

Dres. Martín Mayer y Félix Pifano G.
EL DIAGNOSTICO DE RUTINA DE LA
SCHISTOSOMIASIS MANSONI POR
LA INTRADERMORREACCION Y LA
REACCION DE FARLEY EN LA
CAMPAÑA SANITARIA
ANTI-BILHARZIANA



XII

CONFERENCIA SANITARIA PANAMERICANA



No. 18

XII CONFERENCIA SANITARIA PANAMERICANA

CUADERNOS AMARILLOS

PUBLICACIONES DE LA COMISION ORGANIZADORA

El diagnóstico de rutina de la
Schistosomiasis Mansoní por la
intradermorreacción y la reacción
de Farley en la Campaña Sanitaria
Anti-bilharziana

(Experiencias fundamentadas en 5.000 Intradermorreacciones y
1.900 reacciones de desviación del complemento según Farley)

POR

Profesor Dr. Martín Mayer y Dr. Félix Pifano G.

Instituto de Higiene - Caracas, Venezuela

EDITORIAL GRAFOLIT

CARACAS

1946

Las dificultades concernientes al diagnóstico de las Schistosomiasis del hombre cuando no se encuentran los huevos del parásito en la orina (*Schistosoma haematobium*) o en las heces (*Schistosoma mansoni* o *Schistosoma japonicum*), han conducido al empleo de los métodos denominados indirectos que recomendó y aplicó especialmente H. Fairley (1) y (15) en los años 1919 y 1927.

Es de importancia señalar que las manifestaciones clínicas de la Schistosomiasis mansoni no son las mismas en todos los países en donde la enfermedad reviste carácter endémico, siendo también un hecho de observación frecuente que en las formas crónicas de esta parasitosis muchas veces no se encuentran los huevos en la materias fecales. Rara vez se encuentran aquí en Venezuela las lesiones rectales tan frecuentes y bien conocidas en Egipto, motivo por el cual son consideradas en todos los textos como uno de los síntomas más característicos de la enfermedad.

En cambio, es de observación relativamente frecuente en Venezuela el complejo sintomático de Banti bilharziano, el cual ha sido descrito desde hace mucho tiempo en revistas médicas del país.

Las dificultades diagnósticas anteriormente señaladas han sido motivo para que nosotros, desde el año 1940, probáramos la aplicación de los métodos llamados indirectos (Intradermorreacción y Reacción de desviación del complemento según el método de Fairley) de tal manera que nos fuera posible utilizarlos a manera de rutina para el diagnóstico de la Schistosomiasis como complemento al diagnóstico clínico.

I - Intradermorreacción

Las Intradermorreacciones diagnósticas en enfermedades causadas por helmintos se conocen desde que Casoni, en 1911, desarrolló la Intradermorreacción para el diagnóstico de la *Echinococosis*. Fairley y Williams (1917) (1) emplearon la Intradermorreacción por primera vez para el diagnóstico de la Schistosomiasis utilizando extractos de hepatopancreas de caracoles infectados con *Schistosoma spindalis* de la cabra. W. H. Talliaferro y L. G. Talliaferro (1931) (2) aplicaron extractos de hepatopancreas de caracoles infectados con *Schistosoma mansoni*. Tomando en cuenta que 16 % de personas sanas dan una reacción positiva con extractos de caracoles limpios, Khalil y colaboradores en Egipto (1932) (3) usaron un antígeno preparado de vermes adultos de *Schistosoma bovis* porque les pareció a dichos autores muy difícil recibir suficiente número de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. Posteriormente aplicaron (4) extractos con vermes adultos de *Fasciola gigantea* del ganado vacuno. Aparentemente, Kuan-Huai-Chieh (1936) (5) ha sido el único que aplicó extractos de vermes adultos de Schistosomas del hombre. Este autor trabajó con *Schistosoma japonicum* y no encontró mucha dificultad en disponer de vermes adultos por el hecho de que ellos se encuentran en la naturaleza, además del hombre, en muchos animales domésticos y silvestres. Kuan-Huai-Chieh aplicó su antígeno en más o menos 600 personas.

Para evitar pseudo-reacciones causadas por extractos de órganos de caracoles, J. R. Rísquez y F. Vélez Boza (6), en Venezuela (1941), prepararon extractos puros de cercarias eliminadas de caracoles infectados. Culbertson y Rose (1942) (7) han emplea-

do en algunos casos extractos de un trematode de ranas (*Pneumoneces medioplexus*).

