

RELACION ENTRE LA TASA DE PARASITOS DE LA MALARIA Y LA INTERRUPCION DE LA TRANSMISION¹

Dres. G. Macdonald² y G. W. Göckel³

La interrupción total de la transmisión de la malaria debería producir resultados claramente predecibles respecto de la disminución progresiva de la tasa de parásitos, la total ausencia de infecciones nuevas y la inmediata reducción a cero de la tasa de parásitos entre los niños nacidos después de iniciada la campaña de erradicación.

El principal objetivo de una campaña de erradicación de la malaria es la completa interrupción de la transmisión. Informes sucesivos del Comité de Expertos de la OMS en Paludismo, 1957, 1959, 1961 y 1962 (1-4), han llamado la atención sobre la necesidad de verificar la interrupción, y han indicado los principios de carácter general para lograrlo, sin ofrecer, sin embargo, criterios y objetivos para su evaluación parasitológica. En el Sexto Informe, 1957 (1), se expresó "que las campañas de erradicación se proponen interrumpir la transmisión por completo y que tiene más importancia aplicarse a descubrir indicaciones de su persistencia que medir su volumen exacto. Los sitios donde obtener los frotis de sangre cambian según las circunstancias, pero conviene aprovechar todas las posibilidades que existan, sin excluir las que ofrecen los servicios de los dispensarios de puericultura". El Séptimo Informe, 1959 (2), consideró el lugar de las encuestas malario-métricas, pero más bien como una indicación del tipo de curva que seguía la disminución

de la malaria, antes que para proveer la prueba objetiva de la interrupción. Se refirió a la existencia de dos tipos de disminución, descenso por crisis y descenso por lisis; "este último indica que existe algún obstáculo que se opone a la buena marcha de las operaciones, por ejemplo, fenómenos o situaciones epidemiológicamente imprevistos". Llamó la atención también al hecho de que los cambios en los promedios de densidad parasitaria pueden revelar temprano y significativamente la tendencia de la campaña, sin ofrecer, sin embargo, valores cuantitativos que pudieran usarse en evaluaciones sobre el terreno. En el Noveno Informe, 1962 (4), se hizo hincapié en la necesidad de la búsqueda intensa de cualquier posible caso de transmisión después de la cobertura, presumiblemente completa, con insecticidas, y se expresó que aun cuando había dificultad en distinguir entre casos nuevos y recaídas de *P. vivax*, se podía con frecuencia distinguir la infección reciente por *P. falciparum*, aparte de que las infecciones en los niños nacidos después de terminado el primer ciclo de rociamiento eran indudablemente recientes. También recomendó que se mantuviera una atenta vigilancia de los casos aparentemente recientes que pueden aparecer en los dispensarios y clínicas de asistencia infantil, en ciertos grupos que se consideren especialmente vulnerables y, ocasionalmente, me-

¹ Publicado en inglés, con el título "The Malaria Parasite Rate and Interruption of Transmission", en el *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 31:365-377, 1964.

² Director, Instituto Ross de Higiene Tropical, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Inglaterra.

³ Epidemiólogo, División de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

diante la ejecución en encuestas apropiadas en determinadas localidades.

Estos métodos de evaluación, aunque sin duda correctos en principio, han demostrado ser inadecuados en la práctica, como lo establece el hecho de que en varios lugares, en donde se pensó que se había interrumpido la transmisión, se encontró más tarde que ésta continuaba en una escala suficientemente grande para impedir el logro de la erradicación. El más objetivo de los criterios usados es el relativo a la ausencia de infecciones entre los niños, criterio que siempre tiene el inconveniente de que rara vez es posible contar con un número suficiente de niños para que los resultados sean estadísticamente significativos. Además, todas las variantes usadas han estado sujetas a la dificultad de que es filosóficamente imposible demostrar una negativa absoluta sin examinar la población total, y siempre ha habido inseguridad sobre la escala de exámenes requeridos para que resultara adecuada.

Por tanto, los autores han llevado a cabo una cuidadosa revisión de los criterios parasitológicos sobre la interrupción de la transmisión, con miras a establecer criterios precisos y objetivos que puedan ser fácilmente aplicados sobre el terreno y con los que se puedan obtener conclusiones claras sobre la eficacia de las operaciones de ataque.

La idea central de la discusión que sigue es que la interrupción total de la transmisión debería producir resultados claramente predecibles respecto de la disminución progresiva de la tasa de parásitos, la total ausencia de infecciones nuevas y la inmediata reducción a cero de la tasa de parásitos entre los niños nacidos después de iniciada la campaña de erradicación. Sin embargo, puesto que es estadísticamente imposible probar una conformidad absoluta con la tendencia prevista, se debe tomar una decisión sobre el grado de desviación de los resultados absolutos que es tolerable a los fines de la erradicación, y se deberían establecer normas estadísticamente aceptables

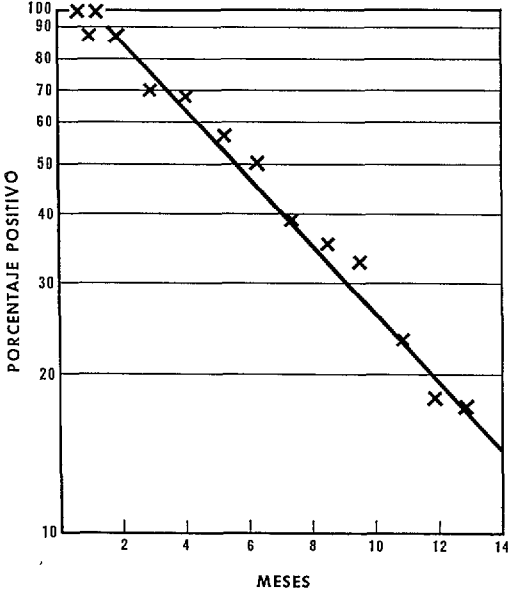
que capaciten al investigador para verificar con confianza que no se ha excedido dicho grado de desviación.

Duración de las infecciones por *P. falciparum*

La mayor parte de las informaciones disponibles se refieren a las infecciones por *P. falciparum*, pero por las razones que se expresarán más adelante, se considera que las conclusiones pueden aplicarse dondequiera que este parásito predomine. En general se estima, y así se expresa corrientemente en obras autorizadas, que las infecciones por *P. falciparum* raramente persisten por más de un año. El estudio de las publicaciones sobre la materia revela el origen de esta opinión, aunque quizá no su plena justificación para las situaciones a las cuales se aplica ahora. La duración relativamente breve de la enfermedad producida por estas infecciones ha sido bien documentada por varios investigadores, y notablemente por James, Nicol y Shute, 1932 y 1936 (5, 6). Estos han demostrado ampliamente en sus propios estudios que las recaídas debidas a infección por *P. falciparum* continuaron hasta un máximo de 33 semanas después de la infección primaria. Sus estudios versaban sobre la terapéutica de la malaria, y aclararon que se referían a recaídas piréticas, expresando específicamente que es posible encontrar parásitos en la sangre periférica durante largos períodos después de haberse producido el último estado febril, según su experiencia, hasta los 153 días. Informaron, además, que todos sus casos infectados con la cepa de Cerdeña, y la mayoría de los infectados con la benigna cepa de la India, recibieron tratamiento "inmediato e intenso" con quinina. Aunque sin duda están en lo cierto, dentro de las circunstancias en que concibieron sus ideas y su obra, sus conclusiones no son necesariamente aplicables a las presentes condiciones, cuando se tiene en cuenta no el síntoma fiebre, sino la duración de la parasitemia.

