las aurículas, los ventrículos y el sistema de His-Purkinje, la quinidina suprime la fibrilación auricular y el flúter. Como el periodo refractario efectivo es aumentado más que la duración del potencial de acción, el miocardio permanece inactivo aun cuando el potencial de reposo de la membrana haya sido restaurado. La quinidina prolonga los intervalos QRS y QT tanto en el ritmo sinusal normal como durante las arritmias y, las medidas electrocardiográficas de estos intervalos pueden ser utilizados para comprobar la eficacia del tratamiento. La quinidina muestra también efectos anticolinérgicos que se caracterizan por acelerar el ritmo cardíaco debido a sus efectos vagolíticos sobre el nodo AV (IQB, 2014b).

La cinchonina y la cinchonidina son estereoisómeros y se utilizan en el tratamiento de la malaria aunque son menos importantes (Pubchem, 2017).

CONCLUSIONES

- El género *Cinchona*, que incluye las plantas denominadas quinas, ha sido objeto de numerosos estudios botánicos desde su descripción válida en 1753. Con el paso de los años su posición sistemática ha ido variando, así como el número de especies que incluía. Actualmente se sitúa en la familia Rubiaceae y comprende 23 especies.
- Solo cuatro de las especies del género *Cinchona* L. se denominan quinas y han sido usadas como antipalúdicos, estas son: *Cinchona officinalis*, *C. pubescens*, *C. calisaya* y *C. lancifolia*.
- Las quinas han ido acompañadas de leyendas debido al impacto que han tenido en la sociedad. Su descubrimiento supuso un gran avance médico, ya que se convirtieron en el primer remedio contra la malaria, una enfermedad responsable de un enorme número de muertes.
- El uso de la corteza de quina, primero directamente, y más tarde como materia prima de su principal principio activo: la quinina, mejoró sustancialmente el tratamiento de la malaria. Ello permitió la exploración de grandes territorios de regiones tropicales y ecuatoriales, y favoreció la expansión de diversas potencias coloniales en los siglos XVI-XX.
- La demanda de la corteza de quina supuso un notable incremento de la actividad económica en las regiones productoras de esta materia prima, al ser durante décadas la planta medicinal de ultramar más demandada.
- La fabricación de cloroquina mediante síntesis en laboratorio, marcó un punto de inflexión en la industria de las quinas. Y significó el abandono de los cultivos y empobrecimiento de las regiones productivas.
- La historia de la quina revela la importancia de los conocimientos multidisciplinares, como los desarrollados en el grado de Farmacia en España, a la hora de hacer frente a problemas de salud complejos como la malaria.

BIBLIOGRAFÍA

Acosta-Solis M. La Cinchona o Quina. Planta nacional del Ecuador. Rev. Acad. Colomb. Cien. 1989; 17(65): 305-311.

Amurrio D. La quinina. Historia y Síntesis. Acta Nova. 2001; 1(3): 241-247.

Anacafé (Asociación Nacional del café). Cultivo de Quina. Programa de Diversificación de Ingresos en la Empresa Cafetalera. 2004.

Andersson L. A revision of the Genus Cinchona (Rubiaceae-Cinchoneae). Memoirs of The New York Botanical Garden. 1995; 80: 1-72.

Andersson L, Antonelli A. Phylogeny of Cinchoneae. Taxon. 2005; 54(1): 17-28.

Andersson L, Antonelli A. Phylogeny of the tribe Cinchoneae (Rubiaceae), its position in Cinchonoideae, and description of a new genus, Ciliosemina. Taxon. 2005; 54(1): 17-28.

APG IV. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV [en línea]. Botanical Journal of the Linnean Society. 2016; 181: 1-20.

Archive.org. Quinología o tratado del árbol de la quina ó cascarilla [en línea]. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <https://archive.org/details/quinologiaotrata00ruiz>

Arias R, Armenter C. La quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido. Anales de medicina y cirugía. 1977; 58(249): 172-188.

