

ESTUDIO SEROEPIDEMIOLOGICO EN PRENATALES DURANTE LA EPIDEMIA DE RUBEOLA OCURRIDA EN MARACAIBO EN LOS AÑOS 1979-1980

Hugo Machado

Cátedra de Virología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 526. Maracaibo 4001-A. Venezuela.

RESUMEN

Durante los meses de Enero de 1979, a Noviembre de 1980, la población de Maracaibo-Venezuela, es atacada por una epidemia de rubeola, de gran interés epidemiológico debido a la alta incidencia de prenatales susceptibles que presentaba la población prenatal en esa época.

Se estudiaron un total de 1020 prenatales provenientes de consultas de médicos privados, del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, del Instituto de Prevención y Asistencia Social del Ministerio de Educación y de los diferentes Servicios de Salud Pública de la localidad. Utilizada la prueba de Inhibición de la Hemaglutinación se constataron: 264 (25.8%) casos confirmados; 334 (32.7%) casos presuntivos; 217 (21.3%) contactos inmunes; 98 (9.6%) contactos no inmunes; y 107 (10.5%) negativos para rubeola reciente.

Para el momento de la enfermedad o del contacto mas del 56.5% se encontraban en el primer trimestre de

su embarazo. El 69% de los contactos eran inmunes y el 31% eran susceptibles. Estos resultados deben alertar a las autoridades sanitarias para emprender campañas de prevención de esta enfermedad.

INTRODUCCION

La rubeola constituye la enfermedad exantemática infecciosa, de origen viral (2, 20) más benigna que ataca a la infancia con carácter endémico, y brotes epidémicos cada 5 a 7 años (15). Presenta tres síntomas característicos: fiebre, exantema, y adenopatías: retroauriculares, suboccipitales y cervicales; con un período de incubación de alrededor de 14 días y la cual se transmite al ponerse en contacto con la secreción del tracto respiratorio. Esta sómera descripción corresponde a la clásica rubeola del infante, pero cuando esta enfermedad ataca a la mujer embarazada, preferiblemente en el transcurso del 1er. trimestre de su gestación se transforma en potencialmente feticida ya que puede dar origen, en el producto de la gestación, al llamado Síndrome Rubeólico ya descrito hace 40 años por el genial oftalmólogo Sir Norman McKalister Gregg (10), el cual se caracteriza por cataratas y malformaciones cardíacas y al cual Swan (34) completa con la descripción de sordera, microcefalia y retardo mental. Plotkin y col (29, 30) y Korones (19) agregan otras malformaciones entre las cuales destacan: púrpura trombocitopénica, prematuridad, hepatoesplenomegalia, anemia, lesiones óseas, alteraciones de los dermatoglifos, etc, dando origen así al llamado Síndrome Rubeólico Expandido.

La incidencia de las malformaciones congénitas ha sido ampliamente estudiada en varios países por Lundstrom (21), Jackson (17), Michaels (25), Manson (23), Isacson y col (16), Peckman y col (28), y según dichos autores se encuentran entre el 15 a 50%. Un estudio sobre rubeola como problema de salud en Venezuela publicado en 1970, sobre la epidemia de 1965 por Echezuría y Hernández (7) menciona que en nuestro medio no hay investigaciones acerca de la morbilidad congénita de esta enfermedad y entre una de sus conclusiones destacan que el riesgo de contraer la rubeola en el primer trimestre del embarazo, aún en los años epidémicos no parece tener importancia.

Anzola Pérez en nuestra localidad, en muestras de 125 abortos terapéuticos de casos estudiados durante la epidemia de los años 1975-1976, examinados por varios patólogos, señala que 107 de ellos o sea el 85.6% presentaron anomalías microscópicas entre las que predominan: a.— Degeneración, fibrosis o necrosis del estroma (64%), b.— Degeneración hidrópica, fibrosis y/o necrosis de las vellosidades coriales (37.6%);

c.— Atrofia y/o necrosis del trofoblasto (19.2%); d.— Inmadurez fetal (18.4%); e.— Depósito de fibrina intervellosa (13.7%); f.— Vacuolización, licuefacción y/o alteraciones de las fibras del cristalino (10.4%); g.— Vasodilatación y/o hemorragia decidual (9.6%).