J. Oliver González y Caroline Kreiss Prat (1944) (6 a) relatan sobre Intradermorreacciones con antígenos preparados de vermes adultos y cercarias de *Schistosoma mansoni* en 96 casos de Bilharziosis de Puerto Rico, comprobados por el hallazgo de huevos en las heces, con una positividad de 100 %. Es imposible, por lo extenso que resultaría el presente trabajo, relatar la bibliografía con todos sus detalles.

Creemos que corresponde a nosotros, no obstante sugerencias anteriores (Craig y Faust, etc.) haber trabajado por primera vez en Intradermorreacciones con vermes adultos de *Schistosoma mansoni* desde el año 1940.

Como se sabe, las reacciones intradérmicas en enfermedades causadas por helmintos habitualmente se manifiestan por una reacción inmediata con su acmé entre 15 a 30 minutos, desarrollándose una papula con bordes irregulares variable según la intensidad de la reacción; en ocasiones se forman pseudópodos largos. La Intradermorreacción en Bilharziosis pertenece a este grupo. La aparición de eritema o las reacciones tardías no tienen ningún valor diagnóstico. Es lógico que habrá que hacer reacciones de control con el líquido de suspensión.

Nuestra organización para la práctica de rutina de la Intradermorreacción en el diagnóstico de la Schistosomiasis mansoni ha sido la siguiente:

(1) Para la obtención de las cercarias empleamos caracoles (*Australorbis glabratus*) infectados en condiciones naturales por cercarias de *Schistosoma mansoni*, recolectados en el Valle de Caracas por el personal del Departamento de la Campaña contra la Schistosomiasis (anteriormente bajo la dirección del doctor George W. Luttermoser). Las cercarias abandonan el huésped intermediario al ser sometidos los caracoles a la acción de la luz solar o artificial por una o más horas. Con el objeto de no depender de la naturaleza, en el sentido de tener que esperar la existencia de caracoles con infección natural, especialmente durante la estación de fuertes lluvias, hemos infectado en el laboratorio caracoles "limpios" con miracidium provenientes de hue-

vos eliminados con las heces o de huevos maduros contenidos en el interior de hígados de animales infectados en el laboratorio. Estos caracoles después de 30 a 40 días de haber sido sometidos a la infección miracidiana, suministran siempre gran cantidad de cercarias.

(2) Hemos infectado ratones y acures (cobayas) con estas cercarias colocándolos en vasos con agua que contenga abundancia de cercarias, después de haber afeitado el abdomen de los animales.

(3) Dos a tres meses después de la infección sacrificamos a los animales en caso de no haber muerto con anterioridad debido a una infección muy fuerte, recolectando los vermes de las ramificaciones de la vena porta y de los capilares del mesenterio. Una buena "cosecha" suministra cerca de 100-200 vermes provenientes de ratones y 500 y más de acures.

(4) Los vermes lavados con suero fisiológico, se recolectan en vidrios de reloj y se secan en el vacío sobre una cápsula de cloruro de calcio. Son entonces pulverizados y suspendidos en una solución de Coca con 0,4 % de fenol (en ocasiones hemos empleado Merthiolato de soda al 1/5.000 ó al 1/10.000). La experiencia nos ha mostrado que la cantidad de líquido más apta para aproximadamente 500 vermes es de 3 a 4 c. c. de solución de Coca. La suspensión la colocamos en la nevera durante 6 y más días, agitándola varias veces en el día (no fué posible disponer de un agitador eléctrico dentro de la nevera). Después hemos filtrado la suspensión por microfiltros Seitz y controlado la esterilidad.

La titulación de los antígenos por medio de la determinación de las proteínas o del peso del polvo suministró resultados deficientes, mostrándose como el método más seguro para tal fin la prueba en la práctica de lotes nuevos de antígenos en comparación con lotes ya comprobados. Estas pruebas las hemos realizado en el Servicio de Alergia de la Casa de Beneficencia. A este servicio concurren semanalmente cerca de 25 personas con síntomas sospechosos de alergia, encontrándose entre ellos algunos Bilharzianos. Por esto es posible, además de los 25 alérgenos que se aplican a los enfermos, inyectar 3 a 5 dosis de las "Bilharzinas" en estudio.

