

JUAN ENRIQUE MACKINNON

(1904-1987)



Ismael A. Conti Díaz

El Dr. Juan Enrique Mackinnon Artagaveytia nació en la ciudad de Montevideo el 24 de junio de 1904, falleciendo en la misma el 16 de abril de 1987 a los 82 años de edad.

Casado con Doña Amelia Jaureguiberry, tuvieron 5 hijos: Juan Enrique, Amelia, Mercedes, Ana María y Dinorah.

Micólogo médico de fama universal con prácticamente toda una vida dedicada a la investigación científica, fue el creador de la Escuela Micológica Uruguaya, la que, con el paso del tiempo, adquiriera hondo prestigio internacional gracias fundamentalmente a la obra de este Maestro.

Fue el paradigma del verdadero científico observando y analizando hasta hechos aparentemente insignificantes con profundo espíritu crítico.

Inició sus estudios micológicos junto al Profesor Rodolfo V. Talice en el antiguo edificio de la Facultad de Medicina de Sarandí y Maciel. Talice fue el responsable de orientar a Mackinnon hacia la disciplina de la Micología Médica. En los primeros 21 trabajos científicos publicados entre 1928 y 1934 sobre levaduras y dermatofitos, fundamentalmente, aparece siempre Mackinnon al lado de Talice, otro Maestro de la Parasitología nacional cuya elección de aquel como colaborador resultó ser obviamente un gran acierto.

Mackinnon ocupó numerosos y sucesivos cargos docentes y de investigación en el Instituto de Higiene de la Facultad de Medicina de Montevideo, a partir de 1927 como Asistente honorario, Ayudante interino en 1928, luego Ayudante titular (1929-1935), Asistente (1935-1949), Jefe de Sección del Departamento de Parasitología (1949-1964), Profesor Adjunto de Parasitología (1945-1964), culminando con el cargo de Profesor Director de la Cátedra y Departamento de Parasitología, que desempeñó entre 1964 y 1969, retirándose por límite de edad y sucediéndole en el cargo el profesor Juan José Osimani. Continuó, sin embargo, con sus actividades de investigación en la Sección Micología, hasta comienzos de 1977.

Es digno destacar que Mackinnon fue beneficiario del régimen de Dedicación Total desde 1948, siendo uno de los primeros docentes de la Universidad de la República en acogerse al mismo. Esto seguramente resultó fundamental como

herramienta para cumplir sus ansias de investigación, ayudándonos también a explicar su gran producción y proyección científica.

Entre las distinciones que recibiera nos place destacar: en 1970, la medalla Rhoda Benham de parte de la Sociedad de Micología Médica de las Américas (SMMA) en reconocimiento a su excelente labor científica, siendo uno de los pocos micólogos latinoamericanos en tener tal honor; el nombramiento como Profesor Emérito de nuestra Facultad de Medicina en 1974 y como Académico de la Academia Nacional de Medicina en 1976.

Mackinnon fue socio fundador de la Sociedad Internacional de Micología Médica y Veterinaria (ISHAM) y su primer Presidente (1958-1962).

En las conversaciones diarias en el laboratorio de la Sección Micología, que hoy lleva su nombre, recordaba a menudo y con placer sus viajes de estudio al exterior. En primer término el realizado a Estados Unidos en 1939, en el que conociera investigadores notables como J.G. Hopkins, Rhoda Benham, C.W. Dodge, W.J. Robbins y Chester Emmons. En su viaje a Europa de 1955 visitó distinguidísimos profesores e investigadores: J.T. Duncan, P.C.C. Garnham, G.C. Ainsworth (tuvo siempre una foto suya frente a su escritorio), G.A. De Vries, R. Vanbeuseghem, G. Segretain, F. Mariat, E. Drouhet, etcétera.

En oportunidad de este segundo viaje, las autoridades del museo Wellcome de Ciencias Médicas de Londres, le solicitaron crear una Sección permanente de Micología Médica. La tarea encomendada fue cumplida a entera satisfacción de aquellas con complacencia expresa del Comité de Micología Médica del Reino Unido en el acto de apertura llevado a cabo el 9 de abril de 1957. Tal acto fue presidido por Sir Archibald Gray, Chairman del citado Comité, según consta en la página 147 del libro de G.C. Ainsworth "Introduction to the history of Medical Mycology". Vale la pena señalar que en este libro, publicado en 1987, Mackinnon es citado en otras dos ocasiones: primero, a propósito de sus estudios de 1948, junto al también muy recordado investigador Don Ricardo Artagaveytia Allende, sobre variación en Dermatofitos y, segundo, en el capítulo de Epidemiología por sus investigaciones sobre temperatura y humedad ambientales y su relación con la epidemiología de la esporotricosis en el Uruguay.

En su tercer viaje de 1962, visitó varios centros académicos americanos, canadienses e ingleses interesado vivamente en lograr información sobre el tema de temperatura y su relación con hongos y zooparásitos. Nos parece que esto influyó mucho en la prosecución exitosa de los estudios al respecto iniciados poco tiempo antes en nuestra Sección Micología y que tuvieron, como decíamos, extraordinaria repercusión internacional.

Hemos hablado de la obra de Mackinnon. Pero, ¿cómo era nuestro Maestro en su intimidad, en su seno familiar como ser humano, en fin?

Pues bien, fue todo un Señor, un Hombre con mayúscula y excelente Padre de Familia. Su hijo, Ingeniero Agrónomo, Juan Enrique Mackinnon Jaureguiberry tuvo la gentileza de comentarnos personalmente detalles esenciales de su ser y de su vida familiar. Para Juan Enrique todo el accionar de Mackinnon giraba alrededor de un pilar fundamental que no era otro que un profundo sentimiento cristiano. Este sentimiento lo llevaba a perdonar mucho, a limar asperezas, sobrellevar desengaños y malos momentos y también a aparentar un temperamento menor. En su fuero íntimo tenía un carácter tremendamente fuerte que afloraba sólo en circunstancias excepcionales.

Su pasión por la investigación científica era algo entrañable, intenso y permanente. Cuando volvía al hogar, luego de largas jornadas de trabajo, se mantenía imbuido en sus experiencias de laboratorio disfrutando de ello al máximo, lo que quizá explique que casi nunca se sintiera cansado. Solía transmitir sus inquietudes e hipótesis a su hijo en forma tal y con tanto entusiasmo que lograban por cierto interesarlo vivamente en las mismas. Nos decía también Juan Enrique que de vez en cuando se tomaba un whisquito por la noche escuchando la radio para distenderse un poco...

Poseía una vasta cultura general que trasuntaba siempre humildemente por cierto, por ejemplo a la hora del té con galletitas preparado por la siempre bien recordada Licenciada Noemí García Zorrón, quien participara activamente en varios trabajos de investigación.

Se planteaba desafíos permanentemente con el convencimiento íntimo de poder lograr los objetivos perseguidos confiando en su inteligencia, laboriosidad y sentido impresionante del orden.

Mackinnon dejó alumnos no sólo en el ambiente local sino también en el extranjero, los cuales continuaron la investigación micológica en sus respectivos países después de sus estadías en Uruguay. Digno de mención es el caso del Dr. Dante Borelli (recientemente fallecido), quien luego de concurrir al Instituto de Higiene entre los años 1953 y 1954, procedente del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, se constituyera con el paso de los años en una verdadera autoridad en la materia. Vio siempre a Mackinnon como su principal maestro, señalándolo así en cuanta oportunidad se le presentara.

El profesor Mackinnon será recordado eternamente por sus familiares, amigos y alumnos.

Su memoria se perpetúa en todos aquellos que lo conocieron y aprendieron de él. Desde octubre de 1991 la Sección Micología del Departamento de Parasitología del Instituto de Higiene lleva su nombre, como reza en la placa colocada a la entrada de aquélla el día del homenaje recordatorio a su persona y a otro distinguido ex catedrático de Parasitología, el profesor Juan José Osimani.

Su obra científica

Introducción

Talice orientó a Mackinnon hacia el estudio de los hongos, lo que sin duda constituyó todo un acierto en virtud de la inmensa obra micológica desarrollada luego por éste con el devenir del tiempo. El presente trabajo pretende referir de la manera más fiel posible su legado a la ciencia, documentando los principales aspectos y detalles de su enorme labor de investigación científica. Naturalmente, no se trata de una revisión exhaustiva sino que se comentarán aquellos trabajos e investigaciones considerados fundamentales.

Primeras investigaciones y publicaciones científicas

Sus 21 primeras publicaciones científicas realizadas entre 1928 y 1934 estuvieron dedicadas al estudio de levaduras y dermatofitos esencialmente, junto a varias otras micosis y sus agentes. En casi todas ellas figura como coautor de Talice.

