

11227
14
2ej-



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI

**"REVALUACION DE LA PRUEBA DE WIDAL EN EL
DIAGNOSTICO DE FIEBRE TIFOIDEA".**

TESIS DE POSTGRADO

*Que para obtener el titulo de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA*

p r e s e n t a

DRA. ELIANA CEJUDO CARRANZA

Asesor: Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Indice

	Página
Dedicatoria	1
Agradecimientos	3
Introducción	7
Objetivos	19
Hipótesis	21
Material y Métodos	23
Resultados	29
Conclusiones	36
Bibliografía	39

Introducción

La *Fiebre Tifoidea* constituye todavía en nuestro país un problema de salud pública, que por las características socioeconómicas y culturales continúa siendo una enfermedad endémica. Aunque es una enfermedad autolimitada tiene el riesgo de complicaciones potencialmente fatales dentro de las primeras semanas de la enfermedad, (*perforación intestinal, meningitis, hemorragia intestinal*), que se evitan con un tratamiento oportuno. Por ello el diagnóstico temprano es de suma importancia.

El aislamiento de la *Salmonella Typhi* en la sangre, médula ósea, orina, heces y otros líquidos corporales continúa siendo el método diagnóstico más confiable, pero tiene la desventaja de que no es barato, no todos los laboratorios rutinarios son confiables y a veces los resultados son tardíos.

La *Fiebre Tifoidea* constituye todavía en nuestro país un problema de salud pública, que por las características socioeconómicas y culturales continúa siendo una enfermedad endémica. Aunque es una enfermedad autolimitada tiene el riesgo de complicaciones potencialmente fatales dentro de las primeras semanas de la enfermedad, (*perforación intestinal, meningitis, hemorragia intestinal*), que se evitan con un tratamiento oportuno. Por ello el diagnóstico temprano es de suma importancia.

El aislamiento de la *Salmonella Typhi* en la sangre, médula ósea, orina, heces y otros líquidos corporales continúa siendo el método diagnóstico más confiable, pero tiene la desventaja de que no es barato, no todos los laboratorios rutinarios son confiables y a veces los resultados son tardíos.

Tradicionalmente la prueba de Widal se ha usado desde su introducción en 1896 (1), como una prueba diagnóstica más o menos específica y relativamente temprana de *fiebre tifoidea*, y como sustituto del diagnóstico bacteriológico cuando ésta no es posible, es decir en lugares pequeños con pocos recursos.

En un estudio retrospectivo que se realizó para valorar la utilidad diagnóstica de las reacciones febriles (2), se analizaron un total de 202 solicitudes de reacciones febriles en un período de 42 meses, encontrándose que ningún diagnóstico fue hecho utilizando el panel completo de los 6 antígenos de las reacciones febriles. Solamente se hizo el diagnóstico serológico en tres casos de los cuales tenían una historia epidemiológica positiva muy sugestiva de la enfermedad previo a ordenar las reacciones febriles. Sugiriendo que en este estudio, especialmente el grupo de los antígenos de la

Salmonella typhi son sobre-utilizados y frecuentemente son difíciles de interpretar y que es mucho más importante hacer el diagnóstico en base a hallazgos clínicos y criterios epidemiológicos.

Recientemente se ha cuestionado la utilidad diagnóstica de la prueba serológica de aglutinación. De Villier y cols (3), realizaron un estudio comparando 4 antígenos tifoídicos fabricados comercialmente y encontró una diferencia de dos a cuatro veces del valor inicial utilizando el suero del mismo paciente. Schoerder y cols (4) haciendo una revisión de la interpretación clínica y el valor diagnóstico de la prueba de Widal, en el Centro de Enfermedades de Atlanta, también concluye que no es específica, que está pobremente estandarizada, con frecuencia confusa y difícil de interpretar. Agrega que no existe un consenso en la literatura en el criterio diagnóstico para interpretar la reacción de Widal, ya que en un paciente no vacunado el

diagnóstico serológico se ha hecho tradicionalmente en base a uno de dos criterios; la elevación de cuatro veces los títulos del antígeno "O" ó títulos mayores de 1:50 a 1:100 en una sola muestra tomada en las primeras dos o tres semanas de la enfermedad.