Comprobada la especificidad y seguridad diagnóstica de las reacciones positivas en casos de Bilharziosis y en personas con exclusión segura de una infección bilharziana, introducimos el método para el diagnóstico de rutina de la Schistosomiasis mansoni. Instalamos en nuestro Departamento del Instituto de Higiene un servicio bisemanal, al cual remitieron los médicos e Instituciones Asistenciales las personas con antecedentes probables y síntomas sospechosos de Bilharziosis. Se exigió como condición previa un examen de heces que no hubiera mostrado huevos de *S. mansoni*, con el objeto de economizar el material antigénico, de hecho laborioso en obtener. Habiendo nosotros mismos practicado cerca de 5.000 intradermorreacciones, se trasladó el servicio a dos centros para el diagnóstico de la Bilharziosis que el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (Dirección de Salubridad Pública) instaló en la ciudad de Caracas y en el suburbio más fuertemente infectado de sus inmediaciones (El Valle), en los cuales se practican las citadas reacciones desde fines del año 1943 y se prescriben y aplican los tratamientos adecuados. Los exámenes de heces son practicados en el Instituto de Higiene. Hace algún tiempo se ha instalado un centro diagnóstico en una población cercana, Guarenas, muy infectada con *S. mansoni*, en donde la Oficina Inter-americana de Salud Pública en colaboración con el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, lleva a efecto lucha organizada contra la Bilharziosis. *La elaboración, titulación y suministro de antígenos para estos tres centros es hecha por nosotros* y los médicos que practican las Intradermorreacciones son entrenados en nuestro Departamento con el fin de evitar en lo posible errores en la lectura de las reacciones. En casos especiales, con fines de investigación o de control riguroso en algunos casos, practicamos la reacción en nuestro Departamento, realizando también excursiones a algunas zonas infectadas con el objeto de aplicar en gran escala la reacción. Hasta el presente (mayo 1946), se han practicado en nuestro Departamento más de 7.000 intradermorreacciones, además de cerca 12.000 efectuadas en los citados centros, *totalizando aproximadamente 19.000 Intradermorreacciones aplicadas para el diagnóstico de la Bilharziosis en el país.*

Los resultados obtenidos con las primeras 5.000 Intradermorreacciones nos permitieron (19) establecer las conclusiones que siguen:

En las experiencias preliminares, 163 enfermos de un total de 171 que presentaban huevos de *Schistosoma mansoni* en las heces (95,3 %) reaccionaron positivamente; de los 8 negativos, algunos se encontraban en los últimos estadios de la enfermedad, quizás en un estadio de *anergia*.

De 253 personas de control que con seguridad no estaban infectadas con *Bilharzia*, ninguna reaccionó positivamente a pesar de que un número estaba infectado con *Necátor*, *Ascaris* o *Tricocéfalus*.

De un total de 4.000 personas no tratadas y remitidas como clínicamente sospechosas de *Bilharziosis* o con antecedentes de baños en sitios infectados; 33,6 % reaccionaron positivamente, porcentaje que corresponde a una cifra media de la infección en un material no seleccionado de Caracas y alrededores, tomando en cuenta que en las autopsias del Hospital Central "Vargas" (donde se hospitalizan enfermos de todo el país) se han comprobado infecciones bilharzianas en un 20 % y en los exámenes coprológicos de rutina en el Instituto de Higiene un 21 %.

En lo que respecta al *comienzo y curso* de la Intradermo-reacción en los diferentes estadios de la infección bilharziana, es de determinación difícil al principio: Un caso infectado con seguridad (por caída en una acequia) 18 días antes de practicarle la Intradermo-reacción reaccionó negativamente; una familia de 4 personas mostró Intradermo-reacciones positivas 35 días después de la infección por un baño. (Este lapso corresponde al término de la madurez de los vermes.) Con relación a la duración de la positividad de la Intradermo-reacción en personas infectadas y no suficientemente tratadas, encontramos reacciones positivas decenios después de la infección. Acerca del *sexo y edad* de las personas infectadas parece que el sexo masculino y la edad de 20 hasta 40 años son los que suministran el mayor porcentaje de reacciones positivas.

Sobre el asunto de si un *tratamiento* adecuado negativiza la reacción, no tenemos resultados definitivos y sólo será posible concluir definitivamente después de una larga y exacta observación de un material humano periódicamente examinado. En el grupo de reacciones referidas aquí disponemos de 200 casos en

los cuales la reacción antes del tratamiento ha sido fuertemente positiva y se volvió negativa en 40 (20 %), y débil o dudosa en 82 (43,5 %), examinados periódicamente después del tratamiento. Pero en otros no fué así, y en algunos se volvió más fuerte. Según esto nuestra opinión anterior, que quizás se puede tomar conclusiones de la I. D. después del tratamiento, no se comprobó hasta ahora.