En nuestro país se presentan brotes epidémicos y se consideró que la de 1965, según los Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social ha sido lo mas grande de todas las epidemias de rubeola a través de los últimos 19 años.

En Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela, se produjeron durante los últimos 6 años los siguientes casos de rubeola: 1976, 2.553; 1976, 916; 1977, 562; 1978, 414; 1980, 2.124.

Solo se incluyen los casos hasta la semana Epidemiológica N° 49 del 80. También obtuvimos de esa fuente de información que durante 1979, existían 37.039 prenatales y que hasta el mes de Agosto de 1980, eran 22.010, lo que hace un total de 59.049. Si nos basamos en que para 1976, el porcentaje de susceptibilidad era del 33%, se calcula que existían alrededor de 40.000 prenatales no inmunes que podrían contraer la enfermedad.

En vista de que somos conocedores de la ritmicidad con que se producen las epidemias de rubeola en nuestro país y a sabiendas de que para la de los años 1975-1976, en Maracaibo, todavía existía en nuestra población un marcado número de embarazadas susceptibles a la enfermedad que rondaba alrededor del 33%, (resultados no publicados), nos pareció interesante continuar el estudio que ya habíamos iniciado durante el año de 1975, para mejor conocimiento de la epidemiología en las prenatales de nuestra ciudad.

MATERIAL Y METODOS

Entre los meses de Enero de 1979 y Diciembre de 1980, se tomaron muestras de suero a 1020 prenatales provenientes del Instituto Venezolano del Seguro Social, y el Instituto de Prevención y Asistencia Social del Ministerio de Educación y de los diferentes Servicios de Salud Pública de la localidad de Maracaibo. Se les tomó una muestra en período agudo y una en período de convalecencia a aquellas que tuvieron clínica de rubeola y estaban en plena erupción o exantema cuando concurren a nuestro laboratorio y una sola muestra a las que tuvieron clínica y acudieron tardíamente; con los contactos se siguieron las pautas del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta USA (4) con ligeras modificaciones. La prueba

usada fué la de la inhibición de la hemaglutinación (IHA) (32) siguiendo las normas de dicho Centro.

Los sueros se conservaron a -20°C , hasta el momento de su procesamiento y fueron diluidos al doble desde 1:8 hasta 1:512.

El antígeno comercial usado fué del laboratorio Behringwerke, Marburg-Alemania.

Se consideraron casos confirmados aquellos que presentaron en su suero convalesciente un título de anticuerpos por lo menos cuatro veces superior al título del suero agudo; casos presuntivos aquellos que tuvieron clínica de rubeola y títulos ≥ 128 y cuyos sueros fueron tomados tardíamente; negativos aquellos con títulos < 8 y con clínica aparente de rubeola, o que no tuvieron una elevación significativa (≥ 4 títulos) a pesar de que sus primeras muestras fueron tomadas en pleno período agudo (1° al 3er día de la erupción); contactos inmunes (títulos ≥ 8) y contacto no inmunes (títulos < 8). Los títulos se expresan por la recíproca de sus valores.

RESULTADOS

La tabla I muestra la distribución del total de casos confirmados y presuntivos distribuidos por grupos etarios. Podemos ver que en el grupo de 20 a 24 años se presentaron la mayoría de los casos confirmados (93

TABLA I
DISTRIBUCION DE CASOS CONFIRMADOS Y PRESUNTIVOS
POR GRUPOS ETARIOS

Grupo Etario años	N° de casos confirmados	Porcentaje	N° de casos presuntivos	Porcentaje
10 - 14	3	1.1	1	0.3
15 - 19	34	12.9	42	12.6
20 - 24	93	35.2	115	34.4
25 - 29	82	31.1	84	25.1
30 - 34	41	15.6	69	20.7
35 - 39	10	3.8	16	4.8
40 - 44	1	0.3	7	2.1
45 - 49	0	0	0	0
Total	264	100.0	334	100.0

casos = 35.2%), siguiendo en orden de frecuencia el de 25 a 29 años (82 casos = 31.8%), y luego el de 30 a 34 años (41 casos = 15.1%). El total de estos tres grupos etarios (de 20 a 34 años) conforman practicamente el 82%. En referencia a los casos presuntivos tenemos que también esos fueron los grupos etarios más afectados y también en el mismo orden decreciente, y que el total de los tres grupos mencionados conforman el 81% aproximadamente.