Hay pocos estudios pormenorizados sobre

FIGURA 1 — Tasa de parásitos a intervalos sucesivos en 76 casos de malaria por *P. falciparum* (7).



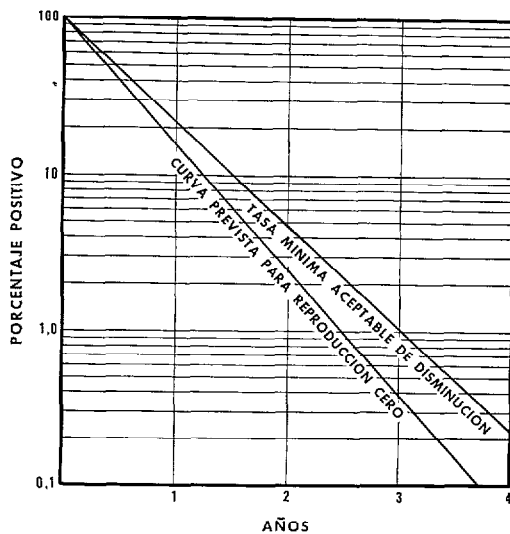
la duración de la parasitemia por *P. falciparum*, pero todos ellos confirman lo mismo. Earle *et al.*, 1939 (7), estudiaron la prevalencia de la parasitemia a intervalos en serie, después de la primera infección, en 76 puertorriqueños y sus resultados se muestran gráficamente en escala log/métrica, en la Figura 1. Concretamente, se mostró que el 17% tenía parásitos a los 365 días, y Macdonald, 1950 (8), estableció que la disminución a partir del origen de la infección se expresaba por la fórmula $x = e^{-0,0048(t-31)}$, en la que el tiempo t se mide en días. La tasa correspondiente en múltiples casos de origen no simultáneo se expresa con suficiente aproximación como $x = e^{-0,005t}$, lo cual representa una disminución progresiva hasta el 16% del valor original en un año. Macdonald usó esta serie en la evaluación original de la "tasa de recuperación", y ha sido ampliamente experimentada sobre un gran número de colecciones de resultados sin que se revelara gran discrepancia. Eyles y Young, 1951 (9), encontraron que el promedio de duración de una serie de infecciones, con una cepa de Carolina del Sur, no tratadas o

tratadas inadecuadamente era de 222 días, con una desviación estándar de 117 días; Jeffery y Eyles, 1954 (10), determinaron que el promedio de duración de una cepa de Panamá era 279 días, con una desviación estándar de 95,5 días. Ciucă *et al.*, 1955 (11), registraron que las infecciones por *P. falciparum* solían durar de 10 a 12 meses, y que una persistencia de hasta 27 meses se había verificado por transfusión.

Estos estudios revelan un período original de parasitemia continua, que subsecuentemente se convierte en intermitente. La historia de la parasitemia en un grupo de individuos, todos ellos en la misma etapa de la infección, se representa muy aproximadamente por una línea recta en la escala log/métrica, y la de un grupo en etapas diferentes sería aun mejor representada de este modo. Parece razonable afirmar, como hipótesis preliminar, que el desarrollo esperado de una tasa de *P. falciparum* subsiguiente a la interrupción de la transmisión sería de la misma naturaleza. La adaptación del valor cuantitativo adoptado en un estudio anterior por Macdonald, 1950 (8), el cual parece válido a la luz de trabajos posteriores, sugeriría que después de la completa interrupción de la transmisión, la tasa de *P. falciparum* declinaría de manera exponencial, con una "vida media" de unos 140 días, siendo 1:0,16 la razón entre dos medidas cualesquiera tomadas a intervalos de 12 meses. La infección promedio tiene una duración media de alrededor de 200 días.

La Figura 2 ilustra en escala log/métrica la disminución esperada de la tasa de parásitos de conformidad con esta hipótesis, así como la disminución según la tasa de 1:0,22, que corresponde aproximadamente a una tasa de reproducción de 0,2, y que se reconoce en una sección más adelante como la correspondiente a la tasa mínima admisible de disminución. La gráfica abarca tasas de parásitos de 0,1% a 100% y se deja establecido que, cualquiera que sea el valor original de la tasa, la interrupción de la transmisión debe causar la disminución de

FIGURA 2 — Disminución prevista de la tasa de parásitos para reproducción cero (razón anual: 1:0,16) y tasa mínima aceptable de disminución (razón anual: 1:0,22).



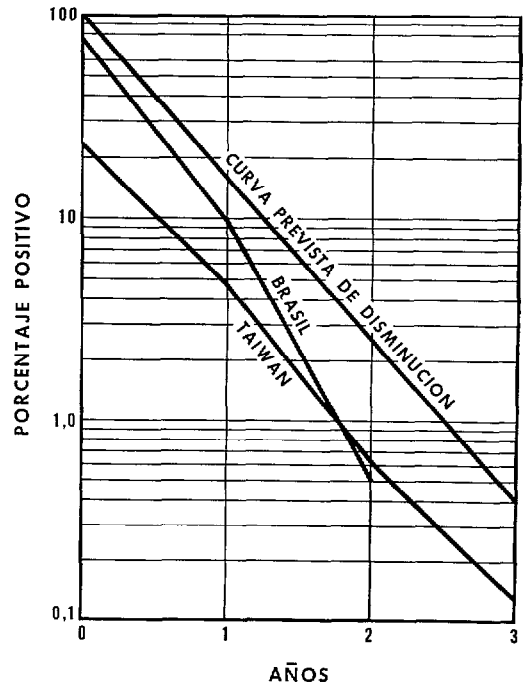
dicha tasa en la forma aquí indicada, con certeza en un año, muy probablemente en dos, y a partir de este momento a un gradiente no menor.

Comparación entre resultados esperados y efectivos

El primer método de comparación ha consistido en seleccionar el mayor número posible de datos sobre tasas consecutivas de parásitos de lugares en que, de acuerdo con otros criterios, se sabe que la transmisión se interrumpió totalmente, en contraste con las expectativas antes señaladas. Ha sido posible hacer 12 de estas comparaciones. Para hacer la selección, fue necesario verificar solamente la interrupción de la transmisión en la localidad correspondiente, sin mayor atención a si ésta se obtuvo mediante procedimientos imagocidas o en general dentro de un programa completo de erradicación.