Antígenos preparados con un solo sexo de vermes de *Schistosoma mansoni* no mostraron diferencias en comparación con antígenos elaborados con ambos sexos. *Antígenos elaborados con tejido hepático* de acures (cobayas) infiltrado por muchos huevos de *Sch. mansoni* (preparados según una sugerencia de Fuelleborn, 1926) (8), y *extractos de bazo* (sin huevos) de tales animales, también lograron reacciones positivas, pero en un grado más débil. Organos normales de control no suministraron reacciones positivas.

Experimentos con *extractos de Fasciola hepática* ("Distomina") (20) en comparación con nuestra "Bilharzina" suministraron una reacción positiva con ambos alérgenos en 50 casos, pero en 29 de éstos la reacción con "Distomina" ha sido más débil. 13 casos con una reacción positiva con "Bilharzina" reaccionaron negativamente con "Distomina" y 6 casos que han sido negativos con "Bilharzina" mostraron una reacción dudosa o débil positiva con "Distomina" (sin que haya sido posible comprobarlos como casos de Distomatosis, que es raro en el país). Solamente disponemos de dos casos respectivos: El primero tuvo huevos de *Sch. mansoni* y de *Fasciola hepática* en sus heces y resultó una Intra-dermo-reacción con una cruz con Bilharzina y de dos cruces con Distomina. El otro con pura infección de *Fasciola* logró con dos antígenos de Bilharzina una reacción negativa, la otra dudosa y con dos antígenos de Distomina una positiva con una cruz, la otra con 2 cruces. Así se comprobó el valor específico del Distomina para infecciones de *Fasciola hepática*.

Esta discrepancia prueba que no se puede aplicar el antígeno del "Distomina" —como lo han hecho Khalil y sus colaboradores en Egipto— en lugar del antígeno específico según género y especie "Bilharzina" para el diagnóstico de la Bilharziosis por su seguridad insuficiente. El resultado descrito arriba ha sido refor-

zado (en colaboración con los Drs. Guerra y Di Prisco) (21) por la aplicación alternativa de la reacción de Prausnitz-Kuestner (sensibilización de un sitio de la piel de un sujeto no sensible, inyectando a esta zona suero de una persona sensible) con sueros de casos de Bilharziosis y de Distomatosis.

II - Reacción de Desviación del Complemento según Fairley

Las reacciones de desviación del complemento en Bilharziosis fueron practicadas por primera vez por Fujinami y Nakamura en 1909 (9), quienes emplearon como antígeno un extracto alcohólico fresco de *Schistosoma japonicum*. Yoshimoto (1910) (10), Tanaka (1912) (11) y (12), Sueyasu (1916) (13) y Miyaji e Ymai (1918) (14) trabajaban también con antígenos elaborados con vermes adultos del mismo parásito para el diagnóstico de la Schistosomiasis japónica. Fairley en Egipto (1919) (15) obtuvo resultados satisfactorios empleando antígenos de vermes adultos en el diagnóstico serológico de las *Sch. mansoni* y *haematobium*, para luego abandonar tal procedimiento por haber encontrado un antígeno más potente preparado con los hepato-páncreas de los caracoles hospedadores con infección natural con las respectivas cercarias. Posteriormente Fairley usó antígenos de caracoles infectados con cercarias del *Schistosoma spindalis* de la cabra que utilizó en el diagnóstico de las Schistosomiasis del hombre y de la cabra. Entre los extractos que elaboró Fairley con caracoles, se comprobó que el mejor era el extracto alcohólico de los hepato-páncreas examinados previamente desde el punto de vista de una infección fuerte con cercarias.

Nosotros iniciamos estos estudios desde el año 1939, siguiendo la última técnica de Fairley. La *elaboración y técnica*, que después de suficiente estudio ha sido introducido en la práctica, ha sido la siguiente:

- 1) Selección de caracoles (*Australorbis glabratus*) fuertemente infectados con cercarias de *Sch. mansoni* por la disección y el examen microscópico del hepato-páncreas.