La tabla II muestra el estado inmunitario de las prenatales contacto, existiendo un 31% de susceptibles contra un 69% de inmunes.

TABLA II
ESTADO INMUNITARIO PARA RUBEOLA EN PRENATALES CONTACTOS

Estado inmunitario	N° prenatales	Porcentaje
Contactos no inmunes*	98	31
Contactos inmunes**	217	69
Total	315	100

* Títulos < 8

** Títulos ≥ 8

La tabla III muestra la distribución por grupos etarios del estado inmunológico de los contactos. Como podemos ver el grupo mas susceptible

TABLA III
INMUNIDAD PARA RUBEOLA EN PRENATALES CONTACTOS EN RELACION CON GRUPOS ETARIOS

Grupo Etario (años)	N° contactos inmunes	Porcentaje	N° contactos no inmunes	Porcentaje	Total
10 - 14	—	—	—	—	—
15 - 19	10	67.0	5	33	15
20 - 24	47	61.9	29	38.1	76
25 - 29	87	69.0	39	31.0	126
30 - 34	59	73.8	21	26.2	80
35 - 39	14	82.3	3	17.7	17
40 - 44	0	0.0	1	100.0	1
Total	217		98		315

es el de los 20 a 24 años (31.8%), siguiendo en orden decreciente el de 25 a 29 años (31%); lo que significa que la población gestante mas susceptible a la rubeola se encuentra entre los 20 a 29 años.

La tabla IV presenta el estado inmunológico de las pacientes negativas para rubeola reciente con 50 pacientes no inmunes (46.7%) y 53 inmunes (53.3%).

TABLA IV
ESTADO INMUNITARIO DE LAS PRENATALES NEGATIVAS
PARA RUBEOLA RECIENTE

Estado inmunitario	N° prenatales	Porcentaje
No inmunes*	50	46.7
Inmunes**	57	53.3
Total	107	100.0

* Títulos < 8

** Títulos ≥ 8

En la tabla V se relacionan el número y porcentaje de casos y contactos de acuerdo al trimestre del embarazo en el que padecieron la enfermedad o tuvieron contacto con pacientes afectados con aparente clínica de rubeola. En todas las prenatales (casos y contactos) siempre el mayor porcentaje se encontraba en el primer trimestre de su embarazo.

Con muy pocas diferencias la tabla VI nos relaciona número de casos confirmados y presuntivos con el antecedente de contacto previo a su enfermedad.

TABLA V
RELACION DE CASOS Y CONTACTOS POR TRIMESTRE DE EMBARAZO

Trimestre	N° casos confirmados	%	N° casos presuntivos	%	N° contactos inmunes	%	N° contactos no inmunes	%
I	149	56.5	246	73.7	140	64.5	64	65.4
II	101	38.2	83	24.8	69	31.8	32	32.6
III	14	5.3	5	1.5	8	3.7	2	2.0
Total	264	100.0	334	100.0	217	100.0	98	100.0

TABLA VI

**RELACION DE CASOS CONFIRMADOS Y PRESUNTIVOS
CON EL ANTECEDENTE DE CONTACTO**

	N° de casos	Porcentaje	N° presuntivos	Porcentaje
Con contacto conocido	144	54.5	201	60.2
Sin contacto	120	45.5	133	39.8
Total	264	100.0	334	100.0

La tabla VII muestra como fueron clasificados el total de las 1020 prenatales estudiadas y sus respectivos porcentajes durante los 23 meses que duró el estudio: 25.88% fueron casos confirmados; 32.75% fueron casos presuntivos; 21.27% contactos inmunes; 9.6% de contactos no inmunes y el 10.5% fueron negativos para rubeola reciente.

TABLA VII

**DISTRIBUCION GENERAL DEL TOTAL DE PRENATALES
CONSULTANTES**

	Pacientes	Porcentaje
Casos confirmados	264	25.88
Casos presuntivos	334	32.75
Contactos inmunes	217	21.27
Contactos no inmunes	98	9.60
Negativos rubeola reciente	107	10.50
Total	1020	100.0

La Fig. 1, nos muestra el número de casos de rubeola denunciados por años en Venezuela a partir del 1964, en donde podemos ver que las epidemias en nuestra nación tienen cierta periodicidad y que la más grande ha sido la del 1965 siguiendo la de los años 1975-1976.