Como lo dice el propio Mackinnon, para esa época la taxonomía de los hongos patógenos exigía atención preferente por carecerse de correctas definiciones para la mayoría de especies patógenas. En relación a levaduras es interesante que Lodder y Kreger van Rij, autores de la magnífica obra "The yeasts"⁽²⁾, destacan en 1952 y entre otras publicaciones de diversos autores, los trabajos de Talice y Mackinnon publicados en 1933 respecto a la definición de *Candida albicans* denominada entonces *Monilia albicans* por nuestros investigadores⁽³⁾. En base a todas sus experiencias realizadas sobre acción patógena experimental de las monilias, prepara y publica su Tesis de Doctorado en 1936⁽⁴⁾.

Con respecto a dermatofitos, entre 1930 y 1931 Talice y Mackinnon publican 6 trabajos sobre dermatofitosis en el Uruguay y sus diferentes agentes etiológicos.

El género *Aspergillus* y la otomicosis aspergilar con descripción de una nueva especie (*Aspergillus montevidensis*) fueron también objeto de estudio en el período que comentamos. La nueva especie⁽⁵⁾ fue posteriormente aceptada en el libro de consulta "A manual of the Aspergilli" de Thom y Raper de 1945.

Junto a Gaminara y en 1930⁽⁶⁾ Mackinnon publica las primeras observaciones en el Uruguay sobre piedra negra, estudios pioneros que serán completados a posteriori a través del estudio de cultivos del agente *Piedraia hortae* de casos paraguayos e incluyendo cultivos del agente de la piedra blanca (*Trichosporon beigeli*)⁽⁷⁾.

En 1933 describe el primer caso nacional autóctono de cromoblastomicosis o dermatitis verrucosa⁽⁸⁾ y en un trabajo posterior de 1936⁽⁹⁾ estudia en detalle la morfología de la especie aislada (*Phialophora verrucosa*).

Ya en 1930 Mackinnon empieza a interesarse por la esporotricosis micosis profunda conocida vulgarmente en nuestro medio como "enfermedad de las mulitas" y en la que más tarde tuviera contribuciones científicas originales. En ese año publica el estudio parasitológico de tres casos nacionales de la enfermedad⁽¹⁰⁾ y poco después en colaboración con Talice analiza las características de la llamada forma asteroides de su agente en la vida parasitaria, tanto en la enfermedad espontánea como en la experimental⁽¹¹⁾. Hoy día se le asigna a esta forma mucho valor en el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad por su elevada frecuencia, al menos en nuestro medio.

También Talice y Mackinnon publicaron las primeras observaciones nacionales sobre el género *Actinomyces*⁽¹²⁾ y en 1938 J.B. Morelli y Mackinnon refieren un caso excepcional de actinomicosis pulmonar por *Actinomyces israelii* seguido de generalización piohémica⁽¹³⁾. Como lo señalan los propios autores en su trabajo, Piaggio Blanco y col. habían publicado un caso similar en 1937 aunque el caso de Morelli y Mackinnon había sido diagnosticado antes, en 1934. Nos place consignar el hecho de que las excelentes microfotografías del agente obtenidas entonces por los autores y publicadas en el trabajo son utilizadas hasta hoy día en la Cátedra para la enseñanza de la materia a los estudiantes de Medicina.

PRINCIPALES TEMAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

I. Micosis y micobacterias cutáneas

Levaduras del género *Candida*

Continuando con los trabajos pioneros de la década de 1930 Mackinnon estudia en detalle las variaciones de la especie *Candida albicans* en cultivos (formas "S", suave, "R", rugosa y "L", letal) resumiendo esas y otras investigaciones en una magnífica obra publicada en 1946, "Zimología médica"⁽¹⁴⁾, obra elogiada ampliamente por autores de primer nivel. Así, por ejemplo, el libro de texto más importante publicado hasta ahora sobre levaduras de interés médico, el de las autoras Lodder y Kreger van Rij⁽²⁾ realiza comentarios reiterados no sólo sobre los estudios de variantes en cultivos antes citados sino sobre otros aspectos, como tomar como especie tipo de *C. albicans* la cepa 572 de la colección de Mackinnon o aceptar la propuesta de éste de considerar a *C. stellatoidea* como una especie diferente de *C. albicans*.

En la década siguiente prosiguió las investigaciones sobre el tema y con la colaboración de Aníbal Álvarez logró demostrar que la variante denominada "letal" de *Candida albicans*, así llamada por su tendencia a morir en los cultivos a menos que fuera repicada frecuentemente y carecer de virulencia para el conejo, se caracterizaba bioquímicamente por una pérdida hereditaria de la función respiratoria⁽¹⁵⁾.

Muy destacable en el tema bajo consideración fue la activa y fundamental participación que le cupo a otro destacado científico uruguayo, Ricardo Artagaveytia-Allende en gran parte del trabajo realizado. Baste citar la importante publicación de 1945 en la que Mackinnon y Artagaveytia resumen sus principales investigaciones sobre el género *Candida*⁽¹⁶⁾.

Dermatofitos

Los pacientes y minuciosos estudios sobre requerimientos nutricionales vitamínicos de dermatofitos del género *Trichophyton* agentes de tiñas megaesporadas, llevados a cabo entre 1942 y 1948, le permitieron proponer una sinonimia para especies consideradas diferentes desde su descripción por Sabouraud, como *Trichophyton discoides*, *T. album* y *T. ochraceum*⁽¹⁷⁾. Tal propuesta fue rápidamente aceptada por los micólogos del momento. Autores famosísimos como Conant y Nickerson habían asimilado aquellas especies con el agente del favus humano, *T. schoenleinii*, cosa que fue también rechazada por Mackinnon. Como consecuencia, Conant, desde la próxima edición de su libro en 1954, corrigió su posición adoptando las ideas de nuestro Maestro. Hoy día la especie productora de tiñas megaesporadas se conoce por una razón de prioridad con el nombre de *T. verrucosum* y representa el agente habitual de la tiña de los bovinos. En la interesante obra de Ainsworth "Introduction to the history of Medical and Veterinary Mycology"⁽¹⁸⁾ se destaca con énfasis, por cierto, aquellos hallazgos pioneros de Mackinnon realizados también con la valiosa colaboración de Ricardo Artagaveytia-Allende.

Paracoccidioidomicosis

Alrededor del año 1948 Mackinnon comienza a interesarse vivamente por esta micosis profunda sistémica, esencialmente sudamericana, denominada entonces blastomicosis sudamericana y por su agente etiológico *Paracoccidioides brasiliensis*.

Realizó varios trabajos experimentales sobre la morfología parasitaria de este último, tanto en tejidos como en cultivos insistiendo particularmente en los detalles de su multibrotación.

Mediante coloraciones como el carmín de Best o el carbonato de plata utilizados en trabajos con Vinelli y con Gurri respectivamente^(19,20) pudo demostrar que la pared celular de *P. brasiliensis* era bastante más delgada que la de *Blastomyces dermatitidis*, agente de la blastomicosis norteamericana o enfermedad de Gilchrist, afección predominante en los Estados Unidos de Norte América. Ello le permitió demostrar que los casos sudamericanos de blastomicosis norteamericana descritos hasta entonces, incluyendo uno "uruguayo" previamente publicado por Talice y él mismo en 1933, correspondían en realidad a casos de paracoccidioidomicosis.

La dilucidación de la patogenia de la paracoccidioidomicosis constituyó una de las principales inquietudes investigativas de Mackinnon. Se planteó, creemos antes que nadie en la literatura micológica, la sospecha cierta de que además de las habituales y bien conocidas formas graves de la enfermedad con sus lesiones ulceradas en las mucosas aerodigestivas superiores, deberían existir, con mayor frecuencia, formas subclínicas, asintomáticas, de la afección, inspirado probablemente en los trabajos pioneros de Dickson, Gifford y Charles Smith en los Estados Unidos. Estos investigadores en efecto demostraron, mediante pruebas cutáneas con coccidioidina, la elevada frecuencia de formas asintomáticas de coccidioidomicosis adquiridas a punto de partida pulmonar luego de la inhalación de partículas infectantes procedentes del medio exterior.

Para ello pensó que el primer paso a dar era intentar obtener un apropiado antígeno del hongo, es decir una paracoccidioidina con adecuada especificidad. Así en 1953 publica junto con Artagaveytia-Allende y Arroyo un importante trabajo describiendo en detalle los diferentes ensayos realizados y la obtención final de un antígeno estandarizado, con adecuada especificidad según estudios experimentales en cobayos, preparado en base a filtrados de cultivos en fase levaduriforme del agente. En una encuesta general mediante intradermorreacciones con dicho antígeno diluido 1:10 realizada en 537 personas, encontraron que 9 de los 11 reactores a la paracoccidioidina también reaccionaban a la histoplasmina diluida 1:100. Los autores consideraron que esas nueve personas estaban probablemente sensibilizadas a *Histoplasma capsulatum*. Las dos personas sólo reaccionantes a la paracoccidioidina fueron consideradas sensibilizadas a *P. brasiliensis* tratándose los dos de leñadores⁽²¹⁾.