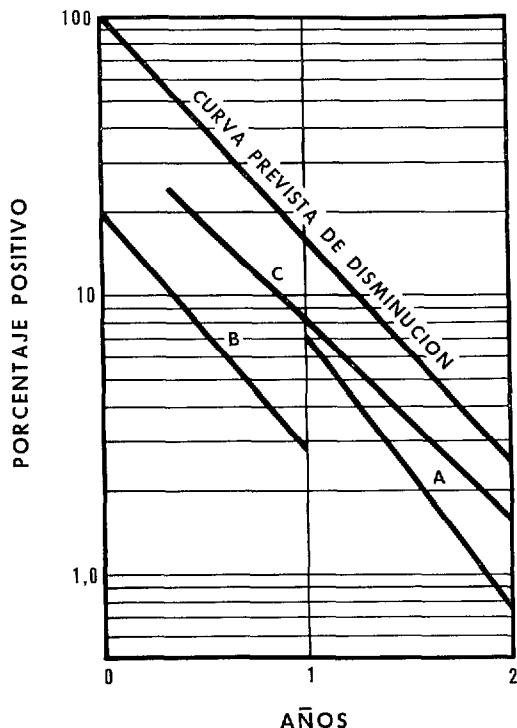
Las Figuras 3 y 4 muestran esta comparación entre los resultados esperados y los datos registrados en algunas áreas respecto de las cuales se dispone de cifras amplias y completas: 1) el programa de erradicación del *Anopheles gambiae* en el Brasil (Soper y

FIGURA 3 — Disminución de las tasas de *P. falciparum* en Brasil (12) y Taiwán (15) comparada con la disminución prevista.



Wilson, 1943) (12); 2) un experimento en el control de la malaria en Borneo (de Zulueta y Lachance, 1956) (13); 3) el programa contra la malaria en Sarawak (Colbourne *et al.*, 1959) (14); y 4) el programa de erradicación de la malaria en Taiwán (Instituto Provincial de Investigación de la Malaria de Taiwán—TAMRI—y Grupo de la OMS sobre el Paludismo en Taiwán, 1958) (15). Las tasas relativas al Brasil, Taiwán y Sarawak se refieren solamente a la malaria debida a *P. falciparum*, y la otra es una tasa general principalmente debida a este parásito. Un año después del inicio de las operaciones generales en el Brasil, la tasa era un 15% de la que había al comienzo; la tasa de Taiwán era de 20%, y al final de un año era un 13% de ésta; y las tasas de Borneo y Sarawak disminuyeron ambas un 14% de la tasa original en un año. Las cifras relativas al Brasil abarcan siete localidades, y sólo en dos de éstas hubo una disminución un poco

FIGURA 4—Disminución de las tasas de parásitos en A) Sungei Kedup, Sarawak (14), B) Batang Kayan, Sarawak (14), y C) el Programa Piloto de Borneo (13).^a

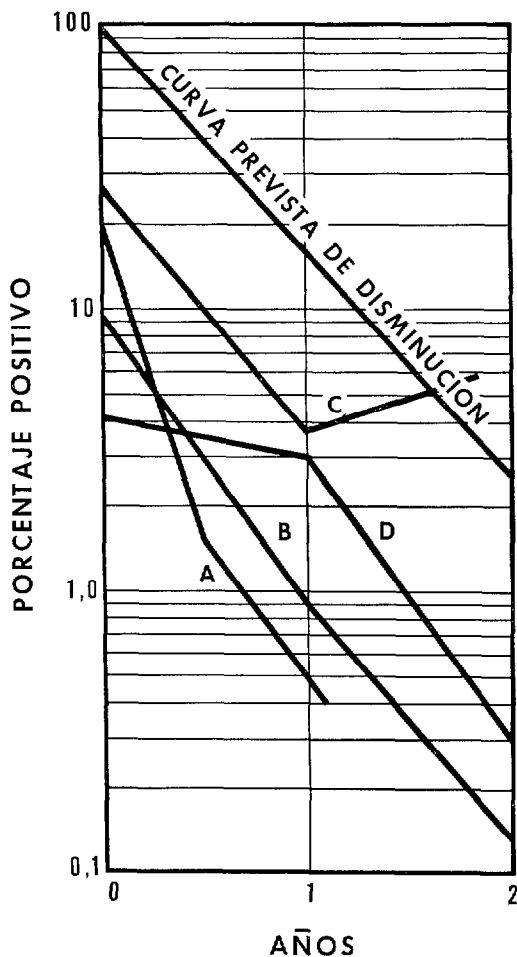


^a Las gráficas se refieren solamente a aquellos períodos en que se hicieron dos rociamientos anuales.

más baja que la esperada. Como se trataba de un programa de erradicación anofélica basado en medidas antilarvales, no sería infundado pensar que posiblemente el control no fue completo en todas las áreas durante el primer año.

En la Figura 5 se hace una comparación de los datos sobre: 1) las áreas indicadoras del Programa Piloto de Erradicación de la Malaria de las Filipinas, en Luzón, donde anualmente se realizaron dos ciclos de aplicación de 0,25 g de dieldrín por metro cuadrado; 2) el Distrito Sheikhpura, del Pakistán Occidental; 3) el Programa de Demostración Antimalárica de Lashio, en Birmania, 1951-1953, que originalmente dio buenos resultados, pero donde más tarde reapareció la transmisión; y 4) el Programa Piloto de

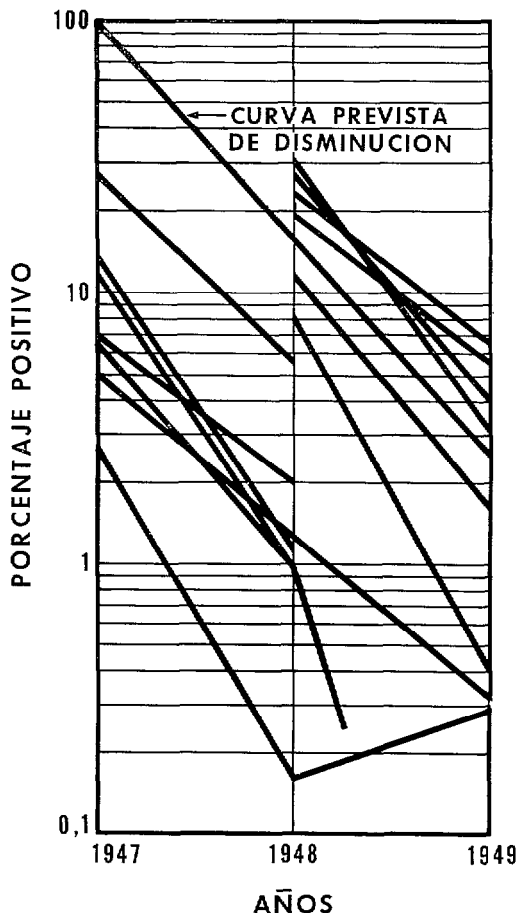
FIGURA 5—Disminución de las tasas de parásitos en A) Filipinas: programas experimentales; B) Sheikhpura, Pakistán Occidental; C) Birmania: Programa Piloto de Lashio; y D) Camerún: Programa Piloto de Yaoundé.^a



^a Datos tomados de los archivos de la OMS.