La Fig. 2, presenta el número de casos confirmados y presuntivos por meses y se puede ver que los primeros casos confirmados se presentaron en el mes de abril de 1979, y los dos primeros casos presuntivos correspondieron al mes de enero del mismo año. Partimos del primer mes del año 1979, en vista que durante los años 1977-1978, no se confirmó

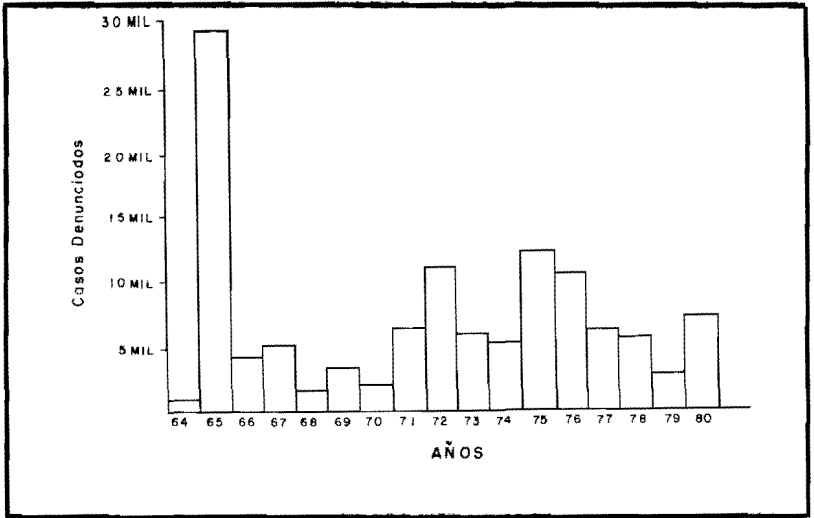


Fig. 1.— Casos denunciados de rubeola por años, Venezuela, 1979-1980. Fuente de Información: Anuarios de Epidemiología y Estadística Vital del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

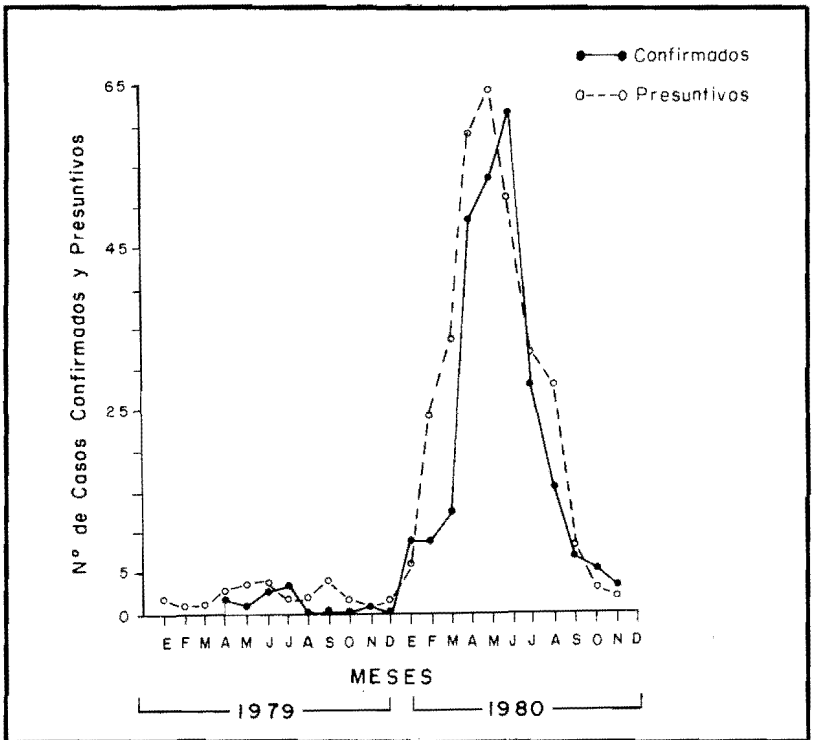


Fig. 2.— Epidemia de rubeola en Maracaibo - Venezuela, 1979-1980. Distribución por meses del número de casos confirmados y presuntivos.

