

Los precursores en la Investigación de los Antibióticos

SEGUNDA NOTA

Sobre la actividad antibiótica de las hojas de *Juglans regia*
y *Juglans nigra*

por

F. BUSTINZA

Leyendo en el libro de A. Delaunay «Pasteur et la Microbiologie» la *Historia de las investigaciones sobre el carbunco*, en donde se ocupa muy especialmente de destacar la meritoria labor del ilustre médico francés Casimir-Joseph Davaine, hallé en la página 11 la siguiente referencia:

Il (se refiere a Davaine) essaie même de trouver une thérapeutique convenable contre "le sang de rate" et, dans cette direction, il publie d'assez curieuses expériences où se trouve exposée l'action antibactérienne des feuilles de noyer. Peut-être s'agit-il là de la première tentative où soit mis en jeu un antibiotique.

La alusión a las experiencias de Davaine con las *hojas de nogal*, de las que no tenía hasta ese momento ninguna referencia, me movió a escribir al Dr. A. Delaunay, del Instituto Pasteur en Garches, cerca de París, rogándole me informara sobre el trabajo de Davaine donde se consignaban aquellos ensayos, y el doctor Delaunay amablemente me contestó que lo había leído en el libro de Jean Rostand «Hommes de Vérite» **, pero que no cono-

cia la referencia exacta, y me aconsejaba que me dirigiera al señor Rostand. Lo hice así, y el eminente hombre de ciencia francés, e ilustre escritor, tuvo la gentileza de enviarme dedicado un ejemplar de su precioso libro «Hommes de Vérité»**, en el cual dedica un capítulo a Davaine y en él da cuenta del trabajo de éste publicado en el «Bulletin de l'Académie de Médecine», 27 de julio de 1880, en relación con la terapéutica anticarbuncosa y sus curiosas experiencias sobre el tratamiento del carbunco por la acción antibacteriana de las hojas de nogal.

Orientado por el libro de Rostand acudí al trabajo original (1), y por su interés histórico reproduzco del mismo los siguientes detalles:

«Pour reconnaître, si, en effet, le suc des feuilles de noyer pouvait avoir quelque action sur le charbon, je fis (août 1878) les expériences suivantes:

1.º Des feuilles fraîches de noyer furent triturées dans un mortier avec du sang charbonneux étendu d'une certaine quantité d'eau. Au bout de vingt-six heures, quelques gouttes du suc extrait par compression de ce magma ayant été injectées à un cobaye à l'aide de la seringue de Pravaz, l'animal ne devint nullement malade.

2.º La même expérience fut répétée après cinq heures seulement de contact. Le cobaye inoculé n'en ressentit aucun effet apparent.

3.º Une troisième expérience semblable avec seulement deux heures de contact donna le même résultat.

4.º L'expérience ayant été répétée avec une heure seulement de contact, le cobaye ne fut point atteint du charbon.

5.º, 6.º, 7.º Enfin trois autres expériences furent faites dans les mêmes conditions; la durée du contact ayant été de quatorze heures, de une heure et d'une demi-heure. Les trois animaux inoculés ne contractèrent point le charbon.

Il me semble que l'on peut conclure des sept expériences qui viennent d'être rapportées, que le suc des feuilles de noyer est

(1) C. DAVAINÉ: *Recherches sur le traitement des maladies charbonneuses chez l'homme*. «B. Ac. Médecine». Seance du 27 juillet 1880, p. 757.

douée de propriétés antiseptiques suffisantes pour détruire le virus charbonneux.»

Y más adelante, en la página 777 de su trabajo, Davaine dice así: «Le traitement par les feuilles de noyer ne doit pas être rejeté de la thérapeutique des maladies charbonneuses.»

Consulté el libro de Florey y colaboradores «Antibiotics», y en el tomo I, pág. 594, hallé referencia a ligera actividad *in vitro* de *Juglans nigra* frente a *B. subtilis*, y en la página 619 se da cuenta de que la *yuglona* (2) fué empleada por Brissemoret y Michaud en 1917 en el tratamiento del eczema, impétigo y otras afecciones cutáneas y que Gries en 1943 señaló que la *yuglona* era tan eficaz como las sales de cobre en el caldo bordolés como critogamicida.

Cuando yo leí el trabajo original de Davaine y las referencias que acabo de señalar recogidas en el libro de Florey, fué en el mes de diciembre de 1955 y proyecté realizar algunos ensayos con las hojas de nogal en la primavera de 1956, y así se lo comuniqué al Sr. Jean Rostand, y éste tuvo la deferencia de informarme que el Dr. E. Lagrange, de Bruselas, había ya publicado dos trabajos, uno sobre *L'action bactéricide de l'extrait de feuilles de Noyer. Juglans regia L.*, en «C. R. Soc. Biol., t. CXLVIII, diciembre 1954, pág. 2097, y el otro sobre *Les actions antagonistes des extraits de feuilles de Noyer*, en «C. R. Soc. Biol.», tomo CXLIX, marzo 1955, pág. 593.