Erradicación de la Malaria de Yaoundé, en Camerún, 1954-1960. Todos estos datos proceden de los registros de la oms de 1963; en los dos primeros casos sólo se refieren a tasas de *P. falciparum*; y en los otros, a tasas generales, principalmente de *P. falciparum*. Las cifras disponibles respecto de estos programas, en el momento de escribir este trabajo, son menos completas que las de los programas anteriores. Se debe notar que la tasa de disminución de parásitos en ningún

FIGURA 6—Disminución de las tasas de parásitos en algunas localidades brasileñas (16).

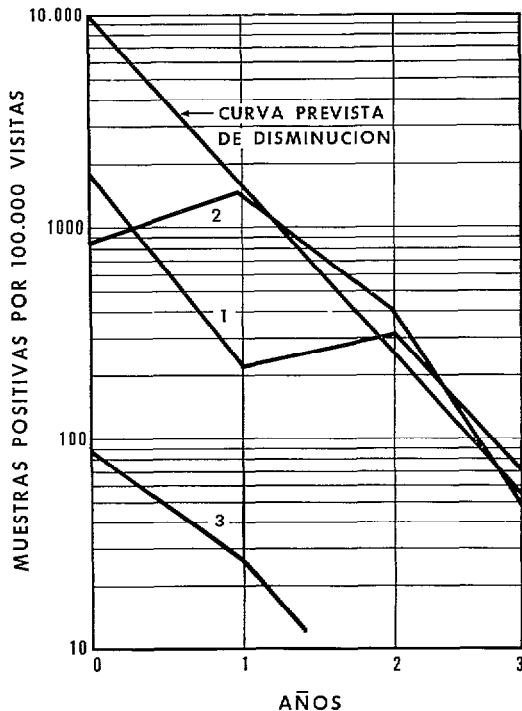


caso es menor que la esperada, y que en general es muy comparable a ésta.

La Figura 6 muestra las tasas de disminución de parásitos en 13 localidades tratadas con DDT en el Brasil, según datos mencionados por Pampana, 1951 (16). No se dispone de detalles posteriores, pero se tiene entendido que se obtuvieron resultados altamente favorables en la mayor parte de estas localidades.

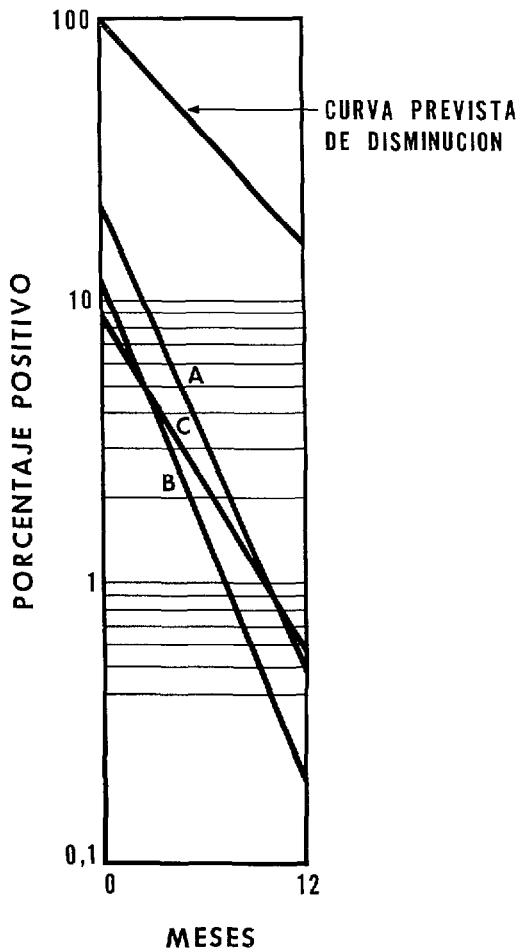
Las cifras relativas a Venezuela son de especial interés dado que Gabaldon, 1956 (17), estableció que el ritmo de desaparición de la malaria dependía de la previa constitución o estabilidad de esta infección, y que es rápido en aquellos lugares previa-

FIGURA 7—Disminución de las tasas de parásitos tomando como base las muestras positivas por 100.000 visitas domiciliarias en Venezuela en áreas de 1) alta endemicidad y baja epidemicidad, 2) baja endemicidad y alta epidemicidad, y 3) baja endemicidad y baja epidemicidad (17).



mente caracterizados por la malaria inestable, y lenta en áreas donde ésta era estable. Las tasas de parásitos, en sentido ordinario, no están disponibles; los datos se basan en muestras positivas por 100.000 visitas domiciliarias, y el autor deja constancia en su texto de que fue necesario ajustar los criterios relativos a la toma de muestras durante el transcurso de su muy favorable campaña. Los resultados que obtuvo están ilustrados en la Figura 7, en la cual se indican las curvas de la disminución de las tasas de parásitos en áreas de 1) alta endemicidad y baja epidemicidad, 2) baja endemicidad y alta epidemicidad, y 3) baja endemicidad y baja epidemicidad. Ocurren alzas de las tasas, que coinciden con los cambios de criterios, pero durante los períodos de la disminución, con criterios constantes, la dis-

FIGURA 8 — Disminución de las tasas de parásitos en áreas donde se combinó el tratamiento con drogas y el rociamiento de casas: áreas de A) hiperendemicidad y B) mesoendemicidad en Kigezi, Uganda (18); y C) Selangor, Malasia (19).



minución está en estrecho acuerdo con lo esperado en los tres tipos de localidades, y no muestra diferencia alguna por los diferentes tipos de epidemiología.

Existen dos casos bien documentados de programas en los cuales se combinó la práctica imagocida con la administración de drogas, y en los que era de esperarse que la disminución lograda excedería la normalmente prevista; estos dos casos se ilustran en la Figura 8. Se trata del Programa Piloto de Erradicación de la Malaria en Kigezi,

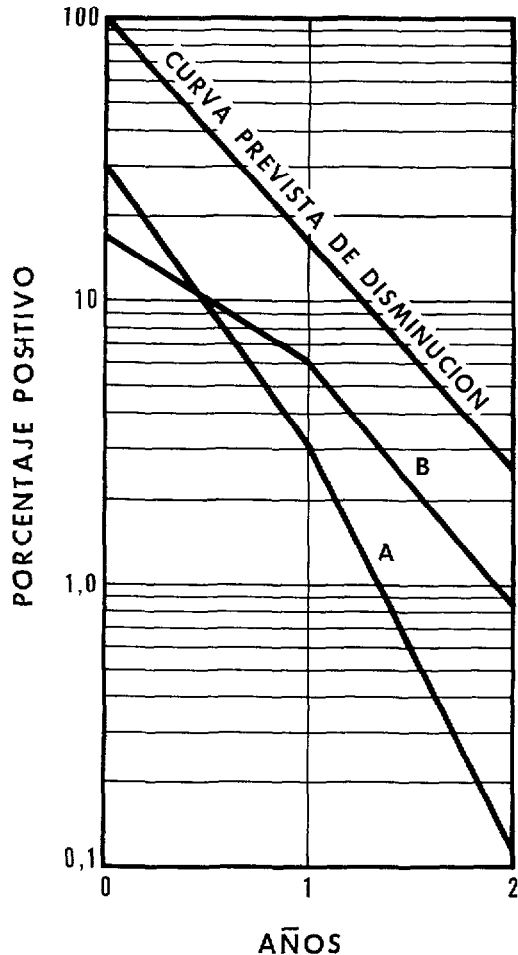
Uganda, descrito por J. de Zulueta *et al.*, 1961 (18), y del Programa Piloto de Erradicación de la Malaria en Selangor, Malasia (19). Las tasas de parásitos en Kigezi, principalmente de *P. falciparum*, disminuyeron al 2% de su valor original en 12 meses. La tasa de *P. falciparum* en Selangor descendió al 5% de su valor original en seis meses, y la tasa de *P. vivax*, al 44% de su valor original en el mismo período de tiempo, que equivale a una disminución de un 19% en un año. Esta diferencia refleja, presumiblemente, la diferente reacción de las especies a las drogas, aunque otras cifras disponibles sugieren que las tasas de desaparición de las dos especies, después de la interrupción de la transmisión y sin quimioterapia, son muy similares.