En 1957, Hounie y Artagaveytia-Allende encuentran 8 reactores a la paracoccidioidina entre 19 leñadores de montes indígenas del río Negro⁽²²⁾, lo que significó la confirmación de la hipótesis de Mackinnon respecto a la existencia de formas subclínicas de la infección, seguramente mucho más frecuentes que las conocidas formas clínicas ya mencionadas.

Hasta ese momento la gran mayoría de los autores sostenían la puerta de entrada orofaríngea del hongo a partir de sus nichos ecológicos en el medio exterior y que ello explicaba las lesiones ulceradas buco-faríngeas motivo habitual de consulta. Se aceptaba en ese sentido el probable rol del uso por parte de la gente de campo de trocitos de madera obtenidos directamente del medio exterior como mondadientes, quizá contaminados con el agente etiológico y también el empleo de hojas de árboles indígenas para la limpieza anal luego de la defecación lo que podía explicar las lesiones anales de la enfermedad. Mackinnon pensó que la demostrada existencia de personas totalmente asintomáticas sin ningún tipo de lesiones no era congruente con la hasta entonces admitida puerta de entrada orofaríngea o anal y que era preciso investigar la posibilidad de la puerta de entrada pulmonar. En el año 1959 lo demostró experimentalmente en ratones infectados por vía bronco-pulmonar observando lesiones pulmonares seguidas de diseminación hemática con afectación de numerosas vísceras y músculos⁽²³⁾. Previamente había sugerido al autor de este trabajo la investigación experimental de la posibilidad de la puerta de entrada pulmonar en otra micosis, la criptococosis, mediante el empleo de ratones inoculados con *Cryptococcus neoformans* por vía intranasal. El resultado fue ciertamente exitoso obteniéndose lesiones pulmonares seguidas de diseminación linfo-hemática visceral. El experimento resultó pionero en el tema y el método empleado es hoy día utilizado habitualmente principalmente con fines de investigación farmacológica experimental^(24,25).

Todo lo anterior llevó a Mackinnon a la conclusión de que *P. brasiliensis* debía penetrar habitualmente al hombre por vía inhalatoria produciendo lesiones pulmonares y diseminándose posteriormente por vía hemática en determinados casos, momentos y situaciones inmunitarias del individuo, originando entonces, y fundamentalmente, lesiones metastásicas mucosas o cutáneo-mucosas propias del período final⁽²⁶⁾. Tal patogenia es hoy aceptada universalmente⁽²⁷⁾.

Para la fecha de los últimos experimentos citados, año 1959, resultaba importante disponer a los efectos de completar la teoría patogénica, de un modelo experimental que reprodujera en animales aquellas lesiones metastásicas periféricas propias del período de diseminación en el hombre y motivo habitual de consulta de los pacientes.

Esas lesiones de características semiológicas variadas (pápulo-erosivas, ulceradas, vegetantes, etc.) se localizan habitualmente en la mucosa buco-faríngea, semimucosas labiales, laringe, narinas, tabique nasal y región perianal del hombre. En

aquel año de 1959 fueron inoculados conejos y cobayos con la fase levaduriforme del hongo por vía intracardíaca. Los resultados, por cierto, fueron inesperados e impactantes: numerosas lesiones periorificiales riquísimas en parásitos aparecieron alrededor del hocico, párpados y orejas, así como en la piel perineal y perianal; ojos y testículos y en los músculos de las patas). Mientras tanto las lesiones viscerales eran ciertamente escasas⁽²⁸⁾. Las lesiones de miositis observadas en los animales y en particular su distribución afectando las patas y no los músculos del dorso, el miocardio o la lengua, llamaron mucho la atención siendo objeto de una publicación especial al respecto⁽²⁹⁾.

La peculiar y llamativa distribución de las lesiones arriba descritas llevó a Mackinnon a sospechar una relación entre la distribución de las mismas y la temperatura de los tejidos y áreas afectadas y no afectadas. Razonó sabiamente que si *P. brasiliensis* se desarrollaba óptimamente en el laboratorio por debajo de 35°C, pobremente a 38°C y no desarrollaba para nada a 39°C, las lesiones observadas en los animales bien podrían producirse solamente en regiones del cuerpo enfriadas por la temperatura ambiente cuando ésta era baja, creándose entonces condiciones indispensables para la vida del hongo. Las experiencias referidas habían sido hechas en invierno. De nuevo, la experimentación realizada a continuación apoyó plenamente su hipótesis.

Se realizaron, en efecto, nuevas experiencias. Cobayos inoculados como la vez primera o sea por vía intracardíaca y colocados a una temperatura ambiental por debajo de 10°C desarrollaron idénticas lesiones a las de los primeros animales. Otro grupo de cobayos inoculados similarmente y colocados a 35°C-37°C no desarrolló lesiones de ningún tipo y un tercer grupo de animales colocados a 14°C-20°C desarrolló lesiones en el hocico, orejas y párpados, pero no en los músculos. Finalmente, en los animales colocados a 28°C-30°C las lesiones cutáneas resultaron mínimas simulando pequeñas heridas o rasguños⁽³⁰⁾. Como lo aclara muy bien el propio Mackinnon, esas temperaturas de 28°C-30°C son comunes en bioterios de países cálidos, lo que podría explicar la no observación de lesiones por parte de otros investigadores trabajando bajo condiciones experimentales comparables⁽³¹⁾.

La temperatura interna del cobayo se sitúa entre 36°C y 38,5°C pero llega a 40°C-41°C en animales colocados a una temperatura ambiente de 35°C-37°C. En esas condiciones las temperaturas de la piel perianal, por ejemplo, son mayores de 39°C^(30,31). Como ya dijéramos, esa temperatura de 39°C sobrepasa la temperatura maximal de crecimiento de *P. brasiliensis* en medios de cultivo, lo que explicaría la ausencia de lesiones en los animales inoculados colocados en ambiente en aquellas temperaturas de 35°C-37°C. Mackinnon agrega: "La temperatura maximal de crecimiento de los hongos en los tejidos es estimada de 1°C o 2°C inferior a la registrada en los medios de cultivo, lo que explica que las lesiones en los cobayos se desarrollen en órganos y regiones fácilmente enfriadas por temperatura ambiente. Los resultados en el cobayo no pueden ser explicados por una acción general o indirecta de bajas temperaturas ambientales porque las lesiones se localizan con una clarísima preferencia en zonas periféricas fácilmente enfriadas por temperaturas ambientales bajas"⁽³¹⁾.

Creemos firmemente que toda esta profusa y profunda investigación de laboratorio arriba referida sobre la patogenia de la paracoccidiodomicosis, no ha recibido el análisis detallado que se merece. Sin embargo, bastante precozmente luego de aquellos trabajos, más precisamente en 1964, aparecieron comentarios elogiosos desde Brasil que el propio Mackinnon cita en su relato de Méritos para aspirar al cargo de Profesor Director del Departamento de Parasitología⁽³²⁾: "Ramos e Silva (Hospital, 65: 53, 1964) comenta nuestros trabajos. Mackinnon e col. tendem a admitir a possibilidade da porta de antrada pulmonar, a capacidade das lesões pulmonares produzirem metastasis secundarias e finalmente a ocorrência de lesões metastasicas orofaringeas. E de ver a importancia destas constatações que levam a invertir o conceito destas ultimas, quasse sempre consideradas pe los clínicos, muito logicamente aliàs, como primitivas".

Finalmente, Mackinnon planteó la posibilidad de que la temperatura ambiente pudiera tener un efecto comparable al comprobado en los animales, en el propio hombre. Señaló la rareza de la enfermedad en Manaus, sobre el río Amazonas, donde en cambio es frecuente la blastomicosis queloidiana agregando la necesidad de estudios sobre sensibilización a la paracoccidiodina entre los pobladores de la región⁽³¹⁾.

Esporotricosis

Como decíamos al comienzo de este trabajo Mackinnon se interesó muy tempranamente en esta enfermedad, la micosis profunda más frecuente en el Uruguay.

En trabajos publicados en 1948 y 1949^(33,34) señaló la relación existente entre la infección esporotricósica y las condiciones meteorológicas. Así, de 32 casos estudiados en Uruguay entre 1929 y 1948 en los que pudo determinar bien la fecha de la contaminación, 26 habían contraído la afección en el otoño y comienzos del invierno. En dos años en los que se habían producido abundantes lluvias en dichos períodos del año, observó pequeñas epidemias que atribuyó entonces a un mayor desarrollo del patógeno en la naturaleza y a una consiguiente mayor chance de infección de las personas expuestas. Los registros meteorológicos en tales períodos mostraron una humedad relativa del 90% y una temperatura ambiente promedial de 16°C -20°C sin descensos marcados en la noche, además de las abundantes lluvias mencionadas.