ningún caso en las pacientes que asistieron a nuestra consulta; allí podemos ver que el mayor número de casos confirmados y presuntivos correspondió a los meses de abril, mayo, junio de 1980, siendo el mes de mayo el de mayor número con 64 casos presuntivos y junio con 61 confirmados. Luego se inicia un descenso hasta noviembre del mismo año con 2 casos presuntivos y 3 confirmados para dicho mes; durante la primera semana del mes de diciembre de 1980 (semana Epidemiológica N° 49) no ha aparecido ningún caso.

La figura 3, nos muestra la distribución del número de casos confirmados y presuntivos en relación a los títulos de los sueros convalescientes de dichos casos; en ella podemos observar que predominan los títulos ≥ 512 .

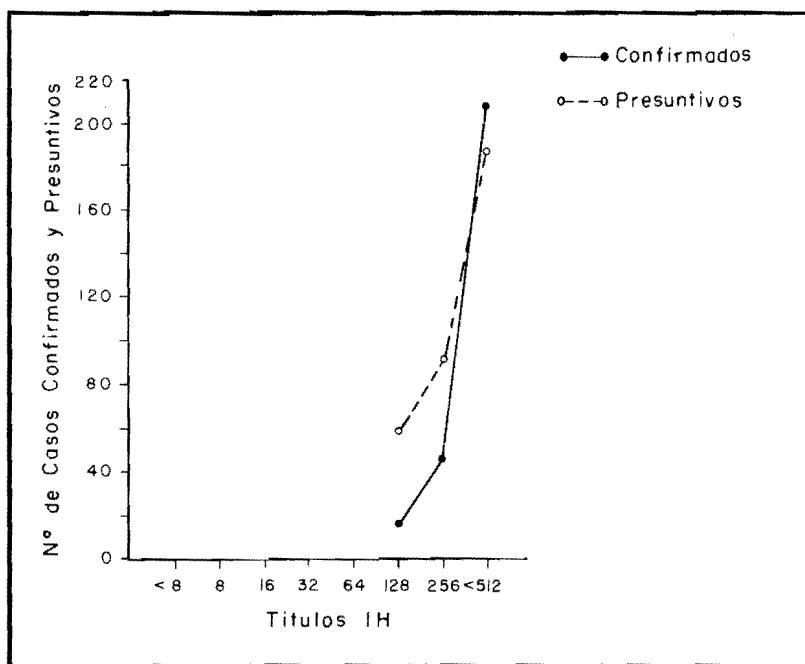


Fig. 3.— Epidemia de rubeola en Maracaibo - Venezuela, 1979-1980. Distribución de los títulos IH de casos presuntivos y confirmados en período de convalescencia.

DISCUSION

Después de la epidemia de rubeola de los años 1975-1976 y que ha sido la segunda en importancia desde 1965, hasta el presente, no se habían

presentado casos confirmados en la ciudad de Maracaibo; lo que quiere decir que durante los años 1977 y 1978, no hubo actividad viral detectable en esta región, de allí que este trabajo arranca del año 1979, en donde comienzan a aparecer los primeros casos presuntivos en prenatales durante el mes de enero de 1979 y el primer caso confirmado ocurre en el mes de abril del mismo año.

Siempre nos había llamado la atención la presencia de casos de ru-beola en mujeres embarazadas, y desde el año 1975 ya realizamos nuestras primeras observaciones en muestras tomadas de estudiantes del sexo femenino de la Universidad del Zulia (35), en las que encontramos un 50% de susceptibilidad a la enfermedad; posteriormente y en el mismo año conseguimos, en otro estudio realizado, éste ya en prenatales (22), u 41% de susceptibilidad. Durante la epidemia de 1975-1976, ésta bajó al 33% el producto de los ataques sufridos por la población prenatal. Esta última cifra era muy parecida a la de Costa Rica y la de Jamaica (36%) realizada por Ferlatuto y cols (8); pero esta es muy baja si la comparamos con otros estudios como el de Angels y col (3) Méjico (10.1%); Svedmayer y Thoren (33) en Estocolmo (13%); la de los laboratorios de salud Pública (5) de USA (14%); y Guenter y Estela (11) en Europa (10.3%). Estos resultados llamaron mucho a la meditación y a la preocupación de lo que pudiera suceder si otra epidemia parecida a la del 1975-1976, afectara a nuestra población como en realidad sucedió.