Se ha omitido en esta comparación el área B del Programa Piloto de Erradicación de la Malaria de Liberia, mencionado por Guttuso (20), en la cual la tasa de *P. falciparum* disminuyó en un año a un 39% de su valor original. El vector, *Anopheles gambiae*, desapareció del área y la transmisión cesó por completo. Sin embargo, Guttuso hace comentarios en su texto sobre las complicaciones habidas en la interpretación de las tasas del parásito debidas al libre acceso de las personas infectadas a la pequeña área afectada. Por esta razón se consideró justificable omitirla. Los resultados del programa de erradicación anofélica de Cerdeña, mencionado por Logan, 1953 (21), no se han citado aquí, aunque apoyan la tesis general. Las tasas disminuyeron y aumentaron alternativamente, según los cambios de la campaña, y todas las disminuciones estuvieron de acuerdo con el cuadro previsto.

Disminución de las tasas de *P. vivax*

En la Figura 9 se ilustra la disminución de las tasas de *P. vivax* en los bien documentados casos del Brasil y Taiwán (12, 15), que puede ser comparada no solamente con la disminución prevista, sino con la disminución equivalente de las tasas de *P. falciparum* mostrada en la Figura 3. En el Brasil la dis-

FIGURA 9—Disminución de las tasas de *P. vivax* en A) el Brasil (12) y B) Taiwán (15) comparada con la disminución prevista.



minución en el primer año llegó al 9,8% del nivel original, y en Taiwán fue más lenta, pues llegó al 37% del valor original, entre 1953 y 1954, y al 13% de éste en el segundo año. Puede concluirse provisionalmente que las tasas de *P. vivax* mostraron mayor variabilidad, disminuyendo a veces con más lentitud que las tasas de *P. falciparum* durante el primer año, para seguir un curso similar en lo sucesivo.

Resultados desfavorables de otros programas

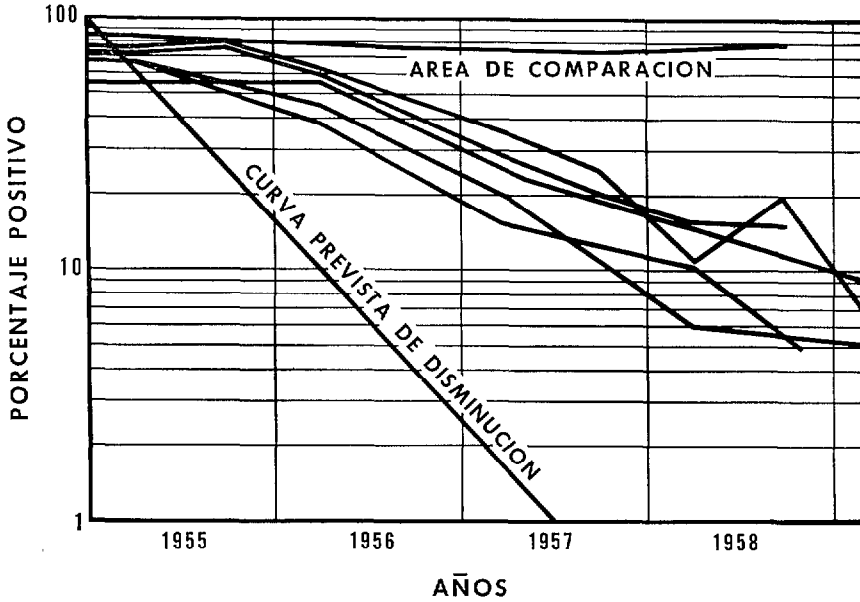
Se han buscado datos relativos a programas bien organizados, administrados y

documentados que al principio prometieron resultados favorables, pero que más tarde no lograron interrumpir completamente la transmisión, a fin de determinar si los métodos aquí examinados hubieran sido más apropiados que los utilizados por el personal encargado de dichos programas. Para fines de ilustración se seleccionaron dos programas que satisfacen admirablemente este criterio—el programa de Taveta-Pare en Africa Oriental, según informe de Wilson, 1960 (22), y el programa piloto en Nueva Guinea, descrito por Metselaar, 1957 y 1961, (23, 24)—en los que el parásito predominante fue el *P. falciparum*. Por largo tiempo se consideró con justificación que estos programas tenían grandes posibilidades de éxito. En cuanto al programa de Taveta-Pare, hay datos sobre los resultados obtenidos en cinco áreas, por grupos de edad; en la Figura 10 se ilustran las tasas de parásitos del grupo de 5 a 9 años de edad en cada una de estas áreas. Es claro que en ninguna de ellas se obtuvieron resultados que pudieran confundirse con el resultado previsto de interrupción de la transmisión, aunque tres de aquéllos se aproximaron a éste brevemente a fines del período 1957–1958. Con igual facilidad pueden distinguirse los resultados del programa de Metselaar, mostrados en la Figura 11, en comparación con los resultados previstos. Se han examinado los resultados de varios otros programas y todos indican una desviación igual o mayor respecto de los resultados previstos. La comparación de tasas sucesivas de parásitos podría haber señalado claramente la desviación de los resultados de esos programas en relación con los resultados esperados para después de la interrupción de la transmisión y encontrados en todos los programas en los que se logró el éxito.