Para 1963 había podido determinar la fecha de contaminación de 89 casos en un total de 111 registrados durante 33 años. De nuevo constató un neto predominio de casos infectados en los meses de otoño, particularmente abril y mayo⁽³¹⁾. En esta oportunidad Mackinnon comprobó que en el 50% de los casos existía el antecedente de arañazos de armadillos. Para eliminar la posibilidad del efecto de la cacería de estos animales en la incidencia de la enfermedad, Mackinnon seleccionó un grupo de 27 pacientes en los que pudo descartar todo contacto con los mismos encontrando también un predominio de casos infectados en los meses de abril y mayo. Concluyó así que la incidencia de la esporotricosis en Uruguay con un claro predominio en el otoño dependía de las condiciones climáticas.

Por nuestra parte, en un trabajo de 1980 en el que analizamos los aspectos clínico-epidemiológicos de esta micosis en el Uruguay encontramos que el 80,5% de los pacientes se infectaba con *S. schenckii* durante la cacería de armadillos, la cual se realiza fundamentalmente en los meses de Semana Santa o de Turismo⁽³⁵⁾. En otra publicación posterior⁽³⁶⁾ se insiste en que dicho antecedente explicaría entre nosotros los principales parámetros epidemiológicos de la enfermedad como su incidencia estacional, su neto predominio en hombres jóvenes (97%), la localización de las lesiones en el 90% en los miembros superiores, etc.

Luego de las exitosas experiencias en animales sobre temperatura ambiental y paracoccidiodomicosis, Mackinnon intentó investigar qué sucedería al respecto en la esporotricosis. Para ello se resolvió inocular ratas por vía intracardiaca con la fase levaduriforme de *S. schenckii* obteniéndose lesiones metastásicas importantes en patas y cola en 13 de 15 animales colocados a temperaturas ambientales relativamente bajas (5°C-15°C) sin que las mismas ocurrieran en 13 ratas inoculadas y colocadas luego a 31°C⁽³⁷⁾.

Los resultados anteriores fueron explicados como un efecto inhibitorio de la alta temperatura ambiental sobre la multiplicación del hongo, impidiéndose así la aparición de lesiones. Éstas son observadas sólo cuando los animales son colocados a bajas temperaturas ambientales lo que produce un enfriamiento de determinadas zonas del cuerpo del animal como la cola y las patas. Para llegar a esta conclusión se tuvo en cuenta que la temperatura interna normal de la rata es de 37,7°C y que la cepa usada de *S. schenckii* crecía apenas a 38°C en el laboratorio (temperatura maximal de crecimiento). A temperaturas ambientales bajas, los segmentos distales de las patas y la cola de los animales resultan enfriados suficientemente, permitiendo así una adecuada multiplicación del parásito y consecuentemente la aparición de lesiones.

En este mismo trabajo⁽³⁷⁾ Mackinnon y Conti Díaz refirieron la curación de un paciente con esporotricosis linfangítica que tenía intolerancia a los yoduros, mediante aplicación de compresas húmedas calientes y al año siguiente Galiana y Conti Díaz publican detalladamente la curación de nueve casos de esporotricosis linfangítica por calor local, sólo o asociado a un rubefaciente, confirmando la observación pionera de 1962⁽³⁸⁾.

Se inició de ese modo el importante tema de la termoterapia local en la esporotricosis, confirmado posteriormente por numerosos autores nacionales y extranjeros⁽³⁹⁾. Como se indica en esta última publicación, Roberts en el libro "Antifungal chemotherapy" editado por Speller, recomienda el empleo del calor local en la esporotricosis frente a la falla o intolerancia a los yoduros. Diversos aparatos y

métodos de hipertermia local, incluyendo la utilización de rayos infrarrojos, han sido propuestos y ensayados con éxito por autores japoneses⁽⁴⁰⁾.

Como se insistirá en los capítulos respectivos la termoterapia local ha sido aplicada con excelentes resultados en la cromomicosis y en micobacteriosis cutáneas⁽³⁹⁾.

En el año 1964 Mackinnon junto a Conti Díaz y Yarzabal⁽⁴¹⁾ investigaron también el efecto de la temperatura ambiental sobre la esporotricosis experimental del ratón. Para ello inocularon animales por vía intravenosa con la fase levaduriforme del hongo colocando diferentes grupos a diferentes temperaturas ambientales. Luego de 15 días de la inoculación, aquellos colocados a 2°C-5°C desarrollaron lesiones miliares en el hígado, bazo, corazón, alrededor de los testículos y en los músculos de las nalgas y patas posteriores. En el grupo colocado a 13°C-17°C las lesiones eran visibles en los músculos citados y alrededor de los testículos pero no en otras vísceras. A 28°C sólo pequeñas lesiones fueron observadas alrededor de los testículos. En el mismo trabajo se comunicó un efecto terapéutico sinérgico entre temperaturas ambientales altas con la anfotericina B en el tratamiento de la esporotricosis experimental del ratón⁽⁴¹⁾.

A propósito de los resultados referidos los autores señalan el hecho de que la temperatura de los laboratorios podrían variar con las diferentes estaciones del año en un país dado y también en laboratorios ubicados en diferentes países con diferentes climas lo que podría incidir en la interpretación de los respectivos resultados experimentales (naturalmente suponiendo laboratorios de experimentación sin sistemas de regulación térmica).

Finalmente, Mackinnon planteó la posibilidad de que el clima en diferentes países pudiera tener influencia sobre la severidad de la afección, presumiendo la existencia de formas clínicas más benignas e incluso curas espontáneas en zonas tórridas⁽³¹⁾. Recogiendo esta hipótesis, en un análisis reciente de la epidemiología de la esporotricosis en América Latina, creímos ver un rol decisivo del clima en el predominio de una determinada forma clínica sobre otra, en diferentes países⁽⁴²⁾.

Histoplasmosis

Con la colaboración de Gurri y en el año 1950, Mackinnon demostró mediante coloraciones con el carmín de Best que la pared celular de *Histoplasma capsulatum* era bien delgada y que resultaba impropio seguir manejando el concepto de "cápsula" en este parásito⁽⁴³⁾.

En el año 1959 Mackinnon y Conti Díaz⁽⁴⁴⁾ inocularon ratones por vía intravenosa con aquel agente. En sus autopsias se observó, además de las clásicas lesiones viscerales y linfáticas, la afectación de la lengua, el diafragma, el corazón y músculos esqueléticos. Las lesiones linguales con ulceración del epitelio en un animal favoreció la hipótesis de que las lesiones orofaríngeas en la histoplasmosis crónica serían de origen metastásico.

Continuando con la principal línea de investigación trazada en esa época, es decir la del efecto de la temperatura sobre las micosis profundas se plantearon nuevos estudios sobre el tema en esta micosis. Así y en primer término se investigó la temperatura maximal de crecimiento de 4 cepas de *Histoplasma capsulatum* empleando una atmósfera con 100% de humedad relativa. Las mismas desarrollaron apenas a 39°C no haciéndolo a 40°C. A continuación fueron inoculados 120 ratones por vía intraperitoneal con la fase levaduriforme del hongo dividiendo luego los animales en dos grupos iguales. Un grupo fue colocado durante 3 meses a una temperatura ambiente de 10°C y el otro a 35°C -37°C por igual período. Luego de las correspondientes autopsias *H. capsulatum* fue aislado en cultivos del hígado del 55,1% de los ratones del primer grupo y de sólo el 14,8% del segundo. Considerando que el patógeno no desarrolla a 40°C en el laboratorio y que la temperatura interna del ratón se eleva a esa temperatura cuando es colocado a 35°C -37°C, el resultado anterior fue interpretado como un efecto inhibitorio de la alta temperatura interna del animal sobre el desarrollo del agente⁽⁴⁵⁾.

En base a los resultados expuestos se planteó la hipótesis de que las características climáticas en diferentes países pudieran influir en la incidencia y en las formas clínicas predominantes de la enfermedad. Por ejemplo, en la zona de mayor incidencia de histoplasmosis en el mundo, es decir en el valle de los ríos Mississipi y Ohio en los Estados Unidos de Norte América, coexisten altísimos índices de reactores cutáneos a la histoplasmina con un elevado número de formas severas progresivas de

la afección. En esa zona el clima se caracteriza por veranos cálidos y húmedos con inviernos muy fríos y cambios bruscos en la temperatura ambiental.