Escribí al Dr. Lagrange, y el investigador belga tuvo la atención de remitirme, no solamente esos dos trabajos, sino también otro tercero titulado *L'action antibiotique de Juglans regia*, publicado en «C. R. Soc. Biol.», t. CL, núm. 3, 1956, pág. 613.

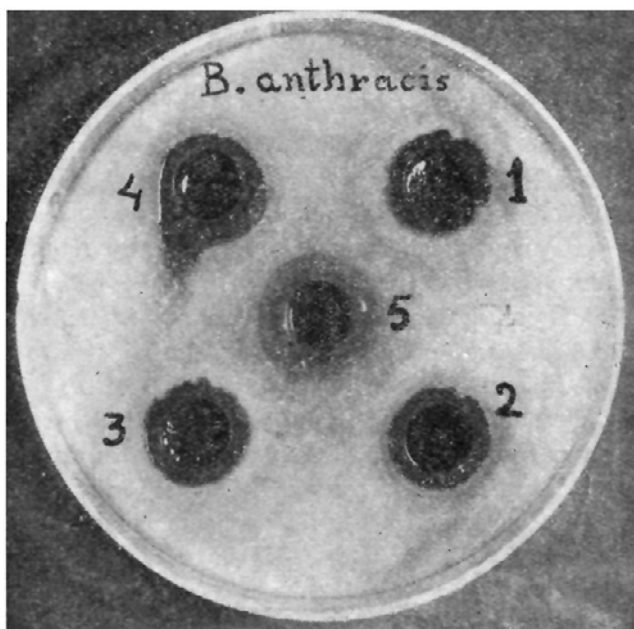
No es mi propósito resumir en este artículo esos trabajos interesantes del Dr. Lagrange, ya que el lector tiene las referencias exactas para consultarlos, y sí solamente mencionaré que en el primero de los trabajos citados, Lagrange dice que *la macération de feuilles de noyer protège la souris contre l'infection charbonneuse*.

En vista de los trabajos de Lagrange, mis proyectados ensa-

(2) La *yuglona* (5-hidroxi-1-4 naftoquinona) se extrae con facilidad mediante el cloroformo de las hojas de nogal.

vos sobre la actividad antibiótica de las hojas de nogal carecían ya de originalidad, y solamente a título de curiosidad científica, en mayo y junio de 1956 realicé algunas investigaciones, y pude observar que los extractos acuosos de hojas tanto de *Juglans regia* como de *Junclas nigra* (una parte de hojas frescas y nueve partes de agua destilada pH = 5,5 y 5, respectivamente), inhiben *in vitro*, siguiendo la técnica usual de los pocillos al *Bacillus anthracis* (3) y al *Bacillus mycoides* (4). También observé que el jugo del fruto fresco joven de *J. regia* tiene buena actividad inhibitoria *in vitro* frente al *B. anthracis*.

Las hojas de *J. regia* y de *J. nigra* recogidas en junio, desecadas a la sombra y conservadas en buenas condiciones, fueron ensayadas el 20 de noviembre de 1956 y aún conservaban actividad frente al *B. mycoides* y al *B. anthracis*. En cambio, las hojas ama-



(3) Estirpe que me fué facilitada por el Dr. J. de la Torre.

(4) Estirpe N. R. R. L. B. 615.

rillentas de *J. regia* y de *J. nigra* recogidas sobre los árboles respectivos el 22 de octubre de 1956 y ensayadas inmediatamente, no revelaron actividad *in vitro* frente a los microbios citados.

La fotografía refleja una de mis experiencias, realizada con material recogido el 30 de mayo de 1956 y ensayado el mismo día.

El medio de cultivo es agar nutritivo. La bacteria sembrada por inundación es el *Bacillus anthracis*. En los pocillos 1 y 3 se ha puesto extracto acuoso de *Juglans regia*; en los pocillos 2 y 4, extracto acuoso de *Juglans nigra*, y en el pocillo 5 se ha puesto extracto acuoso de los amentos (inflorescencias masculinas) de *Juglans nigra*.

R E S U M E N

Se dedica un recuerdo a las investigaciones realizadas con las hojas de nogal en 1878 por Davaine, y se da cuenta de una de nuestras experiencias *in vitro* sobre la actividad de las hojas de *Juglans regia* y de *Juglans nigra* frente al *Bacillus anthracis*.