Variación en las cepas del parásito

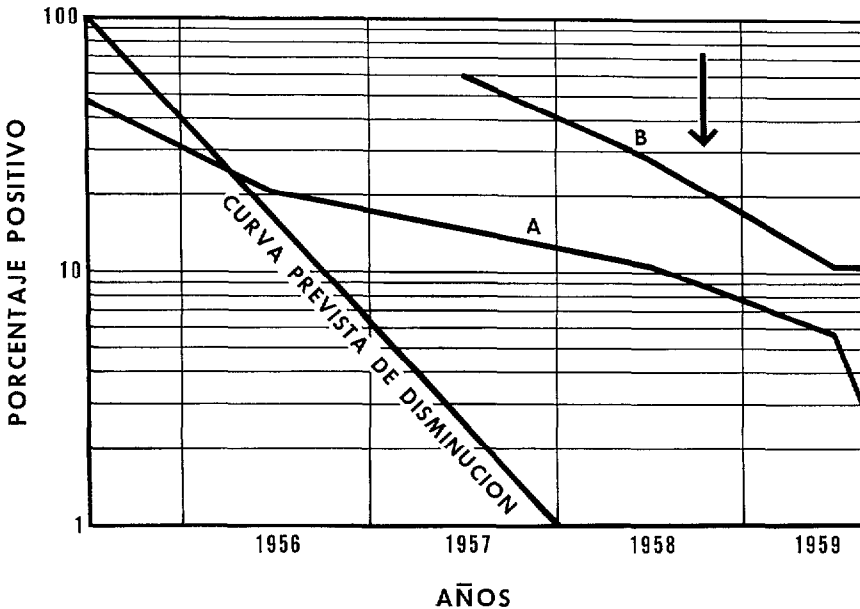
En apoyo de la tesis enunciada aquí, se han citado pruebas realizadas en Birmania, Borneo, Brasil, Camerún, Cerdeña, Estados Unidos de América (Carolina del Sur), Filipinas, Pakistán Occidental, Panamá, Puerto

FIGURA 10 — Cambios en las tasas de parásitos en un caso de interrupción incompleta de la transmisión de la malaria en cinco áreas de Taveta-Pare, Africa Oriental (22).^a



^aSe muestran cinco curvas que corresponden a cinco áreas del programa, donde se inició el rociamiento a mediados de 1955. La tasa de reproducción correspondiente a estas curvas es de alrededor de 0,7.

FIGURA 11 — Cambios en las tasas de parásitos en áreas con interrupción incompleta de la transmisión de la malaria: A) Sentani y B) Nimbora, Nueva Guinea (24).^a



^a El tratamiento médico en masa se comenzó en el punto indicado por la flecha.

Rico, Sarawak, Taiwán y Venezuela, además de Malasia y Uganda en donde también se usaron drogas. No hay entre ellas ninguna diferencia que pueda atribuirse a variaciones en el carácter de las cepas de los parásitos. Por tanto, la hipótesis parece tener amplia aplicación a pesar de esta posible objeción.

Resultados en diversos grupos de edad

El hecho de que la edad *per se* no tiene efecto sobre la disminución de la parasitemia ha sido claramente demostrado en el análisis de edad hecho por Soper y Wilson, 1943 (12); la diferencia entre los grupos de edad no es más que la que podría atribuirse a un error casual entre los grupos necesariamente más pequeños. Puede esperarse, quizá, una diferencia atribuible a la influencia de la inmunidad obtenida con la edad. Datos apropiados para el análisis se dan en los trabajos de Wilson, 1960 (22), y Metselaar, 1957 (23). En ambos hay una disminución inicial relativamente más rápida en el grupo más joven que en los demás, aunque parece que esto no se hubiera producido si se hubiera aplicado un método más apropiado que el del análisis por grupos. Los resultados en todos los demás grupos, de 2-4 años a más de 40 años, son muy similares entre sí según la curva de disminución, a pesar de la variación en el origen entre 20% y 80%. A este respecto, no importa cuál grupo de edad es examinado.

Conclusiones sobre las comparaciones

Se concluye que la hipótesis de trabajo enunciada anteriormente queda confirmada; que los valores cuantitativos dados pueden aplicarse a las tasas de *P. falciparum*, a las tasas predominantemente debidas a este parásito, y pueden ser usados como una buena guía de trabajo en las infecciones de *P. vivax*; que las variaciones debidas a diferencias en las cepas de los parásitos son de poca importancia; que los resultados no se afectan materialmente por los grupos de edad estudiados; y que la comparación de tasas sucesivas de

parásitos constituye un método altamente preciso para la evaluación de la interrupción de la transmisión que puede aplicarse prácticamente durante el proceso de la erradicación de la malaria.

Se puede afirmar con toda confianza, por tanto, que si la transmisión se interrumpe totalmente, las tasas sucesivas de parásitos predominantemente debidas a infecciones por *P. falciparum*, y tomadas de una muestra representativa de la población de edades apropiadas, deberán disminuir progresivamente hasta alrededor del 16% del valor original en 12 meses y hasta el 2,6% del valor original en 24 meses.

Como aspecto de menor importancia de la técnica de trabajo, resulta evidente que la representación gráfica de las tasas sucesivas de parásitos sobre la escala log/métrica o de "razones", tal como se ha usado aquí, tiene la gran ventaja de ser clara, de facilitar la comparación de las tasas tomadas a otros intervalos que no sean de 12 meses, y de señalar las variaciones de la disminución de las tasas de parásitos. Se sugiere que este método sea usado corrientemente, además de la expresión numérica de tasas y de las razones entre ellas, por lo cual se ha preparado la Figura 2 como una guía práctica de trabajo para este propósito.

Límites tolerables de desviación

Aun cuando la razón prevista de la disminución de la tasa de parásitos puede enunciarse con alguna certeza, la elaboración de la prueba estadística de que se ha obtenido dicha razón puede todavía presentar enormes dificultades debido al gran número de exámenes necesarios para apoyar el resultado. La única manera práctica de superar esta dificultad consiste en decidir cuál es la razón de disminución más lenta que puede considerarse compatible con el logro de la erradicación en un período de tiempo razonable, y luego fijar normas que permitan establecer que se ha rebasado esta razón mínima admisible. Esta elección es necesariamente empírica. Se ha demostrado ya (25) que se

logrará la completa erradicación si se mantiene continuamente la tasa de reproducción por debajo de 1,0, pero también se ha señalado más adelante en este trabajo que la erradicación podría retardarse por un período de tiempo inaceptablemente largo, a menos que la tasa de reproducción disminuya muy por debajo de este nivel. Por consiguiente, se ha escogido arbitrariamente una disminución anual de la tasa de parásitos del 22% de su valor original como la más baja que es aceptable, y tal disminución, en función de esta razón, significaría que el resultado previsto para dentro de tres años sería logrado en unos cuatro años. Más adelante se mostrará que esta disminución no podría obtenerse a menos que la tasa de reproducción fuera muy inferior a 1,0, concretamente 0,2, y que está por tanto enteramente conforme con el logro de la erradicación, aunque con algún retardo. Sobre esta base es posible dictar criterios para el progreso satisfactorio de la fase de ataque hacia la erradicación. Las tasas sucesivas de parásitos en cualquier grupo de edad de la población mayor de tres años deberán disminuir progresivamente hasta el 16% de su valor original en 12 meses

como la cifra ideal, o sin duda hasta el 22%, o menos, en el mismo tiempo, y deberá ser posible la demostración estadística de que se ha conseguido por lo menos esta última razón de la disminución.