En cambio en Panamá, dice Mackinnon, luego del descubrimiento de la enfermedad por Darling en 1906, sólo 3 casos habían sido descritos en panameños hasta 1962 agregando: "Esos 3 casos de formas progresivas de la afección correspondían a niños menores de 1 año. El diagnóstico de sólo 3 casos en una población con muy elevados índices de sensibilización a la histoplasmina (entre 60% y 90% a los 18 años) es por demás sorprendente. El clima en Panamá es cálido y húmedo durante todo el año. Este hecho podría favorecer las chances de infección del hombre desde los hábitat naturales del hongo pero, al mismo tiempo, las formas clínicas crónicas y evolutivas de la enfermedad podrían verse inhibidas. En Uruguay, en cambio, con un claro predominio de formas crónicas pulmonares o diseminadas en adultos y sin casos en niños, los índices de sensibilización a la histoplasmina son bajos (10%-11%). La ausencia de casos en niños en Uruguay podría deberse a las escasas posibilidades de infección. En países tropicales los casos en niños podrían ser explicados por tempranas infecciones en el primer año de vida y por descuidos en la protección contra los enfriamientos"⁽³¹⁾. Agregamos nosotros ahora que el primer caso de histoplasmosis en un niño en Uruguay fue recién diagnosticado en 1986 tratándose de un caso confundido con hemopatía y tratado con altas dosis de corticoides.

Hasta 1963 las únicas formas clínicas de histoplasmosis conocidas en el país eran las diseminadas con lesiones oro-faríngeo-laríngeas o cutáneas como motivo de consulta. Mackinnon sospechó la existencia de otras formas clínicas como las pulmonares guiado para ello seguramente por la experiencia en Estados Unidos. Se puso en contacto con el Prof. Michael Furcolow, reconocida autoridad científica, del Communicable Disease Center de Kansas City, Estados Unidos, resolviéndose realizar encuesta serológica para histoplasmosis en un hospital de tuberculosos en nuestro país con el fin de intentar detectar aquellas formas. De esa forma se llevó a cabo encuesta en el hospital Saint Bois efectuándose la reacción de fijación de complemento en Kansas y el resto del trabajo incluyendo el estudio micológico de los reactores positivos en nuestra Sección Micología del Instituto de Higiene. Entre 142 enfermos de la Colonia no seleccionados, 19 sueros resultaron reactivos. Estudiados los correspondientes pacientes del punto de vista micológico, se logró aislar *H. capsulatum* de dos de ellos. Se trataba de dos internados con lesiones fibrocavitarias pulmonares en los que la búsqueda previa de *Mycobacterium tuberculosis* había resultado infructuosa⁽⁴⁶⁾. Para 1968 se habían diagnosticado 23 casos en el país, todos en adultos y, salvo uno, en hombres. Diecisiete de ellos correspondían a formas diseminadas y 6 a formas pulmonares crónicas⁽⁴⁷⁾.

Blastomicosis norteamericana

A pesar de tratarse de una micosis profunda predominante en Norteamérica y secundariamente en África, sin ningún caso registrado en nuestro país, el Profesor Mackinnon quiso incluirla en la lista de afecciones en las que se investigaría el efecto de la temperatura. Efectivamente, en 1961 Conti Díaz y Mackinnon encontraron que la temperatura maximal de crecimiento de dos cepas de *Blastomyces dermatitidis* correspondía a 41°C-42°C desarrollando bien a 39°C. Se inocularon 43 cobayos por vía intracardíaca. Un grupo de 25 animales fue colocado a 10°C -20°C y otro de 18 a 35°C-37°C. Los resultados mostraron que la mitad de los animales se habían infectado pero que la infección permaneció latente en el grupo de animales mantenidos a 35°C-37°C, mientras que la enfermedad se desarrolló rápidamente produciendo la muerte de los animales colocados a 10°C-20°C. Aquellos fueron explicados por el hecho de que la temperatura interna del cobayo sube a 40°C-41°C luego de ser colocado a una temperatura ambiental de 35°C-37°C⁽⁴⁸⁾.

Cromomicosis

Los estudios sobre esta micosis profunda del dermis y celular subcutáneo fueron iniciados por Mackinnon, como decíamos al principio de esta revisión, allá por el año 1933 con la descripción del primer caso autóctono de la enfermedad. En el año 1950 presentó en un Congreso de Microbiología en Río de Janeiro un trabajo titulado "On the nomenclature of the etiologic agents of chromomycoses" con propuestas valiosas

entre otras la de incluir en el género *Phialophora* las especies *compacta* y *pedrosoi* además de *P. verrucosa*.

El tema de "temperatura y micosis" en el caso de la cromomicosis no escapó a la atención de Mackinnon. Así en un trabajo presentado en 1968⁽³¹⁾ y luego de citar nuestro trabajo sobre temperaturas maximales de los diferentes agentes de cromomicosis inspirado por él ciertamente⁽⁴⁹⁾ y sobre curación de un caso clínico mediante lámpara de infrarrojos⁽⁵⁰⁾, dice: "Al presente es imposible especular sobre la posible influencia del clima sobre la cromomicosis por no disponer de la información necesaria sobre el comportamiento de los agentes causales en su hábitat natural".

Micetomas exógenos

Este tema fue de los más relevantes en la obra de investigación de Mackinnon.

En el año 1949 describió, junto a Ferrada Urzúa de la Universidad de Chile y a Montemayor de la Universidad Central de Venezuela, una nueva especie para la ciencia a la que denominó *Madurella grisea*⁽⁵¹⁾ y que con el transcurso de los años sería reconocida como la especie más frecuente de maduromicosis (micetomas exógenos por mohos) en América Latina. Escribió varios trabajos sobre este patógeno destacándose quizá una de 1954 en la que estableció en detalle y entre otras cosas las diferencias entre las formas parasitarias es decir de los gránulos de *M. grisea* y de *M. mycetomi* (hoy día denominada *M. mycetomatis*) este último importante agente de pie de Madura por hongos negros en numerosos países, Sudán por ejemplo⁽⁵²⁾. Esta publicación lo transformó en toda una autoridad en la materia de los micetomas, hecho reconocido por los más selectos investigadores del momento quienes solicitaban pronta y frecuentemente su ayuda frente a cualquier problema de identificación de especies en cultivos o en materiales patológicos. Este reconocimiento científico que mucho nos halaga traducido entre otras muchas cosas por la designación con su nombre de otra nueva especie descrita por Borelli en 1976⁽⁵³⁾ es lo que también se merece la notable obra de nuestro profesor en otros temas como el de patogenia la paracoccidioidomicosis o el de la relación entre temperatura y micosis.

Mackinnon también se ocupó de las bacterias del orden *Actinomycetales* agentes de micetomas, sosteniendo la existencia de 5 especies: *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, *Streptomyces madurae*, *S. somaliensis* y *S. pelletieri*⁽⁵⁴⁾. Hoy día se sigue aceptando este criterio de Mackinnon con el agregado de otra especie *N. caviae* y la inclusión de las especies *S. madurae* y *S. pelletieri* en el género *Actinomadura*.

Finalmente, el tema "Temperatura y micosis" fue considerado por Mackinnon en el caso de los micetomas. Comentando los resultados de un trabajo nuestro ya mencionado sobre temperaturas maximales de agentes de micetomas y cromomicosis⁽⁴⁹⁾ y de otro referido a nocardias⁽⁵⁵⁾.

Mackinnon dice: "de acuerdo con Conti Díaz, *Nocardia asteroides* es una especie heterogénea del punto de vista de su termofilia. Todas las 5 cepas que crecieron en el laboratorio por encima de 43°C fueron aisladas de casos de nocardiosis visceral. Las 11 cepas que dejaron de crecer a 43°C consistieron en 9 aisladas de micetomas y 2 de nocardias pulmonar. Estos resultados no nos llevan a esperar un efecto beneficioso del calor en el tratamiento de los micetomas con excepción de aquellos producidos por *Madurella grisea*. La ausencia de *M. grisea* como causa de micetomas en el Sudán podría ser debida a la ausencia del hongo en la naturaleza pero debemos considerar la posibilidad de que altos valores de la temperatura ambiente no permita el desarrollo de aquel en los tejidos"⁽³¹⁾.

Criptococosis

Esta micosis profunda de importancia enorme como causa directa de muerte en individuos inmunocomprometidos y particularmente luego de la aparición del VIH-SIDA, fue también objeto de estudios por parte del profesor Mackinnon.

En 1950 y en colaboración con Gurri y Vinelli publica un trabajo sobre la pared celular de varios agentes de micosis profundas, destacando el valor de la tinción por el mucicarmín para poner en evidencia la característica cápsula mucilaginosa de *Cryptococcus neoformans*, agente de la afección⁽⁵⁶⁾.

Como ya fuera destacado, en el año 1958 orienta al autor de este trabajo en la investigación experimental en ratones de la posibilidad de la puerta de entrada

pulmonar en esta enfermedad con resultado ciertamente exitoso⁽²⁴⁾. Ello le resultó útil para proseguir sus fundamentales estudios sobre la patogenia de la paracoccidiodomicosis (ver "Paracoccidiodomicosis").

En 1962 se publicó trabajo que según palabras del propio Mackinnon "demostró en forma inequívoca que podía contraerse criptococosis en el Uruguay"⁽⁵⁷⁾.