Durante la epidemia de 1979-1980, pudimos apreciar en nuestro estudio un pequeño aumento de la inmunidad del 2% ya que en las prenatales contacto el porcentaje de susceptibilidad alcanzó al 31%, si la comparamos con el 33% de la epidemia de los años 1975-1976; que se supone sea el producto de ataques subclínicos y clínicos en los años 1979-1980.

El mayor número de casos confirmados y presuntivos se presentó entre las edades de 20 a 24 años para casos confirmados y es de lógico pensar ya que el porcentaje de mayor susceptibilidad (38.1) en los contactos corresponden precisamente a esas edades.

La curva epidémica muestra un marcado descenso a partir del mes de agosto de 1980, esto siempre lo hemos catalogado debido al período vacacional de los escolares, ya que como se sabe, son estas las personas de mayor porcentaje de susceptibilidad. Según Judelsonhn (18) el 100% de los niños entre 4-5 años son susceptibles y a los 12 años la susceptibilidad llega al 60%; siendo ellos los que sirven de diseminadores del virus.

El basamento de la catalogación de los casos como presuntivos fué de orden epidemiológico y práctico debido a experiencias anteriores de la

epidemia de los años 1975-1976. Tomamos como título convalesciente mínimo el de 128 para aquellas prenatales que presentaron clínica de rubeola, contacto con paciente que padecieron la enfermedad y con un período de incubación después de su contacto que estaba dentro del número de días conocido para rubeola.

En esto diferimos un poco de Najera (26), quien dice que títulos ≥ 1024 son indicadores de la infección reciente sobre todo cuando los pacientes han tenido clínica de la enfermedad; pero se dió el caso de que muchas de nuestras prenatales en las cuales se les confirmó la enfermedad solo tenían en su suero convalesciente títulos de 128. Claro que aquellos con títulos ≥ 512 , fueron con mas exactitud verdaderos casos de rubeola adquiridos durante su embarazo.

El hallazgo de que mas del 56%, se encontraba en el primer trimestre de su embarazo nos llama a la preocupación y al interés de investigar si estos embarazos llegaron a su término final, y si alguno de los niños padecieron o nó el síndrome de rubeola congénito, que como se sabe se presenta preferencialmente en el 1er trimestre del embarazo.

Otros de los capítulos que nos une mas al estudio de esta enfermedad lo constituye la dificultad de hacer un diagnóstico clínico confiable de la misma, ya que como sabemos es confundible con una gran variedad de síndromes clínicos bacterianos, virales, al igual que con una gran cantidad de cuadros alérgicos e intoxicaciones alimentarias, y esto lo demuestra la presencia en nuestro estudio de 107 casos con clínica de rubeola que resultaron no serlo.

Insistimos de nuevo en un llamado a las autoridades Sanitarias y Judiciales del país a abocarse a la programación de leyes que exijan la obligatoriedad del certificado prenupcial de Inmunidad para rubeola en las mujeres fértiles y a la iniciación de campañas de vacunación antirubeólicas en la población femenina, ya que es conocido de la efectividad de dicha vacuna (1, 6, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 24, 27, 31, 34, 36), para así garantizar la salud de nuestra población que por ley nos pertenece.

Con beneplácito hemos visto en la prensa, tanto local como nacional, que nuestro Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (MSAS) desarrollará durante el año 1981 campañas de vacunación antirubeólicas en el país.

Agradecimientos

A Carlos Márquez Valbuena; por su magnífica colaboración técnica; a Violeta Pineda; secretaria de la Cátedra de Virología por la labor como mecanógrafa; a la Dra. Slavia Ryder; por la corrección crítica del manuscrito y a VII.VA. S.A. por la colaboración prestada al donar los pollos usados en este trabajo.