- 2) Los hepato-páncreas infectados se suspenden en alcohol absolutus purísimo en cantidad de 1,0 c. c. por cada hepato-pán-

creas. Se maceran comprimiéndolos ligeramente con una varilla de vidrio, se agitan por 20 minutos y se coloca durante 24 horas en la estufa de 37°. Después se filtra, se coloca el filtrado a 45° con una corriente de aire, concentrándolo hasta que aparece enturbiamiento. Los antígenos se conservan a la temperatura ambiente, al contrario de Fairley, porque en la nevera la colesiterina del antígeno se precipita. Hemos preparado antígenos de control según el mismo procedimiento de caracoles normales y parasitados con otras cercarias.

3) Después se efectúa la titulación determinando la dilución máxima que fije el complemento en presencia de un suero positivo conocido. Como en las reacciones de tipo Wassermann, es necesario determinar el poder anti-complementario y la sensibilidad del antígeno, así como también la especificidad con sueros no bilharzianos (de personas normales, sífilis, lepra, tuberculosis, y otras helmintiasis).

4) La reacción se practica en conformidad con las reglas de la reacción de Wassermann: sistema hemolítico anticarnero y complemento normal de ccbaya en presencia de una suspensión de glóbulos rojos de carnero. Es conveniente probar siempre con un suero testigo positivo y con uno de persona no bilharziana.

En total hemos practicado 1.932 reacciones hasta a mediados del año 1944, y sobre este total será hecho el análisis de los resultados. Hasta el mes de mayo de 1946 llegamos a un total de 2.200. Al contrario de la Intradremo-reacción, la reacción de Fairley se practica solamente en nuestro departamento de Investigaciones del Instituto de Higiene. El material para la reacción de Fairley es mucho más restringido que el de la Intradermo-reacción, ya que se practica la reacción serológica solamente en casos con Intradermo-reacción dudosa o negativa, pero sospechosos de la enfermedad, así como también en casos de Bilharziosis sometidos a tratamiento con el objeto de estudiar el comportamiento de la reacción durante la medicación.

Los resultados registrados (17 y 18) por la reacción de Fairley en nuestro material de estudio se resumen a continuación:

En 238 personas con Bilharziosis segura (presencia de huevos en las heces) la reacción de Fairley fué positiva en 217 (91,17 %);

en 120 personas sanas, sin sospecha de contacto con cercarias, las reacciones fueron negativas; lo mismo en 300 personas que padecían de otras afecciones con excepción de 3 casos de ictericia, que provenían de zonas no endémicas de Bilharziosis. Sueros sífilíticos, no bilharzianos, y de personas con parasitismo por nematodos y cestodos, han suministrado siempre reacciones negativas.

Excluyendo los casos tratados y aquellos con huevos de *Sch. mansoni* en las heces el porcentaje de positividad que se registró en las 1.298 personas restantes fué de 40,56 % contra un porcentaje de 33,6 % en Intradermo-reacciones. Esto podría explicarse por el hecho de que en muchos casos la reacción de Fairley fué practicada en casos con Intradermo-reacción dudosa.

Los anticuerpos específicos en el suero sanguíneo de Bilharzianos han sido comprobados después de la tercera semana de los baños infectantes. En 163 bilharzianos tratados con tartrato doble de antimonio y potasio (emético), la reacción de Fairley se negativizó en el 5,26 % de los casos después de la primera cura completa de emético y en el 35 % después de la segunda cura.

R e s u m e n

Debido a que muchas veces el diagnóstico de la Schistosomiasis es difícil por la ausencia de los huevos en las heces, los autores han elaborado e introducido en Venezuela —donde la enfermedad es endémica— los métodos indirectos del diagnóstico.

1) *La Intradermo-reacción*, para la cual se prepararan los antígenos de vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. Estos han dado una reacción positiva en experimentos preliminares en un 95 % de 171 casos seguros comprobados por el hallazgo de los huevos en las heces. En 300 casos con exclusión de una infección bilharziana la reacción ha sido siempre negativa.

Aplicada posteriormente la Intradermo-reacción en gran escala en 4.000 casos sospechosos por la clínica o antecedentes epidemiológicos y no tratados, se comprobó un 33,6 % de personas infectadas para el área de Caracas.

Antígenos preparados con *Fasciola hepática*, como los usaron otros autores, no han dado resultados idénticos en la Intradermo-reacción, como se mostró en comparación con "Bilharzina", y también con el método según Prausnitz-Kuestner.