Finalmente, el tema "Temperatura y micosis profundas" no fue abordado a través de trabajos experimentales propios en la enfermedad que nos ocupa. Sin embargo, Mackinnon puso especial énfasis en el análisis de trabajos experimentales de autores extranjeros demostrativos de un claro efecto inhibitorio de temperaturas ambientales altas sobre el curso de la enfermedad tanto en ratones como en embriones de pollo⁽³¹⁾. Suponemos nosotros ahora que tales resultados almacenados en una memoria prodigiosa puedan haber influido en los fundamentales trabajos posteriores sobre el tema en cuestión.

Micobacterias "atípicas" agentes de lesiones cutáneas y temperatura ambiental

En base a los experimentos de Shepard de 1961⁽⁵⁸⁾ logrando inyectar con éxito el bacilo de la lepra humana en la almohadilla plantar del ratón, hecho explicado principalmente por un efecto favorecedor de la baja temperatura de la región sobre la multiplicación de la bacteria y en el conocimiento de que las lesiones cutáneas producidas por *Mycobacterium marinum*, agente del llamado "granuloma de las piscinas", se localizaban esencialmente en zonas periféricas (codos, rodillas, etc.) fácilmente enfriadas por la temperatura ambiente, se realizaron experiencias de laboratorio.

Efectivamente, en 1963 Mackinnon, Conti Díaz y Yarzábal⁽⁵⁹⁾ encontraron que *M. marinum* inoculado por vía intraperitoneal a ratones blancos suizos, producía la muerte de todos los animales mantenidos a 2°C-5°C; por el contrario, murió sólo uno de los 12 animales colocados a 35°C-37°C, y probablemente esa muerte se debió a otra causa no identificada. Se concluyó que existía un efecto directo inhibitorio de la alta temperatura interna de los animales colocados a 35°C-37°C sobre la multiplicación tisular de la bacteria, cuya temperatura maximal de crecimiento en el laboratorio es apenas de 37°C. Posteriormente, en los años 1972 y 1982, pudimos diagnosticar el primer y segundo caso respectivamente de granuloma cutáneo por *M. marinum* en Uruguay logrando curación de ambos con termoterapia local^(60,61).

Micosis varias y hongos venenosos

En 1950 Mackinnon prepara antígenos del hongo *Coccidioides immitis* agente de la coccidiodomicosis y luego, con la colaboración de investigadores argentinos y chilenos, se realizan encuestas mediante pruebas cutáneas con coccidiodina en Uruguay, Argentina y Chile. Logran establecer así una línea divisoria entre zonas libres de endemia y otras endémicas en estos países señalando el hecho de que Uruguay está en zona libre de endemia⁽⁶²⁾.

En colaboración con Raúl Vignale, Casella de Vilaboa y Burgoa, publica en 1964 un muy interesante caso de ficomicosis (cigomicosis) muco-cutánea crónica y destructiva con aislamiento del agente etiológico⁽⁶³⁾. Éste fue identificado por Hesseltine y Ellis como *Mucor ramosissimus*, especie considerada excepcional como agente de la afección.

Junto a Magallanes, Bellagamba y Mariño describen en 1959, y por primera vez en el país, la dermatofilia o dermatitis micótica en ovinos del Uruguay⁽⁶⁴⁾. Afección probada luego muy común en nuestros ganados, conocida vulgarmente como "lana apelmazada" ("lumpy wool"), producida por el actinomiceto *Dermatophilus congolensis*, tiene gran importancia del punto de vista económico, pudiendo ser transmitida al hombre por contacto directo con animales infectados.

Finalmente, en colaboración con Talice y en 1934, describe en el Uruguay, y por primera vez en América del Sur, la especie venenosa *Amanita phalloides*⁽⁶⁵⁾ y luego en 1938, refiere una intoxicación colectiva producida por la especie *Amanita muscaria*⁽⁶⁶⁾.

Investigaciones de índole ecológica

Ellas representan, sin lugar a dudas, otra de las líneas de investigación fundamentales de Mackinnon.

Iniciados estos estudios en los primeros años de la década del 60, los mismos fueron incrementados y perfeccionados a partir de 1968.

Efectivamente, en este año fue aprobado y financiado por parte de la U.S. Army Research Office, el proyecto de investigación preparado por Mackinnon y Conti Díaz titulado: "ECOLOGY OF AGENTS OF MYCOSES MAINLY SOUTH AMERICAN BLASTOMYCOSIS", cuyo principal objetivo era descifrar en lo posible detalles del nicho ecológico del agente de esta última enfermedad, es decir, de *Paracoccidioides brasiliensis*. Si bien al final del estudio no se pudo lograr aquel objetivo, la investigación llevada a cabo permitió el aislamiento del medio exterior en el Uruguay, de numerosas cepas de variadas especies de hongos y actinomicetos agentes de enfermedades para el hombre, amén de otras observaciones de elevado interés científico (ver más abajo, por ejemplo "Gránulos actinomicetoides por *Pseudomonas aeruginosa*").

Sesenta y dos cepas de *Nocardia asteroides* fueron aisladas de fuentes naturales en el país y estudiadas luego en el laboratorio. La curva de resultados de sus temperaturas maximales de crecimiento mostró como hecho muy llamativo una correlación bastante estrecha con la obtenida por autores americanos con cepas de la misma especie obtenidas de diferentes fuentes. Por otra parte, la inoculación al cobayo por vía intraperitoneal reveló una relación entre temperaturas maximales y grado de patogenicidad: las cepas con mayor temperatura maximal fueron más patógenas provocando la muerte de la mayoría de los animales. Todo ello confirmó la heterogeneidad de la especie sostenida por nosotros⁽⁶⁷⁾. Posteriormente, en un trabajo de 1982 se comparó la acción patógena experimental de cepas de las tres más importantes especies de *Nocardia*: *N. asteroides*, *N. brasiliensis* y *N. caviae* en ratones inoculados en la almohadilla plantar y en el peritoneo, así como en hámsters y cobayos por vía intratesticular. Se logró confirmar una vez más la relación entre patogenicidad y termotolerancia en *N. asteroides* así como la elevada sensibilidad del cobayo para esta especie. Asimismo, *N. brasiliensis*, conocido agente de micetomas en el hombre, originó típicas lesiones de micetomas con gránulos en las almohadillas plantares de ratones⁽⁶⁸⁾.

Siete cepas de *Sporothrix schenckii*, agente de la esporotricosis del hombre y de los animales fueron aisladas a partir de 125 muestras de plantas y suelo. Las mismas presentaron las características morfológicas típicas de la especie, siendo todas ellas patógenas para el ratón. El hongo fue aislado de entre otros sustratos de pasto seco usado por las mulitas para fabricar sus nidos dentro de sus cuevas. Esto fue importante porque, como ya fuera expresado, más del 80% de los casos de esporotricosis en el Uruguay se infectan durante la cacería de mulitas, lo que constituye una situación epidemiológica única en el mundo⁽⁶⁹⁾.

Dos cepas de *Pseudoallescheria boydii* (*Allescheria boydii*) hongo agente de micetomas y de varios otros procesos⁽²⁷⁾ fueron aisladas de un total de 58 materiales en descomposición y una tercera de suelo de gallinero con abundantes trozos de madera quemada, sosteniéndose la hipótesis de que la especie pudiera ser de estirpe lignícola⁽⁷⁰⁾.

Cinco cepas de *Phialophora spinifera*, hongo negro agente de faeohifomicosis (conjunto variado de afecciones provocadas por hongos fuliginosos de la familia *Dematiaceae*), aisladas de fuentes naturales en Uruguay, produjeron sobre tubos de agar Czapek -Dox, células brotantes provistas de una gruesa cápsula no descrita antes para la especie⁽⁷¹⁾. Tal observación princeps fue confirmada a posteriori por otros investigadores.

Muy curiosamente dos principales agentes de cromomicosis, *Phialophora verrucosa* y *Phialophora (Fonsecaea) pedrosoi*, fueron aisladas con extraordinaria frecuencia del medio exterior en nuestro país. En efecto, 31 cepas fueron aisladas de trescientos veintiocho muestras de restos de plantas, suelo y otros materiales, a través de cultivos directos de suspensiones e inoculación en animales de laboratorio⁽⁷²⁾.

Llama la atención la rareza de casos clínicos de la enfermedad en nuestro territorio en comparación con la "abundancia" de las especies en el ambiente exterior.

Finalmente, en 1978 se comunicó a la IV Reunión Internacional sobre Micosis organizada por PAHO el trabajo "Aislamiento de levaduras negras del ambiente exterior en el Uruguay". Las principales especies obtenidas fueron *Exophiala spinifera*, *Wangiella dermatitidis* y *P. gougerotii*⁽⁷³⁾.

Digno es mencionar que todos estos trabajos de naturaleza ecológica impulsados y dirigidos por Mackinnon son normalmente mencionados como corresponde en los principales textos sobre la especialidad, así como también en trabajos científicos actuales de otros autores sobre el tema.