Los Cuadros 1 y 2 indican el número de personas que sería necesario examinar para estar seguros de una disminución de la tasa de parásitos del 16% del valor original en 12 meses, o del 40% del valor original en seis meses. Es obviamente deseable que la primera muestra sea de un tamaño tal que haga posible obtener una comparación válida con la segunda muestra. Al estudiar los cuadros se notará que de hecho existe un tamaño óptimo de la primera muestra por cada tasa original de parásitos, mediante el cual se obtendrá la mayor economía en cuanto al número total de exámenes de sangre a realizar. La base para la construcción de estos cuadros, los cuales fueron preparados por el Sr. K. Uemura y el Dr. B. Grab, de la Organización Mundial de la Salud, está ilustrada en el Anexo 1.

Se deberá tratar de lograr estas cifras en todos los casos que sea posible. Aun cuando no se puedan obtener, la comparación de las

CUADRO 1 — Tamaños mínimos recomendados de muestras de población al hacer comparaciones de tasas sucesivas de parásitos obtenidas a intervalos de 12 meses.^a

Tasa original (%)	Número mínimo que debe examinarse									
	25	50	100	200	300	400	500	1.000	2.500	5.000
	← Tamaño de la muestra original →									
90	140	130	120	120	120	120	120	120	120	120
80	210	170	150	140	140	140	140	140	140	140
70	410	230	190	170	170	160	160	160	160	160
60	—	360	240	210	200	200	200	190	190	190
50	—	—	350	280	260	250	240	230	230	230
40	—	—	620	390	350	330	320	300	290	290
30	—	—	—	670	540	490	460	420	400	390
20	—	—	—	—	1.200	920	830	690	620	600
10	—	—	—	—	—	—	3.500	1.800	1.400	1.300
5	—	—	—	—	—	—	—	7.800	3.300	2.800
4	—	—	—	—	—	—	—	—	4.600	3.700
3	—	—	—	—	—	—	—	—	7.600	5.300

^a Notas: 1) Si la tasa de parásitos encontrada en la segunda muestra no excede del 16% de la tasa original, se concluye con seguridad estadística (95% de probabilidad) que la verdadera tasa sucesiva no excede la de la razón 1:0,22.

2) Si el tamaño requerido de la muestra, según este cuadro, resulta grande en relación con el tamaño de la muestra original de población bajo estudio—por ejemplo, si excede dos tercios del tamaño de la población—se recomienda que todos los miembros de la muestra original sean examinados en vez de variar el tamaño de la muestra.

CUADRO 2—Tamaños mínimos recomendados de muestras de población al hacer comparaciones de tasas sucesivas de parásitos obtenidas a intervalos de seis meses.^a

Tasa original (%)	Número mínimo que debe examinarse										
	50	100	200	300	400	500	1.000	2.500	5.000	7.500	10.000
	← Tamaño de la muestra original →										
90	220	190	170	170	170	170	160	160	160	160	160
80	490	270	230	210	210	200	200	190	190	190	190
70	—	480	310	280	270	260	240	240	230	230	230
60	—	1.500	480	390	360	340	310	290	290	290	290
50	—	—	910	600	510	470	410	380	370	360	360
40	—	—	—	1.200	860	740	570	500	490	480	480
30	—	—	—	—	2.300	1.500	910	740	690	680	670
20	—	—	—	—	—	—	2.000	1.300	1.200	1.100	1.100
10	—	—	—	—	—	—	—	3.800	2.800	2.500	2.400
5	—	—	—	—	—	—	—	—	8.100	6.300	5.700
4	—	—	—	—	—	—	—	—	13.200	9.000	7.700
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15.400	12.100

^a Notas: 1) Si la tasa de parásitos encontrada en la segunda muestra no excede del 40% de la tasa original, se concluye con seguridad estadística (95% de probabilidad) que la verdadera tasa sucesiva no excede de la de la razón 1:0,47

2) Si el tamaño requerido de la muestra, según este cuadro, resulta grande en relación con el tamaño de la muestra original de población bajo estudio—por ejemplo, si excede los dos tercios del tamaño de la población—se recomienda que todos los miembros de la muestra original sean examinados en vez de variar el tamaño de la muestra

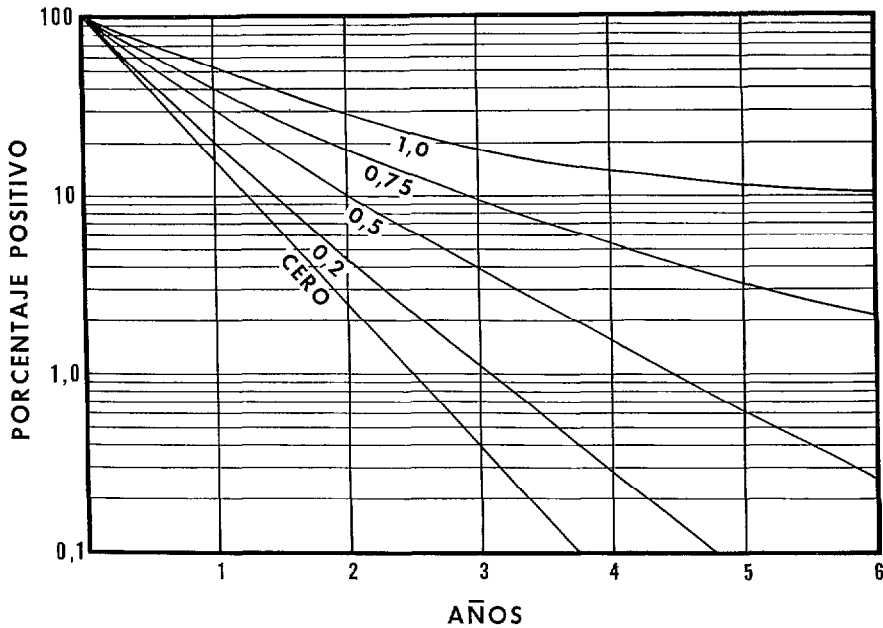
tasas de parásitos podría resultar altamente instructiva, aunque los resultados ofrezcan menos seguridad.

La tasa de reproducción y la interrupción parcial de la transmisión

El razonamiento presentado anteriormente no se basa en un estimado de la tasa de reproducción, salvo en muy pequeño grado, según se ha expresado antes. Sin embargo, cuando se tome una decisión sobre este mínimo aceptable de disminución de la tasa de parásitos, sería de gran ayuda referirla a la tasa de reproducción con el objeto de realizar análisis ulteriores sobre el número de infecciones nuevas que puedan preverse en relación con dicha disminución. El método descrito por Macdonald, 1953 (26), fue primero usado para calcular las razones de la disminución de las tasas de parásitos previstas en relación con valores dados de la tasa de reproducción para fines de comparación. Esta técnica, que es laboriosa, se reemplazó más tarde por un método más simple, concebido por H. O. Irwin,⁴ el cual permite calcular fácilmente la

curva o declinación de la disminución para cualquier número de valores de la tasa de reproducción y para las variaciones de otros factores relacionados. Como podría esperarse, dada la naturaleza de los resultados originalmente obtenidos, según Macdonald, 1953 (26), la razón de la disminución depende hasta cierto punto de la estabilidad de la malaria, según sea ésta afectada por el número medio de veces que pique a las personas el vector anofelino durante su vida. A este respecto, la Figura 12 refleja condiciones en que este número es bajo, tal como suele ocurrir durante una campaña de erradicación. Puede verse que la disminución inicial es sorprendente para cualquier tasa de reproducción de 1,0 o menos, pero para este valor (y para aquellos que se le aproximen), la razón de disminución va siendo progresivamente menos acentuada, y casi llega a estabilizarse cuando la tasa de parásitos es baja. La disminución más baja admisible de la tasa de parásitos, según se ha enunciado, al 22% del valor original de dicha tasa en 12 meses, coincide casi exactamente con la disminución que puede preverse para una tasa de reproducción de 0,2 en las condiciones

⁴ Comunicación personal, 1963.