2) *La reacción del desviamiento del complemento* según Fairley con un antígeno preparado con el hepato-páncreas de caracoles infectados con cercarias de *Schistosoma mansoni*, comprobó un resultado positivo en un 92 % de casos seguros de Bilharziosis. Aplicado después en 1.298 casos sospechosos se mostró un titer de positividad de 40 % de personas examinadas que vinieron de los distritos de Caracas. El porcentaje es mayor que

con la Intradermo-reacción porque hemos ejecutado la reacción de Fairley especialmente en casos que han dado anteriormente una I. D. R. muy débil o sospechosa. Las dos reacciones se completan así recíprocamente.

Sobre el comportamiento de las dos reacciones después de un tratamiento adecuado —a pesar que la I. D. R. se volvió negativa en un 20 % de 200 casos y la R. de Fairley en 35 de 163 casos— se puede concluir definitivamente solamente después de una larga observación.

Usadas las dos reacciones por primera vez en tan gran escala, hemos organizado su elaboración en tal forma de rutina en Venezuela que ha permitido llegar hasta ahora a más de 19.000 Intradermo-reacciones y de 2.200 reacciones de Fairley.

Por nuestra iniciativa se aplica especialmente la Intradermo-reacción hoy día en la campaña sanitaria antibilharziana del país (en tres Dispensarios antibilharzianos) regularmente, permitiendo por su aplicación sencilla elegir las personas infectadas y tratarlas, si hay necesidad, porque la reacción positiva prueba con seguridad la infección.

SUMMARY

In view of the fact that the diagnosis of Schistosomiasis mansoni is at time difficult on account of the absence of eggs in the stools, the authors have elaborated and introduced in Venezuela, where the disease is endemic, the indirect methods of diagnosis.

I. THE INTRADERMO-REACTION: We used antigens prepared with adult vermes of Schistosomiasis mansoni. These have given a positive reaction in preliminary experiments in 95 % of 171 sure cases, confirmed by the finding of eggs in the stools. In 300 cases with the exclusion of infection, the reaction has always been negative. Applied afterwards in a large scale in clinically suspected cases or those with antecedents (baths in infected regions) 33,6 % of persons in the district of Caracas proved to be infected.

Antigens prepared with Fasciola hepatica as used by other authors have not given exact results, as could be proved in comparison with "Bilharzina"; and also with the method of Prausnitz-Kuestner.

II. THE REACTION OF COMPLEMENT FIXATION ACCORDING TO FAIRLEY, with an antigen prepared from Hepato-pancreas of snails infected with Cercariae of Schistosoma mansoni, confirmed a positive

reaction in 92 % of sure cases of Bilharziosis. Applied afterwards in 1298 suspicious cases, a titer of positivity in 40% of people examined in the district of Caracas was found. (The percentage is higher than with the Intradermo-reaction because we have carried out Fairley's test specially in cases that gave previously only a very weak or suspicious reaction in the Intradermal test. The two reactions thus reciprocally complement each other.

Concerning the behaviour of the two reactions after an adequate treatment—in spite of the fact that the Intradermo-reaction became negative in 20 % of 200 cases and that Fairley's test became negative in 35 % of 163 cases—definitive conclusions can only be arrived at after longer observation periods.

After having used the two reactions for the first time on large scale, we have organized its elaboration in such a routinary way in Venezuela, that is has been possible to carry out about nineteen thousand Intradermo-reactions and 2.200 Fairley tests.

By our initiative the Intradermic test for the diagnosis of Bilharziosis is used today as routine in three special dispensaries for the Sanitary Campaign against Bilharziosis because of its simplicity of application and its reliability in the detection of infected persons.