AVB. La quina o cascarilla, maravillosa planta olvidada [en línea]. El Mercurio (Cuenca): 2011. [Consultado en Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.elmercurio.com.ec/302663-la-quina-o-cascarilla-maravillosa-planta-olvidada/>

Bailetti A. La misión del jesuita Agustín Salumbrino, la malaria y el árbol de quina [en línea]. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: <http://lamalariayelarboldequina.blogspot.com.es/2013/07/capitulo-3-el-crimen-del-sobrino-del.html>

Bremer B, Andreasen K, Olsson D. Subfamilial and Tribal Relationships in the *Rubiaceae* Based on rbcL Sequence Data. Annals of the Missouri Botanical Garden. 1995; 82(3): 383-397.

Carter R, Mendis KN. Evolutionary and Historical Aspects of the Burden of Malaria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002; 15(3): 564-594.

Coria J. El polvo de la condesa [en línea]. *Revista Rambla*. 28 de Julio de 2016. [Consultado en Enero de 2017]. Disponible en: <http://revistarambla.com/el-polvo-de-la-condesa-2/>

Díaz S. Las quinas en el mundo y en Colombia. *Medicina*. 2003; 25(2): 128-130.

Doña F. El descubrimiento de la quina: la historia que nace de la leyenda [en línea]. 2014. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <https://letamendi.wordpress.com/2014/12/13/el-descubrimiento-de-la-quina-la-historia-que-nace-de-la-leyenda/>

Encyclopedia Britannica. *Species Plantarum* [en línea]. 2017 [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.britannica.com/topic/Species-Plantarum>

EOL (Encyclopedia of Life). *Cinchona officinalis* [en línea]. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://eol.org/pages/1095779/overview>

Fernández A. África, foco de la malaria [en línea]. *El Mundo*. 24 de Abril de 2016. [Consultado en Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.elmundo.es/salud/2016/04/24/571cf489ca4741e53d8b45dd.html>

Fernández B. La erradicación del paludismo en España: aspectos biológicos de la lucha antipalúdica [tesis doctoral]. Madrid: Biblioteca UCM; 2002.

Fernández J, Jiménez C, Fonfría J. Las Quinas de Caldas. En: VII Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas. La Rioja. 2002: 559-583.

Finkel M. Malaria. *National Geographic Magazine* [revista en internet]. Julio 2007. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://ngm.nationalgeographic.com/ngm/0707/feature1/text2.html>

Fonfría J, Fernández J, Jiménez C. Las dosis de corteza de Quina y de quinina en la lucha antipalúdica desde el siglo XVIII. En: VII Congreso de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas. La Rioja. 2002: 585-602.

Hernández de Alba G. Quinas Amargas. El sabio Mutis y la discusión naturalista del siglo XVIII. Bogotá: Tercer Mundo; 1991.

Ibáñez C. La malaria como un problema de salud pública [en línea]. Madrid: 2007 [Consultado en Marzo de 2017]. Disponible en: http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/author/saludpub

IQB. Cloroquinina [en línea]. Argentina: 2014a. [consultado en Enero de 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c126.htm>

IQB. Quinidina [en línea]. Argentina: 2014b. [Consultado en Enero de 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/q003.htm>

IQB. Quinina [en línea]. Argentina: 2014c. [consultado en Enero de 2017]. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/q004.htm>

Jácome A. Historia de los medicamentos. 1ª ed. Bogotá: Academia Nacional de Medicina; 2003.

Jaramillo AJ. Estudio Crítico acerca de los hechos básicos en la historia de la quina. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 1951; 8(30): 61-128.

Jaramillo M. El comercio de la cascarilla en el norte peruano-sur ecuatoriano: Evolución e impacto regional de una economía de exportación, 1750-1796. Institut Français d'Études Andines. 1998: 51-90.