Wicks y colaboradores ⁽⁵⁾, encontraron resultados completamente negativos en 26 de 123 pacientes (21%) aún con cultivos positivos, y con títulos inferiores a los considerados diagnósticos en otros 34 pacientes, o sea, casi un 50% de la posibilidad de falla en el diagnóstico.

Además existen otros inconvenientes que aumentan la dificultad en su interpretación y su aplicación como son los siguientes: la variabilidad en las técnicas de interpretación de los diferentes laboratorios ⁽⁶⁾, por ejemplo, en zonas endémicas como Sudáfrica, los títulos considerados positivos son igual o mayor de

1:200 para el antígeno "O", ya que al analizar los resultados de la prueba de Widal en la población de Transvaal en relación a casos de *Fiebre Tifoidea* confirmados bacteriológicamente se encontró que más del 75% de estos pacientes tuvieron títulos de aglutininas en 1:200 o más, tanto para el antígeno "H" como el "O". En zonas no endémicas como la Unión Americana los títulos de 1:100 de aglutininas "O" son considerados positivos.

En nuestro país ^(8,9), hasta el momento actual la cifra se ha establecido como positiva para el diagnóstico con títulos de 1:160 y se le suele dar más valor al movimiento que tenga el título en determinaciones semanales sucesivas que al resultado aislado de una sola determinación, pero ello implica que el diagnóstico ha de posponerse por lo menos una semana para juzgar si el título se elevó significativamente.

La falta de elevación de títulos de aglutininas en algunos pacientes con la enfermedad (*F. tifoidea*), es otro hecho real, notificado ya en varias publicaciones (5,7), por ejemplo en el trabajo de Somerville en Transvaal, de un total de 330 pacientes con *Fiebre tifoidea* comprobados bacteriológicamente, 30 (9%) no tuvieron títulos de aglutininas demostrables en ningún estadio de la enfermedad. En este mismo estudio se observó elevación de títulos de aglutininas en valores considerados diagnósticos hasta en el 4.6% de los sujetos sin la enfermedad.

Otros factores que modifican la utilidad de la prueba de Widal son los siguientes:

La presencia de alguna enfermedad inmunosupresora como la *Leucemia, Cáncer avanzado o Agammaglobulinemia*, modifican la respuesta en la producción de anticuerpos

(6). En los adictos a narcóticos parece observarse mayores títulos de aglutininas que en la población normal, hecho observacional que fué confirmado por Vogel y Cols ⁽¹⁰⁾, al estudiar a drogadictos en un Centro de Desintoxicación en Nueva York, donde se obtuvo suero para la realización de la prueba de Widal, captando un total de 95 hombres y 80 mujeres drogadictos los cuales fueron comparados con un grupo control con igual edad y sexo. La diferencia entre adictos y controles fué estadísticamente significativa ($p < 0.05$) principalmente para el antígeno tifóidico "O" tanto para los hombres como para las mujeres. También se observó que el suero de los drogadictos reacciona a una dilución de 1:80 con un mayor número de antígenos febriles. No se sabe si estos resultados residen o se puede explicar por las múltiples infecciones o enfermedades hepáticas habituales en los drogadictos o bien a diferencias étnicas o socioeconómicas. El hecho es que cualquier

diagnóstico basado en estas pruebas serológicas está abierta a discusión y debe tenerse en cuenta al estudiar la fiebre de origen desconocido, ya que no es infrecuente en los drogadictos.

La aplicación de la vacuna antitifoídica, causa elevación de aglutininas "O" por meses y elevación de aglutininas "H" por años ^(4,8,9), por lo que la inoculación previa o reciente puede hacer a la reacción de Widal de poca utilidad. Esto desde luego no es un problema en países donde la *Fiebre tifoidea* es endémica ya que pocos casos han sido vacunados.

Puede haber elevación de aglutininas hacia antígenos tifoídicos durante las infecciones por *Salmonella no typhi* ^(11,12), ya que existen distintos grupos serológicos dependiendo del antígeno somático "O", por ejemplo, todos los organismos del grupo D al cual pertenece la *Salmonella typhi* poseen el antígeno "O"-9, así que 59 de 78 de los

serotipos del grupo D incluyendo a la *Salmonella typhi* también tienen el antígeno "O"-12. Por lo que la infección de cualquier serotipo en este grupo pueden producir anticuerpos que reaccionan con el antígeno "O" empleado en la reacción de Widal. Además todos los organismos del grupo A y B poseen el antígeno "O"-12 ocasionando reacción cruzada y produciendo falsas positivas. Situación que resulta de suma importancia ya que no son raras las infecciones por *Salmonella no typhi*. Como ejemplo de esto tenemos el caso informado por Reynolds y Cols. ⁽¹¹⁾, con elevación de títulos del antígeno "O" en rangos diagnósticos (1:320) en una niña de 2 años con infección por *Salmonella typhi-murium*.