ABSTRACT

Seroepidemiologic study in prenatal during a rubella epidemy occurred in Maracaibo during 1979-1980. Machado H. (*Cátedra de Virología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado Postal 526, Maracaibo 1001-A Venezuela. Invest Clín 23(2): 105-119, 1982.* - During January 1979 and November 1980, the population of Maracaibo-Venezuela was attacked by a rubella epidemy, of great epidemiological importance due to the high incidence of prenatales susceptible at the time. 1020 cases coming from private patients, from Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, from Instituto de Prevención y Asistencia Social del Ministerio de Educación and from different Public Health Services of the locality, were studied. Using the hemagglutination inhibition test were verify: 264 (25.8%) confirmed cases; 334 (32.77%) presumptive cases; 217 (21.3%) immune contacts; 98 (9.6%) contacts not immune; and 107 (10.5%) negatives to recent rubella. To the moment of the illness or the contact, more than 56.5% were in the first quarter of pregnancy. 69% of contacts were immune and 31% were susceptible. These results should alert the sanitary authorities to undertake prevention campains against this illness.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ABRUTYN E, HERRMANN KL, KARCHMER AW, FRIEDMAN JP, PAGE E, WITTE JJ: Rubella vaccine. Comparative study. Nine months follow-up and serologic response to natural challenge. *Amer J Dis Child* 120: 129-133, 1970.
- 2- ANDERSON SG: Experimental rubella in human volunteers. *J Immunol* 62: 29, 1944.
- 3- ANGELES M, GUTIERREZ G, GARCILAZO J: Estudio inmunológico de rubeola en un grupo de alumnas de la Universidad Iberoamericana, Ciudad de Mexico. *Bol Ofic Sanit Panam* 71: 402-403, 1971.
- 4- CENTER FOR DISEASE CONTROL: A procedural guide to the performance of the standarized rubella hemagglutination inhibition test. The Center 47 + 9 p. Atlanta Georgia. USA. 1970.
- 5- CENTER FOR DISEASE CONTROL: Rubella Surveillance. The Center 18 p. Atlanta Georgia, USA. 1973.
- 6- DUDGEON JA: Vacunas antirubeólicas. *Bol Ofic Sanit Panam* 74: 411-424, 1973.

- 7- ECHEZURIA E, HERNANDEZ JR: La rubeola como problema de Salud Pública. *Revista Venezolana de Salud Pública* 42: 1, 1970.
- 8- FERLATUTO RJ, McKEE JJ, PAGANO JF, GOLD JA, GRAHAM K, SCHOENGOLD R: In rubella. First Annual Symposium of the Eastern Pennsylvania Branch of the American Society for Microbiology. CC Thomas. Springfield, Illinois. 112-122, 1973.
- 9- GREEN RH: Studies of the natural history and prevention of rubella. *Amer J Dis Child* 110: 348, 1965.
- 10- GREGG NM: Congenital cataracts following German measles in the mother. *Trans Ophth Soc Aust* 3: 35-46, 1941.
- 11- GUENTER KE, ESTELA LA: Rubella antibody determination among pregnant women in US Military Communities in Europe. *Obst Gynec* 37 (3): 343-347, 1971.
- 12- HALSTEAD SB, CHAR DFB, DIWAN AR: Evaluation of three rubella vaccines in adult women. *JAMA* 211: 991-995, 1970.
- 13- HERNANDEZ JR, ECHEZURIA E: Vacunas contra la rubeola. *Revista Venezolana de Salud Pública* 42: 1, 1970.
- 14- HERRMANN KL, WENDE RD, WITTE JJ: Rubella immunization with HPV-77 DEs vaccine during infancy. *Amer J Dis Child* 121: 474-476, 1971.
- 15- INGALLS TH, BABBOTT FL, HAMPSON KW, et al: Rubella: its epidemiology and teratogenicity. *Amer J Med Sci* 239: 363, 1960.
- 16- ISACSOHN M, NISHMI M, SWARTZ TA: Rubella in Jerusalem. 2. Clinical and Serologic Findings in Children with Congenital Rubella. *ISR J Med Sci* 15 (1): 17-22, 1979.
- 17- JACKSON ADM, FISH L: Deafness following maternal rubella: Results of a prospective investigation. *Lancet* 2: 1241-1247, 1958.
- 18- JUDELSON R, SHELBY AW: Rubella in Bermuda. Termination of an epidemic by mass vaccination. *JAMA* 223 (4): 401-406, 1973.
- 19- KORONES AS, AINGER LE, MONIF GRG, ROANE J, SEVER JL, FUSTE F: Congenital Rubella Syndrome: New clinical aspects with recovery of virus from affected infants. *J Pediat* 67: 166-181, 1965.
- 20- KRUGMAN S, WARD R, JACOBS KG, LAZAR M: Studies on rubella immunization. I. Demonstration of rubella without rash. *JAMA* 151: 285-288, 1953.