Jiménez P. Cuando el gin tonic salvaba miles de vidas [en línea]. Madrid: 2014. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: http://www.tecnoplora.com/ciencia/divulgacion/cuando-gin- tonic-salvaba-miles-vidas_2014061157fca38c0cf2a2e945ba17f5.html

Keeble TW. A cure for the ague: The contribution of Robert Talbor (1642 – 81). J. R. Soc. Med. 1997; 90: 285-290.

Kemme H. Homeopathy [en línea]. Nueva Zelanda: 2017 [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://naturalanimalhealthsupport.co.nz/homeopathy/>

Larreátegui D. Revisión histórica de Ecuador. El árbol de Quina: 400 años de su descubrimiento [en línea]. 2011. [Consultado en Enero 2017]. Disponible en: <http://innere-medizin.blogspot.com.es/2011/10/historia-de-la-quina-en-el-ecuador-400.html>

Linneo C. Genera plantarum. Leiden: Gottingae; 1737.

Linneo C. Species plantarum. Estocolmo: Holmiae; 1753.

Llerena S. Para salvar al árbol de la quina: la especie vegetal patria en peligro de extinción [en línea]. 2010. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://wiracochagarate.blogspot.com.es/2010/08/para-salvar-al-arbol-de-la-quina-la.html>

Llinás M. Penn State University [en línea]. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://news.psu.edu/photo/305311/2014/02/23/blue-are-plasmodium-falciparum-malaria-parasites-sexual-gametocyte-stage>

López A. ¿Cuál es el origen del gin tonic? [en línea]. 20 minutos. 19 de Octubre de 2015. [Consultado en Marzo de 2017]. Disponible en: <http://blogs.20minutos.es/yaestaellistoquetodolosabe/cual-es-el-origen-del-gin-tonic/>

Lunweg Editores. La expedición botánica al Virreinato del Perú (1777-1788). Barcelona: Lunwerd Editores, S.A.; 1988.

Martín Fernández JC. Celestino Mutis; ciencia arte y política. En: X Congreso SEHCYT. Badajoz: Sociedad Española de Historia de la Ciencia y de la Técnica; 2011: 461-474.

Merino MM. José Celestino Mutis (1732-1808). *Ambienta*. 2002; Marzo: 71-72.

Moll A. El Cultivo de la Quina. *Oficina Sanitaria Panamericana*. 1932; 11(6): 578-601.

NAIF. Perú: 2017. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.naifmancoraperu.com/index.html>

PubChem Compound Database [en línea]; [Consultado en Febrero 2017]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/cinchonine#section=Top>

Neitzel K. *Cinchona pubescens* (Quinine) [en línea]. *Wisconsin*: 2011 [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: http://bioweb.uwlax.edu/bio203/2011/neitzel_kay/

OMS. Informe Mundial sobre el Paludismo 2016 [en línea]. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/es/>

P.R. Vademécum. Quinina [en línea]. México: 2014 [Consultado en Enero de 2017]. Disponible en: <http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=1246>

Paludismo.org. Los mosquitos Anopheles [en línea]. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.paludismo.org/mosquitos-anopheles/>

Petitjean M, Saint-Geours Y. La economía de la cascarilla en el corregimiento de Loja (Segunda mitad del siglo XVIII-Principios del siglo XIX). Revista del Banco Central del Ecuador. 1983; 5(15): 171-207.

Plantas y hongos [en línea]. *Cinchona officinalis*. 2017a. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Cinchona_officialis.htm

Plantas y hongos [en línea]. *Cinchona pubescens*. 2017b. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: http://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Cinchona_pubescens.htm

Prabhakaran KP. The agronomy and economy of important tree crops of the developing world. 1ª ed. Burlington: Elsevier; 2010.

Puyu Sacha. El árbol de la quina o cascarilla [en línea]. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.puyusacha.org/attractivos-arbol-quina.php>

Ramírez A. Los efectos de la extracción y exportación de la corteza de quina en el Departamento de Soto, estado soberano de Santander, 1876-1884 [Proyecto de Grado]. Bucaramanga (Colombia): Universidad Industrial de Santander; 2009.