Los títulos de anticuerpos pueden elevarse durante enfermedades febriles con fondo inmunológico. Parece ser que las proteínas inmunes además de aquellas inducidas por la *Salmonella typhi* pueden reaccionar en forma cruzada con

suspensiones aglutinables ocasionando falsas positivas como los casos informados de: *Hepatitis Crónica Activa (13)*, *Artritis Reumatoide*, *Lupus Eritematoso Sistémico*, *Mieloma Múltiple*, *Eritema Nudoso*, *Fiebre Reumática*, *Nefritis*, *Síndrome Nefrótico*, *Púrpura de Henoch- Schönlein* y *Colitis Ulcerativa*. En el trabajo de Senewiratne y colaboradores ⁽¹³⁾, se detectaron a 61 pacientes con alteraciones inmunológicas como las mencionadas previamente, constituyendo un 11.5% es decir 7 casos con títulos de aglutininas de 1:160 o más.

La administración de antibióticos como la Ampicilina o el Cloranfenicol durante las primeras semanas de la enfermedad modifica la síntesis de anticuerpos, previniendo una posterior respuesta inmunológica a la infección por lo que no se podría el diagnóstico de *Fiebre Tifoidea* si un paciente recibe este tipo de tratamiento ^(4,15).

Finalmente los resultados de los cultivos casi uniformemente son positivos antes de que los títulos de aglutininas "O" se eleven a cuatro veces su valor inicial, elevación que probablemente sea la única que pueda considerarse diagnóstica de *Fiebre Tifoidea* (5,12).

Con las disertaciones anteriores concluimos que la Reacción de Widal es una prueba inmunológica y como tal debe ser llevada a cabo bajo condiciones cuidadosamente estandarizadas, ya que es susceptible de múltiples modificaciones, que finalmente hacen de ella una herramienta diagnóstica de dudosa confiabilidad, máxime si se utiliza de una manera indiscriminada, sin base a criterios clínicos y epidemiológicos como creemos que ocurre en nuestro medio y que disminuye aún más la exactitud de la prueba, lo mismo que aumenta los costos de funcionamiento y tiempo de un laboratorio.

Objetivos

- 1.-** Precisar la utilidad de la Prueba de Widal para hacer o excluir el diagnóstico de *Fiebre Tifoidea*.

- 2.-** Aplicar la metodología moderna para definir la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba.

- 3.-** Establecer la importancia de la Prueba de Widal en el estudio de pacientes con fiebre.

- 4.-** Modificar el patrón de uso de la Prueba de Widal.

Hipótesis

**La hipótesis de trabajo fué la siguiente:
Consideramos que la reacción o Prueba de Widal es
de poca utilidad para el diagnóstico de *Fiebre
Tifoidea* y que en ocasiones incluso es desorientadora.**

Material y Métodos

El estudio se llevó a cabo en el lapso de enero a septiembre de 1988, tiempo durante el cual se captó la información de pacientes con *Síndrome febril*, en las áreas de hospitalización de los departamentos de Medicina Interna de los Hospitales del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicados en la zona sur de la ciudad de México que conforman el subsistema Centro Médico Nacional del curso de *Especialización en Medicina Interna* y que incluye los siguientes Hospitales: Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera", Hospital General de Zona No. 1A "Los Venados", Hospital General de Zona No. 8 "San Angel", Hospital General de Zona No. 32 "Villa Coapa" y el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional.