En oportunidad de otros estudios de aislamiento de hongos del medio exterior, se logró observar por primera vez en la literatura y dentro de abscesos testiculares de cobayos inoculados por tal vía, típicos gránulos actinomicetoides por *Pseudomonas aeruginosa* (bacilo pociánico) rodeados de una corona de clavos eosinofílicas⁽⁷⁴⁾.

II. Parasitosis varias

El Prof. Mackinnon incursionó asimismo en temas de parasitología general estudiando y publicando trabajos sobre enfermedades provocadas por protozoarios, helmintos y artrópodos.

Así, y como ejemplos, en el año 1955 y junto a Abbott describen un caso de sarcosporidiosis en vida de un paciente sudanés⁽⁷⁵⁾; en colaboración con Talice comunica un caso de paludismo producido por transfusión⁽⁷⁶⁾ y en 1948 publica el tercer caso nacional de distomatosis hepática⁽⁷⁷⁾. También en el mismo año refiere como hecho curioso un caso de expulsión de *Taenia saginata* por la boca⁽⁷⁸⁾ y poco tiempo antes había relatado un caso de sarna costrosa o noruega atribuida a *Sarcoptes scabiei var. equi*⁽⁷⁹⁾.

Pero algo que nos resulta de gran interés científico fue que Mackinnon quiso saber si los efectos demostrados de la temperatura ambiental sobre las micosis eran también observados en los protozoarios. Para ello eligió a *Trypanosoma cruzi*, agente de la enfermedad de Chagas y con la valiosa colaboración de la Dra. Franca Rodríguez encuentra efectivamente un efecto inhibitorio de las temperaturas ambientales altas sobre la enfermedad experimental⁽⁸⁰⁾.

Finalmente, Mackinnon desde el año 1938 en adelante, se interesa por el tema de los accidentes cutáneo-gangrenosos provocados por mordeduras de arañas, publicando varios trabajos al respecto. La principal especie responsable resultó ser *Loxosceles laeta* (la araña homicida) que curiosamente abundaba entonces en determinados sitios del Instituto de Higiene, cosa que facilitó mucho estos importantes estudios. En varias publicaciones con Jaskel Witkind se analiza en detalle la acción ponzoñosa de esta araña, la especificidad antigénica de su ponzoña y su acción patógena experimental⁽⁸¹⁾.

EN RESUMEN, EL ANÁLISIS EXPUESTO PONE EN EVIDENCIA UNA LABOR DE INVESTIGACIÓN IMPORTANTÍSIMA DE MACKINNON EN MICOLOGÍA MÉDICA CON APORTES ORIGINALES Y FUNDAMENTALES A LA CIENCIA... SU OBRA MERECE CIERTAMENTE UN RECONOCIMIENTO UNIVERSAL.

Bibliografía

1. Conti Díaz, IA. Semblanza biográfica y bibliográfica del Prof. Mackinnon (1904-1987). Sesiones de la Sociedad Uruguaya de Historia de la Medicina. Vol. XIX, 1998. Págs. 191-185.
2. Lodder, J. & Kreger- Van Rij, NJW. The yeasts. Nord Holland Publ. Co., Amsterdam, 1952.
3. Talice, RV y Mackinnon, JE. ¿Qué es *Monilia albicans*? Arch. Soc. Biol. Montevideo, 5: 48-53, 1933.
4. Mackinnon, JE. Caracteres y grado de la virulencia experimental de las torulopsidáceas de la subfamilia micotorúleas (Monilias). Tesis de Doctorado. An. Fac. Med. Montevideo, 21: 320-383, 1936.
5. Talice, RV y Mackinnon, JE. *Aspergillus (Eurotium) montevidensis* n.sp. isolé d' un cas d'otomycose chez l'homme. Compt. Rend. Soc. Biol., 107: 1007, 1931.
6. Gaminara, A y Mackinnon, JE. Nota previa sobre la existencia en el Uruguay de la tricomicosis llamada "Piedra". Arch. Soc. Biol. Montevideo, Supl. fasc.: 5: 1314-1319, 1930.

7. Mackinnon, JE y Schouten, GB. Investigaciones sobre las enfermedades de los cabellos denominadas "Piedra". Arch. Soc. Biol. Montevideo, 10: 227-266, 1942.
8. Mackinnon, JE. Primer caso autóctono de cromoblastomicosis observado en el Uruguay (Nota preliminar). Arch. Urug. Med. Cir., 3: 365-367, 1933.
9. Mackinnon, JE. Description d' une souche de *Phialophora verrucosa* (Medlar, 1915) isolé du premier cas de dermatite verruqueuse observé en Uruguay. Ann. Parasitol., 14: 78-84, 1936.
10. Mackinnon, JE. Estudio parasitológico de tres casos de esporotricosis. Arch. Soc. Biol. Montevideo. Supl. fasc, 5: 1320-1327, 1930.
11. Talice RV & Mackinnon, JE. The asteroid form in spontaneous and experimental sporotrichosis. Proc.Third. Internat. Cong. Microbiol., pág 510, 1939.
12. Talice, RV y Mackinnon, JE. Sobre algunos hongos parásitos del género *Actinomyces* Harz aislados en Montevideo. Arch Soc. Biol. Montevideo, 3: 170-173, 1931.
13. Morelli, JB y Mackinnon, JE. Actinomyose pulmonaire et généralization pyohémique par *Actinomyces israeli* (Kruse). Arch. Med. Chir. App. Resp., 13: 249-264, 1938.
14. Mackinnon, JE. Zimología Médica. 180 pág. Imp. "El Siglo Ilustrado", Montevideo, 1946.
15. Álvarez, A y Mackinnon, JE. Las características fisiológicas de la mutación "letal" de *Candida albicans*. An. Fac. Med. Montevideo, 42: 121-126, 1957.
16. Mackinnon, JE y Artagaveytia-Allende, RC. The so-called genus *Candida* Betrkhout. J. Bact., 49: 317-334, 1945.
17. Mackinnon, JE y Artagaveytia-Allende, RC. Diferentes "auxoheterotrofias" en cepas de hongos de la misma especie. An. Inst. Hig. Montevideo 2: 11-31, 1948.
18. Ainsworth, GC. Introduction to the history of medical and veterinary mycology. Cambridge University Press, 1986.
19. Mackinnon, JE y Vinelli, H. Observaciones sobre la forma multibrotante de *Paracoccidioides brasiliensis* en los cultivos. An. Fac. Med. Montevideo, 34: 461-470, 1949.
20. Mackinnon, JE y Gurri, J. Morfología y mecanismo de multiplicación de *Paracoccidioides brasiliensis* en su forma parasitaria estudiada por el método del carbonato de plata. An. Fac. Med. Montevideo, 35: 1033-1038, 1950.
21. Mackinnon, JE, Artagaveytia-Allende, RC y Arroyo, L. Sobre la especificidad de la intradermorreacción con paracoccidioidina. An Fac. Med. Montevideo, 38: 363-382, 1953.
22. Hounie, P y Artagaveytia, RC. Encuesta sobre la sensibilidad al agente de la blastomicosis sudamericana An. Fac. Med. Montevideo, 42: 27-32, 1957.
23. Mackinnon, JE. Blastomicosis sudamericana experimental evolutiva obtenida por vía pulmonar. An. Fac. Med. Montevideo, 44: 355-358, 1959.
24. Conti Díaz, IA. Criptococosis generalizada del ratón por instilación nasal. Soc. Biol. Montevideo, 23: 63-67, 1958.
25. Conti Díaz, IA. Highlights of criptococosis in Uruguay. Bull. Soc. Fr. Mycol. Med. 19(1): 83-90, 1990.
26. Mackinnon, JE. Pathogenesis of South American blastomycosis. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 53: 487-494, 1959.
27. Rippon, JW. Tratado de Micología Médica. 3º ed. Interamericana Mc Graw-Hill, 1990.
28. Conti Díaz, IA, Yarzabal, LA y Mackinnon, JE. Lesiones cutáneas, orofaríngeas, rectales y musculares por inoculación intracardiaca de *Paracoccidioides brasiliensis* al cobayo y al conejo. An Fac. Med. Montevideo, 44: 601-607, 1959.
29. Mackinnon, JE. Miositis en la blastomicosis sudamericana experimental. An. Fac. Med. Montevideo, 44: 149-155, 1959.
30. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA, Yarzabal, LA y Tavella, N. Temperatura ambiental y blastomicosis sudamericana. An. Fac. Med. Montevideo, 45: 310-318, 1960.
31. Mackinnon, JE. The effect of temperature on the deep mycoses. In: Systemic mycoses. A Ciba Foundation Symposium. Edited by G.E.W. and Ruth Porter. J.& A. Churchill Ltd. London, 1968.
32. Mackinnon, JE. Títulos, Méritos y Trabajos. Presentados al Consejo de la Facultad de Medicina con motivo del llamado para proveer la Cátedra de Parasitología, junio de 1964.
33. Mackinnon, JE. Las condiciones meteorológicas causa determinante de la frecuencia de la esporotricosis. An. Inst. Hig. Montevideo, 2: 50-68, 1948.
34. Mackinnon, JE. The dependence of the weather of the incidency of sporotrichosis. Mycopathologia, 4: 367-374, 1949.
35. Conti Díaz, IA. Sporotrichosis in Uruguay: epidemiologic and clinical aspects. In: Superficial cutaneous and subcutaneous infections. V International Conference on the Mycoses. PAHO Scient. Publ., 396, Venezuela, 1980.