Rey M. Guerras panfletarias en torno a la quina. Documentación inédita (1638-1705). Azogue. 2015; 12(23): 21-34.

Robbrecht E, Manen JF. The Major Evolutionary Lineages of the Coffee Family (Rubiaceae, Angiosperms). Combined Analysis (nDNA and cpDNA) to Infer the Position of *Coptosapelta* and *Luculia*, and Supertree Construction Based on *rbcl*, *rps16*, *trnL-trnF* and *atpB-rbcl* Data. A New Classification in Two Subfamilies, *Cinchonoideae* and *Rubioideae*. Systematics and Geography of Plants. 2006; 76(1): 85-145.

Rodríguez B, Armenter MC. La quinina es un viejo fármaco que no cabe relegar al olvido. Anales de Medicina y Cirugía. 1977; 57(249): 172-188.

Sands WN. Cultivo e industria de la quina en Java. Rev.Fac.Nac.Agron. 1942, 5(16-17):111-146.

Santa Cruz L. Familia Rubiaceae [en línea]. Lima: 2011. [Consultado en Febrero de 2017]. Disponible en: <http://plantasdepulan.blogspot.com.es/2012/08/familia-rubiaceae.html>

Sastoque R, Edna C. Tabaco, quina y añil en el siglo XIX: Bonanzas efímeras. Bogotá: Credencial; 2011.

Serrano FJ. Identificación molecular de Hongos Micorrízicos Arbusculares (HMA) asociados a *Cinchona pubescens* (Rubiaceae): una especie invasora en la isla Santa Cruz (Galápagos) [trabajo fin de titulación]. Loja (Ecuador): Universidad Técnica Particular de Loja; 2013.

Soares W. Use and importance of quina (*Cinchona* spp.) and ipeca (*Carapichea ipecacuanha* (Brot.) L. Andersson): Plants for medicinal use from the 16th century to the present. *Journal of Herbal Medicine*. 2012; 7: 103-112.

Song CE. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*. Weinheim: Wiley-VCH; 2009.

Teran Aguilar JJ. Diversidad de la familia *Rubiaceae* en el Parque Nacional Carrasco (Limbo Palmar y Guacharos) [Proyecto de Grado]. Cochabamba (Bolivia): Universidad de Cochabamba; 2006.

The Plant List [en línea]. 2013. [Consultado en Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.theplantlist.org/>

Tus plantas medicinales. Quina [en línea]. 2017. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.tusplantasmedicinales.com/quina/>

UTP (Useful Tropical Plants Database) [en línea]. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: <http://tropical.theferns.info/>

Vacunas y viajes. Resochín (cloroquina) [en línea]. 2017. [Consultado en Mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.vacunasyviajes.es/vacunasyviajes/Resochin.html>

WCSP (World Checklist of Selected Plant Families. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew) [en línea]. [Consultado en Enero de 2017]. Disponible en: <http://apps.kew.org/wcsp/home.do>

Wikipedia [en línea]. *Cinchona officinalis*. 2017a. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cinchona_officinalis

Wikipedia. *Cinchona calisaya* [en línea]. 2017b. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cinchona_calisaya

Wikipedia. *Cinchona pubescens* [en línea]. 2017c. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cinchona_pubescens

Wikipedia. *Cinchona lancifolia* [en línea]. 2017d. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Cinchona_lancifolia

Wikipedia. Juan de Lugo y Quiroga [en línea]. 2017e. [Consultado en Abril de 2017]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Juan_de_Lugo_y_Quiroga

Zarate Bitía CG. Extracción de quina: La configuración del espacio Andino-Amazónico de fines del siglo XIX. 1º ed. Bogotá: Unibiblos; 2001.

Zevallos PA. Taxonomía, distribución geográfica y status del género *Cinchona* en el Perú. Lima: Universidad Nacional Agraria La Molina; 1989.