Se incluyeron pacientes adultos con fiebre de por lo menos 38°C, de una semana de evolución, que estuvieron hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, con

edades comprendidas entre los 16 y 60 años, independientemente del sexo. Fueron excluidos aquellos que tuvieron antecedentes de infección por *Salmonella* o uso de vacuna antitifoídica en los últimos dos años, así como el antecedente de uso concomitante de antimicrobianos, o bien que cursaran con alguna enfermedad inmunosupresora como *Leucemia*, *Linfoma*, *Cáncer avanzado* o drogas inmunosupresoras. También se excluyeron a todos los pacientes con fiebre en los que no se haya podido demostrar, sin lugar a dudas, la causa de la fiebre, independientemente de los resultados de la Reacción de Widal.

Se determinó la presencia o ausencia de anticuerpos contra en antígeno "O" y "H" de la *Salmonella typhi* por el método de la aglutinación en placa (Reacción de Widal), al final de la primera semana y durante la segunda semana de hospitalización. Al igual que estudios bacteriológicos semanales para aislamiento de la bacteria en orina, heces,

sangre y médula ósea en caso necesario. En todos los casos se pidió Biometría Hemática completa, el resto de los exámenes solicitados fueron los habituales en el estudio de pacientes con fiebre.

Se formó un grupo control de sujetos sanos que dieron su consentimiento para la realización de la prueba de Widal, con edades comprendidas entre los 16 y 60 años, con los mismos criterios de exclusión que el grupo de pacientes con fiebre.

Los datos fueron tomados del expediente clínico y anotados en hojas especiales diseñadas que incluían, nombre del paciente, No. de cédula, edad, sexo, tiempo de evolución de la fiebre, datos clínicos complementarios, hallazgos de laboratorio, cultivos, títulos de aglutininas y diagnósticos establecidos. Posteriormente la información se vació en hojas de recolección de datos en cada hospital y finalmente se transcribió en hojas de concentración de

acuerdo con el grupo en el que haya quedado incluido cada paciente.

Los pacientes no se sometieron a ningún procedimiento agresivo o diferente de los que requerían para su atención médica, aún fuera de este protocolo. Al médico tratante de cada caso se le solicitó su autorización para incluir al paciente en el estudio y se le informó que esto no mermaba su libertad para proceder conforme se lo indicara su criterio.

El análisis estadístico de los resultados se llevó a cabo mediante Tablas R.O.C. (*Receiver Operating Characteristics*) para determinar el punto de corte de cada prueba en la primera y segunda semana de la enfermedad, tanto para antígeno "O", "H" y cuenta de leucocitos al final de la primera semana. Además se elaboraron tablas de contingencia simple 2x2 para estimar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de cada prueba. Los resultados

se expresan como porcentaje de los límites de intervalo de confianza de 95% para cada observación.

Resultados

29

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Finalmente se estudiaron 19 casos consecutivos de *Salmonellosis* del 10. de enero de 1988 al 30 de septiembre del mismo año, con edad promedio de 27.5 años, con un rango de 17 a 48 años, con diagnóstico de infección por *S. typhi* corroborado con hemocultivo en 13 casos, con mielocultivo en 4 casos y en 2 casos con ambos cultivos positivos.

Al mismo tiempo se estudiaron como testigos a 17 sujetos con enfermedad febril de otra etiología comprobada y además con hemocultivo y mielocultivo negativo para *Salmonella typhi*, los cuales tuvieron una edad promedio de 32 años y con rango de edad de 19 a 60 años. En 4 de ellos se diagnosticó Urosepsis, en 2, Hepatitis, 1 con Tuberculosis renal, 1 con Endocarditis infecciosa, 1 con Brucelosis, otro con Eritema nudoso, 1 con Absceso hepático amibiano, 1 con Triquinosis, 1 con

Colecistitis aguda, 1 con Giardiasis, 1 con Sepsis por Acinetobacter y 1 con Linfoma.

Se excluyeron del estudio otros 29 pacientes con enfermedad febril con hemocultivo y mielocultivos seriados negativos en los cuales no se pudo comprobar la causa de la fiebre o ésta se autolimitó.

Como se comentó anteriormente, se practicó la reacción de Widal al final de la primera semana y al final de la segunda semana de la enfermedad del inicio de los síntomas pudiendo titularse antígeno "O" en 14 de 19 pacientes positivos para la enfermedad en la primera semana y en 15 de 19 pacientes positivos para enfermedad en la segunda semana. Para el antígeno "H" el número de pacientes fué de 13 y 12 respectivamente (1a. y 2a. semana). De los pacientes testigos se pudo titular niveles de antígeno "O" en 15 de 17 pacientes en la primera semana y en 11 de 17 en la segunda

semana. A todos se les midió la cuenta de leucocitos en la primera semana.