36. Conti Díaz, IA. Esporotricosis. En: Micosis que afectan piel y mucosas. JM Torres Rodríguez. Ediciones Doyma, Barcelona, 1987.
37. Mackinnon, JE & Conti Díaz, IA. The effect of temperature on sporotrichosis. *Sabouraudia*, 2: 56-59, 1962.
38. Galiana, J & Conti Díaz, IA. Healing effects of heat and a rubefacient on nine cases of sporotrichosis. *Sabouraudia*, 3: 64-71, 1963.
39. Conti Díaz, IA. Contribución al conocimiento y progreso científico en Micología Médica. Impresora Federal Nuevo Sur S.A., Montevideo, Uruguay, 1997.
40. Hiruma, M, et al. Hyperthermic treatment of sporotrichosis. Experimental use of infrared and far infrared rays. *Mycoses*, 35: 293-299, 1992.
41. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA & Yarzabal, LA. Experimental sporotrichosis, ambient temperature and amphotericin B. *Sabouraudia*, 3: 556-59, 1964.
42. Conti Díaz, IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latinoamérica. *Mycopathologia*, 108: 113-116, 1989.
43. Mackinnon, JE y Gurri, J. La cápsula de *Histoplasma capsulatum* coloreada con el carmín de Best. *An. Fac. Med. Montevideo*, 36: 1191-1194, 1950.
44. Mackinnon, JE y Conti Díaz, IA. Miositis en la histoplasmosis experimental. *An. Fac. Med. Montevideo*, 44: 608-609, 1959.
45. Mackinnon, JE & Conti Díaz, IA. The effects of ambient temperature on experimental histoplasmosis of the mouse. *Sabouraudia*, 2: 31-34, 1962.
46. Conti Díaz, IA, Yarzabal, LA y Mackinnon, JE. Encuesta sobre histoplasmosis en un hospital de tuberculosis del Uruguay. *An. Fac. Med. Montevideo*, 48: 361-366, 1963.
47. Conti Díaz, IA y da Luz, Silvia. Histoplasmosis en el Uruguay. *El Tórax*, 17: 46-49, 1968.
48. Conti Díaz, IA y Mackinnon, JE. Infección evolutiva e infección latente del cobayo por *Blastomyces dermatitidis*, condicionadas a la temperatura ambiente. *An. Fac. Med. Montevideo*, 46: 280-282, 1961.
49. Conti Díaz, IA. Temperaturas maximales de agentes de micetomas y cromoblastomicosis. *An. Fac. Med. Montevideo*, 50: 190-196, 1965.
50. Conti Díaz, IA y col. Cromoblastomicosis tratada con termoterapia local. *Medicina Cutánea*, 3: 383-386, 1969.
51. Mackinnon, JE, Ferrada-Urzúa, LV y Montemayor, L. *Madurella grisea n.sp.* A new species of fungus producing the black variety of maduromycosis in South America. *Mycopathologia*, 4: 384-393, 1949.
52. Mackinnon, JE. A contribution to the study of the causal organisms of maduromycosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 48: 470- 480, 1954.
53. Borelli, D. *Pyrenochaeta mackinnonii*. Nova species agente de micetoma. *Castellania*, 4: 227-234, 1976.
54. Mackinnon, JE & Artagaveytia-Allende, RC. The main species of pathogenic aerobic actinomycetes causing mycetomas. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 50: 31-40, 1956.
55. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA y Gezuele, E. Estudio de 20 cepas de *Nocardia asteroides* y *N. caviae* de diverso origen. *El Tórax*, 17: 78-83, 1968.
56. Mackinnon, JE, Gurri, J y Vinelli, H. La membrana de la forma parasitaria de varios agentes de micosis profundas. *An. Inst. Hig. Montevideo*, 4: 90-91, 1950.
57. Salveraglio, F, Mackinnon, JE, y col. Caso autóctono de criptococosis en el Uruguay. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 25-32, 1962.
58. Shepard, CC. The inoculation of leprosy bacilli into mice by the foot- pad route. *Transactions of the Symposium on Research in Leprosy*, 247-255, 1961.
59. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA y Yarzabal, LA. Temperatura ambiental y micobacterias de la piel. *An. Fac. Med. Montevideo*, 48: 355-360, 1963.
60. Conti Díaz, IA y col. Granuloma cutáneo por *Mycobacterium marinum*. Primera observación en el Uruguay. *Rev. Urug. Pat. Clin. y Microbiol.*, 10: 37-44, 1972.
61. Conti Díaz, IA. y col. A propósito del segundo caso nacional de granuloma cutáneo por *Mycobacterium marinum*. *Med. Cut. I.L.A.*, 10: 317-322, 1982.
62. Mackinnon, JE y col. Investigaciones sobre la sensibilidad a la coccidioidina y su significado en varias zonas de los países meridionales de América del Sur. *An. Fac. Med. Montevideo*, 36: 117-1137, 1950.
63. Vignale, R, Mackinnon, JE, et al. Chronic destructive mucocutaneous phycomycosis in man. *Sabouraudia*, 3: 143-147, 1964.
64. Magallanes, N, y col. Comprobación de la dermatitis micótica en ovinos del Uruguay. *Publ. Dirección de Ganadería*, 14 pág., Montevideo, 1959.
65. Talice, RV y Mackinnon, JE. Sobre la aparición de *Amanita phalloides* en el Uruguay. *Arch. Urug. Med. Cir.*, 4: 492-494, 1934.

66. Mackinnon, JE. Intoxicación colectiva por *Amanita muscaria*. Arch. Urug. Med., Cir., 12: 677-680, 1938.
67. Conti Díaz, IA, y col. Termotolerancia y acción patógena experimental de cepas de *Nocardia asteroides* aisladas de fuentes naturales. Rev. Urug. Pat. Clin. y Microbiol., 9: 232-241, 1971.
68. Calegari, L, Asconegui, F y Conti Díaz, IA. Patogenicidad experimental de *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis* y *Nocardia caviae* de diferentes procedencias. Sabouraudia. 20: 295-302, 1982.
69. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA, et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from nature and considerations on its pathogenicity and ecology. Sabouraudia, 7: 38-445, 1969.
70. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA, et al. Datos sobre *Allescheria boydii* Shear. Rev. Urug. Pat. Clin. y Microbiología, 9: 37-43, 1971.
71. Mackinnon, JE, Gezuele, E & Conti Díaz, IA. Production of capsule and conidia by yeast-like cells of *Phialophora spinifera* and *Phialophora jeansmei*, 11: 33-38, 1973.
72. Gezuele, E, Mackinnon, JE. & Conti Díaz, IA. The frequent isolation of *Phialophora verrucosa* and *Phialophora pedrosoi* from natural sources. Sabouraudia, 10 : 266-273, 1972.
73. Conti Díaz, IA, et al. Isolation and identification of black yeasts from the external environment in Uruguay. Proc. IV. International Conference on the Mycoses. "The black and white yeasts". Scient. Publ. 356. PAHO, Brasilia, D.F., 1978.
74. Mackinnon, JE, Conti Díaz, IA, et al. Experimental botryomycosis produced by *Pseudomonas aeruginosa*. Mycopathologia. 38: 16, 1969.
75. Mackinnon, JE. y Abbott, P. A sudanese case of sarcosporidiosis. Ann. trop. Med. & Parasitology (Liverpool), 49: 308-310, 1955.
76. Talice, RV. y Mackinnon, JE. Paludismo accidental por transfusión. Arch.urug. Med. Cir., 27: 473-481, 1945.
77. Mackinnon, JE. Tercer paso de distomatosis hepática en el Uruguay. An. Inst. Hig. Montevideo, 2: 115- 116, 1948.
78. Mackinnon, JE. Expulsión de *Taena saginata* por la boca. An. Inst. Hig. Montevideo, 2: 117-118, 1948.
79. Mackinnon, JE. Sarna noruega o costrosa. Rev. argent. Dermatofilol., 27: 67-74, 1943.
80. Franca Rodríguez, ME. y Mackinnon, JE. Efectos de la temperatura ambiental sobre la infección por *Trypanosoma cruzi*. An. Fac. Med Montevideo, 47: 310- 313, 1962.
81. Mackinnon, JE. y Witkind, J. Acción patógena experimental de *Loxosceles laeta*. Arch. Soc. Biol. Montevideo, 20: 43-47, 1953.