- 21- LUNDSTROM R: Rubella during pregnancy: a follow-up study of children after an epidemic of rubella in Sweden, 1951, with additional investigations on prophylaxis and treatment of maternal rubella. *Acta Pediat* 51 (Supp 133): 1-110, 1961.
- 22- MACHADO PAZ H, VALLES INCIARTE A: Anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación para rubeola en mujeres embarazadas. Maracaibo, Venezuela 1975. *Invest Clín* 17 (2): 79-86, 1976.
- 23- MANSON MM, LOGAN WPD, LOY RM: Rubella and other virus infections during pregnancy. Reports of Public Health and Medical Subjects. London: Ministry of Health 101: 1-101, 1960.
- 24- MEYER HM Jr, PARKMAN PD, HOBBS TE, ENNIS FA: Clinical studies with experimental live rubella virus vaccine (strain HPV-77). *Amer J Dis Child* 115: 648, 1968.
- 25- MICHAELS RH, MELLIN GW: Prospective experience with maternal rubella and the associated congenital malformations *Pediatrics* 26: 200-209, 1960.
- 26- NAJERA E, NAJERA R, PEREZ GALLARDO F: Seroepidemiology of rubella. The independent analysis of current prevalence and post incidence in serological surveys in Spain. *Bull WHO* 49: 25-30, 1973.
- 27- PARKMAN PD, MEYER HM, KIRSCHTEIN RI, HOPPS HE: Attenuated rubella virus. I. Development and laboratory characterization. *New Eng J Med* 275: 569-574, 1966.
- 28- PECKHAM CS, MARTIN JA, MARSHALL WC, DUDGEON JA: Congenital rubella deafness: A preventable disease. *Lancet* 1 (8110): 258-261, 1979.
- 29- PLOTKIN SA, OSKI FA, HARTNETT EM, HERVADA AR, FRIEDMAN S, GOWING J: Some recently recognized manifestation of the rubella syndrome. *J Pediat* 67: 182-191, 1965.
- 30- PLOTKIN SA, COCHRAN W, LINDQUIST JM, COCHRAN GG, SCHAFFER DB, SCHEIE HG, FURUKAWA T: Congenital rubella syndrome in late infancy. *JAMA* 199: 75-78, 1967.
- 31- PLOTKIN SA, FARQUHAR J, KATZ M, INGALLS TH: A new attenuated rubella virus grown in human fibroblasts: evidence for reduced nasopharyngeal excretion. *Amer J Epidemiol* 86: 468-477, 1967.
- 32- STEWART GI, PARKMAN PD, HOPPS HE, DOUGLAS RD, HAMILTON JP, MEYER HM: Rubella virus hemagglutination-inhibition test. *New Eng J Med* 276: 554-557, 1962.

- 33- SVEDMAYER A, THOREN C: Rubella immunity of pregnant women in Stockholm. *Acta Pediat Scan* 56: 405-407, 1967.
- 34- SWAN C, TOSTEVIN AL, BLACK GHB: Final observation of congenital defects in infants following infectious diseases during pregnancy with special reference to rubella. *Med J Aust* 2: 889-908, 1946.
- 35- VALLES INCIARTE A, MACHADO PAZ H, SANCHEZ I: Investigación de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación para rubeola en mujeres en edad fértil. *Invest Clín* 16 (4): 129-142, 1975.
- 36- WEIBEL RE, STOKES J, BUYNAC EB, WITHMAN JE, LEAGUS MB, HILLEMANN MR: Live attenuated rubella virus vaccines prepared in duck embryo cell culture. II. Clinical tests in families and in an institution. *JAMA* 205: 554-558, 1956.
-