Con los resultados se construyeron tablas R.O.C. para determinar el punto de corte de cada prueba en la primera y segunda semanas y se elaboraron tablas de contingencia 2x2 para estimar la sensibilidad y especificidad y valores de predicción de cada prueba. Los resultados se expresaron como porciento de los límites de intervalo de confianza de 95% para cada observación.

En la primera semana se encontró para el antígeno "O" una sensibilidad de 78.5%, con intervalo de confianza de 56.9% a 100% y una especificidad de 48.5% con intervalo de confianza de 19.5 a 68.1%, con punto de corte con títulos de 1:80, (Tabla I). En cuanto al valor predictivo positivo en la primera semana a estos títulos de 1:80 o mas fué de 55% con un intervalo de confianza de 33 a 76.8% y el valor predictivo negativo en esta primera semana, con títulos de 1:80 para

REVALUACION DE LA REACCION DE WIDAL EN
EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE

Primera Semana

Título 1:80

Tabla I

PRUEBA	SEN %	IC %	ESP %	IC %	VPP %	IC %	VPN %	IC %
Tífico "O"	78.5	56.9 a 100	48.5	19.5 a 68.1	55	33 a 76.8	70	41.6 a 98.4
Tífico "H"	61.5	40.7 a 82.2	53.4	28.1 a 78.3	53.3	28 a 78.5	61.5	35 a 87.9

el antígeno "O" fué de 70% con intervalo de confianza de 41.6 a 98.4%. Se observó los mismo con el antígeno "H" encontrando un 61.5% de sensibilidad, especificidad de 53.4%, un valor predictivo positivo de 53.3% y valor predictivo negativo para la prueba de 61.5% en la primera semana.

Ahora bien, en la (Tabla II), se observa lo que sucedió en la segunda semana con títulos de 1:160, para el antígeno "O"; se encontró una sensibilidad de 80% con un intervalo de confianza de 59 a 100% y una especificidad de 36.4% con intervalo de confianza de 7.9 a 64.8%, un valor predictivo positivo (VPP) de 63.1 y valor predictivo negativo (VPN) de 57.1%. En cambio para el antífgeno "H" una sensibilidad de 50%, especificidad de 63.7%, VPP de 60% y VPN de 63.6%.

En cuanto a los Leucocitos totales (Tabla III), con cifras menores de 6,000 tenemos una sensibilidad de 57.9%,

REVALUACION DE LA REACCION DE WIDAL EN
EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE

Segunda Semana

Título 1:160

Tabla II

PRUEBA	SEN %	IC %	ESP %	IC %	VPP %	IC %	VPN %	IC %
Tífico "O"	80	59 a 100	36.4	7.4 a 64.8	63.1	41.4 a 84.8	57.1	20.4 a 93.8
Tífico "H"	50	21.7 a 78.3	63.7	35.3 a 92.1	60	30 a 90	63.6	35.1 a 92

REVALUACION DE LA REACCION DE WIDAL EN
EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE

Primera Semana

(Menos de 6,000 Leucocitos)