Bibliografía

1. **Fairley, N. H., & Williams, F. H.**—A preliminar report on an Intra-dermal reaction in Schistosomiasis. *Med J. Australia* **14**: 811 (1927).
2. **Taliaferro, W. H., & Taliaferro, L. G.**—Skin reactions in persons infected with *Schistosoma mansoni*. *Pto. Rico Jl. Public Health & Trop. Med.* **7**: 25 (1931).
3. **Khalil, M., & Hassan, A.**—A preliminary note on a new skin reaction in Human Schistosomiasis. *Jl. Egypt. Med. Assoc.* Nº 15: 129 (1932).
4. **Hassan, A., & Betashe, M.**—*Fasciola gigantica* an antigen for the skin reactions in human Schistosomiasis. *Jl. Egypt. Med. Assoc.* Nº 12: 991 (1934).
5. **Khan Huai Chieh.**—Intracutaneous reactions with *Schist. japonic.* Antigen. (prelimin. report) *Chinese medical Jl. Supl.* Nº 1: 387 (1936).
6. **Rísquez, J. R., & Velez Boza, F.**—Nota prelim. acerca de algunas reacciones alérgicas observadas en casos de *Bilharziosis mansoni*. *Gac. Méd. Caracas*. 1941.
- 6-a. **J. Oliver González y Carolina Kreiss Pratt.**—Cutireacción y precipitinoreacción con antígenos procedentes de cercarias y vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. *Pto. Rico Jl. Publ. Health & Trop. Medic.* **20**: 249 (1944).
7. **Culbertson, J. T., & Rose, H. M.**—Skin tests in Schistosomiasis patients with antigen from *Pneumoneces medioplexus*. *Journ. of Parasitology* Nº 6: 21 (1942).
8. **Fuelleborn, F.**—Spezifische Kutanreaktionen bei Infektion mit *Strongyloides* und anderen Helminthen. *Arch. Schiffs. u. Tropenhyg.* **30**: 732 (1926).
9. **Fujinami, A., & Nakamura, H.**—Serum reaction of calf, experimentally infected with *Schistosoma japonicum*. *Kyoto Igakai Zasshi* **6**. Nº 4 (1909).
ref: *Supl. series to the Indian Jl. of Med. Research* Nº 17 (1930).

10. **Yoshimoto, M.**—Ueber die Komplementbindungsreaktion bei der SSchistosomumkrankheit in Japan. Ztschr. f. Immunitaetsf. & exp. Therapie 5: 438 (1910).
ref: Supl. series to the Indian Jl. of Med. Research N^o 17 (1930).
11. **Hayami, T., & Tanaka, M.**—Serum reaction of animals infected with Schistosomiasis japonica. Kyoto Igakai Zasshi 7. N^o 4 (1910).
ref: Supl. series to the Indian Jl. of Med. Research N^o 17 (1930).
12. **Tanaka, M.**—The complement fixation test for Schistosoma japonicum Chu-Gai Ijo Shimpo Tokio N^o 33: 72 (1912).
ref: Supl. series to the Indian Jl. of Med. Research N^o 17 (1930).
13. **Sueyasu, Y.**—Complement fixation in horses affected with Schistosomiasis. Kyoto Igakai Zasshi 22: 188 (1916).
ref: Supl. series to the Indian Jl. of Med. Research N^o 17 (1930).
14. **Miyaji & Imai, B.**—Serolog. Studien bei Schistos. japon. Zentralbl. f. Bacteriol. O. 106: 237 (1928).
ref: Supl. serie Indian Jl. Med. Research N^o 17 (1930).
15. **Fairley, N. H.**—The discovery of a specific complement fixation test for Bilharziasis and its practical application to clinical medicine. Journ. of the Royal Army Medic. Corps 32: 449 (1919).
16. **Fairley, N. H.**—Studies on the Chemotherapy and Immunity reactions of Schistosomiasis (Sch. spindalis & haematobium) Transact. Royal Soc. Tropical Medicin & Hyg. 20: N^o 4.236 (1926).
17. **Mayer, M., & Pifano, F.**—Reacciones serológicas en Bilharziosis mansoni según el método de Fairley. Revista Sanidad y Asist. Social. Caracas. 6: N^o 5, p. 290 (1941).
18. **Pifano, F., & Mayer, M.**—Sobre el comportamiento de la reacción de Fairley en los estadios clínicos de la Schistosomiasis mansoni, ibidem 7: N^o 3, p. 379 (1942).
19. **Mayer, M., & Pifano, F.**—El diagnóstico de la Schistosomiasis por la Intradermo-reacción con vermes adultos de Sch. mansoni. Revista Sanid. Asist. Soc. Caracas. 10: N^o 1, p. 1 (1945).
20. **Mayer, M., & Pifano, F.**—Intradermorreacciones comparativas con extractos de Sch. mansoni y Fasciola hepática. ibidem p. 45.
21. **Guerra, P., Mayer, M., y & J. Di Prisco.**—La especificidad de las Intradermorreacciones con antígenos de Sch. mansoni y Fasciola hepática comprobada por el método de Prausnitz-Kuestner. ibidem p. 51.
22. **Mayer, M., & Pifano, F.**—La reacción de desviación del complemento según Fairley, en la Schistosomiasis mansoni. ibidem p. 66.