Tabla III

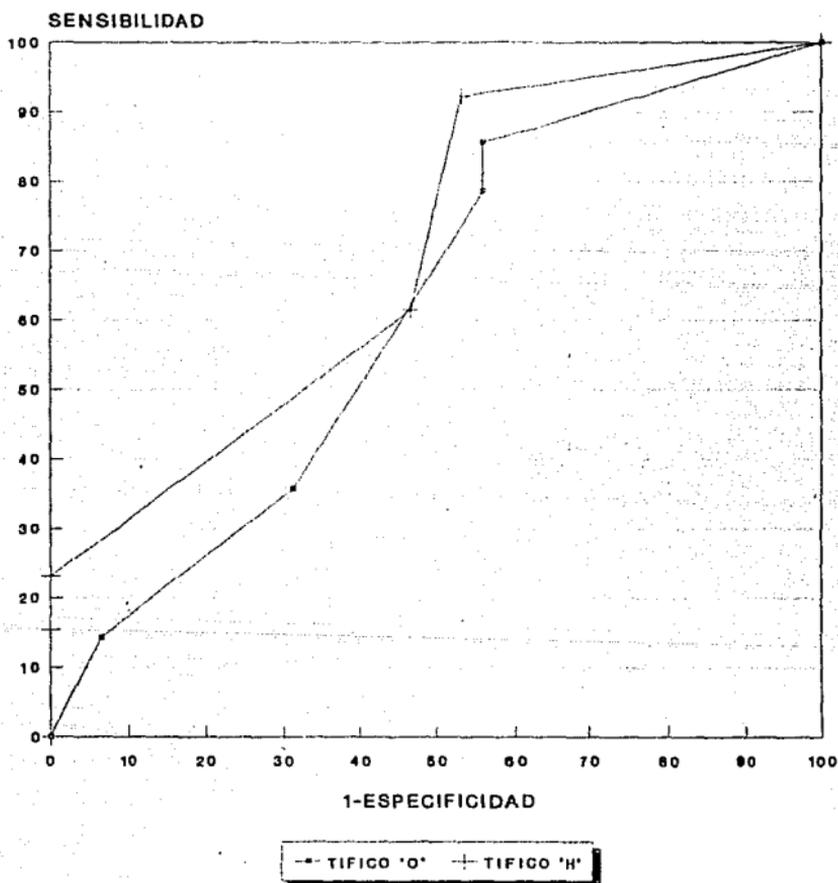
PRUEBA	SEN %	IC %	ESP %	IC %	VPP %	IC %	VPN %	IC %
Leucocitos	57.9	37.5 a 80	47.1	23.4 a 70.8	55	33.2 a 76.8	50	25.5 a 74.5

Especificidad de 47.1%, VPP de 55% y un VPN de 50%

Para hacer más objetivos los resultados, estos fueron colocados en una estrategia matemática que son las curvas R.O.C, es decir la colocación en el espacio de diferentes valores de la prueba diagnóstica comparando características por un lado la sensibilidad y en otra la especificidad. Teóricamente una prueba cuya gráfica se acerque a la diagonal de esta tabla es de poca utilidad y una prueba perfecta es aquella que tiene un 100% de sensibilidad y especificidad, suponiéndose que las pruebas rutinarias aceptables están a este nivel.

En la **Gráfica 1** se observa que el mejor punto de corte para el antígeno "O" en la Iª semana fué en 78.5% y 56.2% en cambio para el antígeno "H" fué de 61.5% y 46.6%. En la **Gráfica 2**, el mejor punto de corte para el antígeno "O" en la segunda semana fué en 80

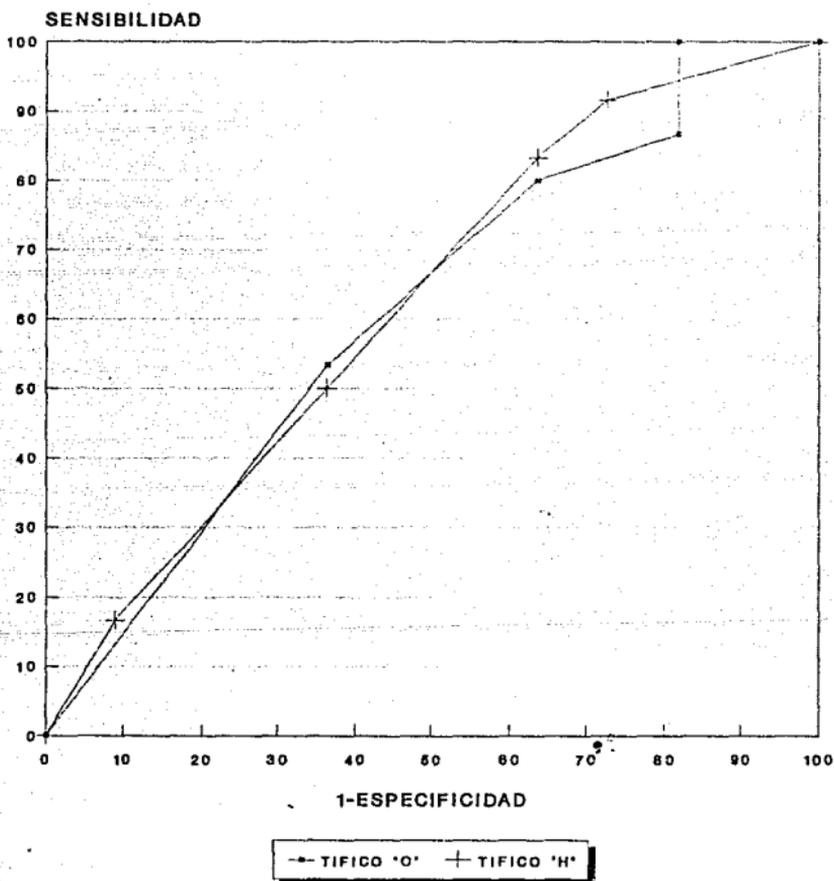
REVALUACION DE LA REACCION DE WIDAL EN
EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE
TIFOIDEA. (1a. SEMANA)



CURVA R.O.C

GRAFICA 1

REVALUACION DE LA REACCION DE WIDAL EN
EL ESTUDIO DEL PACIENTE CON FIEBRE
TIFOIDEA. (2a. SEMANA)

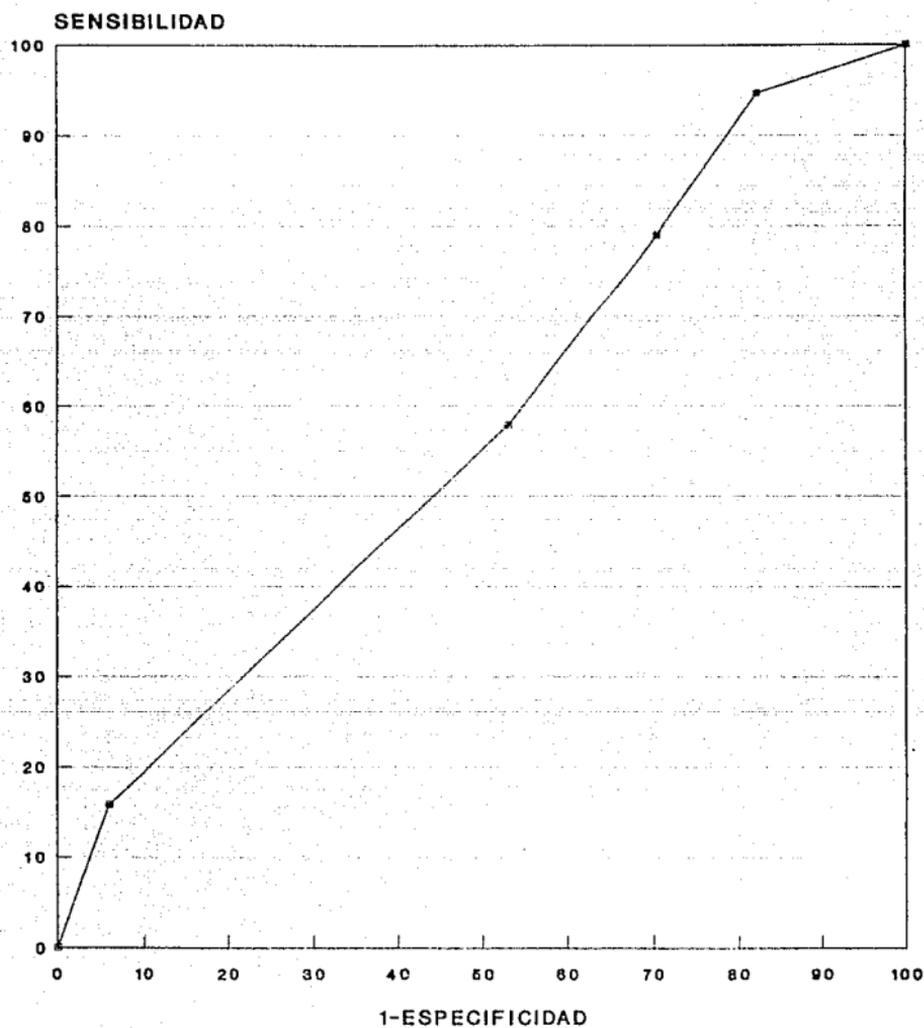


CURVA R.O.C

GRAFICA 2

y 63.6% y para el antígeno "H" fué en 50 y 36% y finalmente en la Gráfica 3 el punto de corte para la Leucopenia fué en 57.9 y 52.9%.

LEUCOPENIA EN FIEBRE TIFOIDEA



CURVA R.O.C

GRAFICA 3

Conclusiones

La Reacción de Widal realizada en la primera y segunda semana de la enfermedad, tanto para el antígeno "O" y el antígeno "H" no resulta útil para hacer el diagnóstico de *Fiebre Tifoidea*, ya que la sensibilidad y especificidad son muy bajas de acuerdo a los resultados mostrados en este estudio. Aunque será necesario continuar el estudio ya que el número de casos fué bajo. En términos generales la Reacción de Widal tiene una buena sensibilidad en la 1a. semana de la enfermedad (78%) con un pequeño incremento de 80% en la segunda semana, sin embargo esta prueba carece de adecuada especificidad, ya que el 50% de los pacientes estudiados en los que se excluyó el diagnóstico de *Fiebre Tifoidea* y se encontró otra causa de fiebre, se evidenció elevación de antígeno "O" mayores de 1:80, de ahí que al querer conformar un diagnóstico de *F. tifoidea* por este medio, no es adecuado, aún si los títulos son altos. De tal manera que el aislamiento de la *Salmonella typhi* en los

diferentes cultivos constituye la mejor forma de apoyar el diagnóstico y por lo tanto iniciar una terapéutica específica.

Hacemos énfasis con nuestros hallazgos que la ausencia de títulos de antígeno "O" durante la evolución del proceso febril descarta prácticamente el diagnóstico de *Fiebre Tifoidea* y debe orientar a la búsqueda de otras posibilidades diagnósticas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- WIDAL F: SERODIAGNOSTIC DE LA FIEBRE TYPHOIDE A/PROPUS D'UNE MODIFICATION PAR M.M.C. Nicolle et A. Halipré: Bull Soc Med Hop Paris 1986, 13:561-6.
- 2.- Zuerlien TJ: THE DIAGNOSTIC UTILITY OF THE FEBRILE AGGLUTININ TEST. JAMA 1985;254:1211-4.
- 3.- De Villier AB: COMPARATIVE STUDY OF TYPHOID O ANTIGENS. Am J Clin Path 1965;44:410-2.
- 4.- Schroerder SA: INTERPRETATION OF SEROLOGIC TEST FOR TYPHOID FEVER. JAMA 1968;206:839-40.
- 5.- Wicks AB: ENDEMIC TYPHOID FEVER / A DIAGNOSTIC PITFALL. Q J Med 1971; 40:341-54.

- 6.- Murray N: FEBRILE AGGLUTININS. Manuel of Clinical Problems in Infectious Disease 1979. Littl - Brown & Co Boston.
- 7.- Somerville PC: THE WIDAL TEST IN THE DIAGNOSTIC OF TYPHOID FEVER UN THE TRANSVAAL. S Afr med J 1981;59:851-4.
- 8.- Kumate J: MANUAL DE INFECTOLOGIA. Ed Médicas del Hospital Infantil de México 1975: pag. 17.
- 9.- Calderón Jaimes E: CONCEPTOS CLINICOS DE INFECTOLOGIA. Méndez-Cervantes Ed. México 1980. pag. 285.
- 10.- Vogel H: FEBRIL AGGLUTININS IN NARCOTIC ADDICTS. Am J Clin Path 1970;53:932-5.

- 11.- Reynolds DW: DIAGNOSTIC ESPECIFICITY OF WIDAL REACTION FOR TYPHOID FEVER. JAMA 1970;214:2192-3.
- 12.- Sen R:A CRITICAL ASSESSMENT OF THE CONVENTIONAL WIDAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF TYPHOID AND PARATYPHOID FEVER. Ind J Med Res 1969;57:1813.
- 13.- Protell RL: ANTI/SALMONELLA AGGLUTININS IN CHRONIC ACTIVE LIVER DISEASE. Lancet 1971;2:330-1.
- 14.- Senewiratne MA: REASSESSMENT OF THE WIDAL TEST IN THE DIAGNOSIS OF TYPHOID 1977;73:233-6.
- 15.- Robertson RP: EVALUATION OF THE CHLORAMPHENICOLAN AMPICILIN IN SALMONELLA ENTERIC FEVER. N Engl J Med 1968;278:171.