FIGURA 12 — Curvas de disminución de las tasas de parásitos según las tasas de reproducción indicadas.^a

^a Las curvas se refieren a condiciones moderadamente inestables, con $a/\log_e p = 1,0$, como puede ocurrir comúnmente en el curso de la aplicación de medidas imagocidas de eficacia parcial.

dadas. Se concluye, por lo tanto, que el valor más elevado aceptable de la tasa de reproducción es 0,2, como base de trabajo en concordancia con la disminución en las tasas de parásitos.

Esto no significa que el personal de campo deba ocuparse del método matemático concerniente a la disminución de la tasa de parásitos según varíen las tasas de reproducción, sino que el desarrollo de este método es de considerable importancia por la relación de otros aspectos del proceso de la malaria en desaparición—tales como la frecuencia de infecciones nuevas—con la disminución mínima aceptable de la tasa de parásitos, así como para evaluar ritmos inadecuados de la malaria en desaparición. En el Anexo 2 se presenta la teoría de las relaciones entre los niveles bajos de las tasas de reproducción, que se basa en la teoría general de la epidemiología de la malaria elaborada por Macdonald, 1958 (27). Estas relaciones están ilustradas en la Figura 12 para un conjunto

uniforme de circunstancias, tal como es probable encontrar por lo común durante el curso de la erradicación de la malaria, y que son representativas de la mayoría de los casos de éxito parcial de ataques imagocidas. El Cuadro 3, en el Anexo 2, establece resultados para este conjunto de condiciones, y también para condiciones en que la malaria es estable y la longevidad del mosquito no ha sido alterada por ataques con insecticidas, como puede ser el caso en un programa larvicida, y casi todos los ejemplos deben estar comprendidos entre estos dos conjuntos de condiciones.

Resumen

Los métodos actuales de evaluación de resultados de la fase de ataque, en el curso de campañas de erradicación de la malaria, son inadecuados por no haber criterios parasitológicos objetivos. Hasta ahora, la ausencia de infección en los lactantes constituía el criterio más objetivo. Sin embargo, muy a menudo es

imposible examinar un número suficiente de lactantes para obtener resultados estadísticamente aceptables, y no se ha podido siquiera precisar qué porción de la población de este grupo de edad sería necesario examinar para lograr resultados seguros.

Por lo tanto, los autores proponen criterios parasitológicos sobre la interrupción de la transmisión de la malaria que permitan derivar conclusiones claras sobre la eficacia de los métodos de ataque.

Teóricamente, la interrupción total de la transmisión debe dar resultados fáciles de prever: disminución progresiva de la tasa de parásitos, ausencia de infecciones nuevas y reducción a cero de la tasa de parásitos entre los niños nacidos después de iniciada la campaña de erradicación. Sin embargo, como no es posible obtener datos fidedignos al respecto, es preciso fijar márgenes de aproximación admisible, y atenerse a éstos para la interpretación de los hechos observados.

Los autores consideran que la disminución aceptable de la tasa de *P. falciparum* debe ser en razón de 1:0,4 en 6 meses; 1:0,16 en 12 meses; y 1:0,026 en 24 meses. Las observaciones realizadas sobre el terreno, en el curso de campañas en que la transmisión se ha interrumpido, han mostrado que estas razones concuerdan con la realidad, y que son independientes de la cepa de los parásitos y de la edad de los sujetos examinados. Las tasas de infección por *P. vivax* parecen disminuir en

las mismas proporciones. Sin embargo, la escasez de casos de este tipo de infección no permite hacer esta afirmación con toda certeza; pero se puede considerar que las razones precedentes son válidas para infecciones en que predomine el *P. falciparum*, y en las cuales pueden estar presentes otras especies.

Un segundo postulado, arbitrario pero prácticamente útil, se refiere a la razón de disminución de las tasas de parásitos, que debe ser por lo menos de 1:0,22, para un período de 12 meses y que corresponde a un aumento en un tercio del tiempo necesario para obtener la erradicación en comparación con el tiempo ideal previsto. Sobre esta base, es posible establecer las normas estadísticas que permitan asegurar que se ha rebasado el nivel mínimo admisible de disminución. Razones de disminución más lenta de la tasa de parásitos están relacionadas con las tasas de reproducción que las condicionan. Los autores explican las expresiones matemáticas de estas razones. □

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Sr. K. Uemura y al Dr. B. Grab, expertos en metodología de estadísticas de salud, de la Organización Mundial de la Salud, por su muy importante ayuda en la revisión de los Cuadros 1 y 2, a fin de lograr la más alta seguridad estadística con el menor esfuerzo, así como por la preparación del Anexo 1.

ANEXO 1

FORMULAS EMPLEADAS EN LA PREPARACION DE LOS CUADROS 1 Y 2

Comparación de tasas sucesivas de parásitos obtenidas a intervalos de seis meses

Si la tasa original, $p\%$, fue establecida para una muestra de tamaño n_1 , y la segunda tasa, $0,4p\%$, fue establecida para una muestra de tamaño n_2 , la diferencia entre $0,47p\%$ (p medida de la primera muestra) y $0,4p\%$, (p medida de la

segunda muestra) tendrá significación estadística en el nivel de probabilidad unilateral de 5%, si

$$\sqrt{\frac{0,07p}{\frac{0,47^2p(100-p)}{n_1} + \frac{0,4p(100-0,4p)}{n_2}}} \geq 1,645$$

Resolviendo esta ecuación para el valor mínimo

de n_2 en términos de n_1 y p , obtenemos

$$n_2 = \frac{4000 - 16p}{0,18108p - \frac{22,09(100 - p)}{n_1}}$$

Comparación de tasas sucesivas de parásitos obtenidas a intervalos de 12 meses

Cuando la tasa original es $p\%$, la segunda tasa, en este caso, deberá ser $0,16p\%$ bajo completa interrupción de la transmisión y la diferencia entre $0,22p\%$ y $0,16p\%$ tendrá significación estadística al nivel de probabilidad unilateral de

5%, si

$$\sqrt{\frac{0,06p}{n_1} + \frac{0,16p(100 - 0,16p)}{n_2}} \geq 1,645$$

Resolviendo esta ecuación para el valor mínimo de n_2 en términos de n_1 y p , obtenemos

$$n_2 = \frac{1600 - 2,56p}{0,13304p - \frac{4,84(100 - p)}{n_1}}$$

ANEXO 2

ASPECTOS MATEMATICOS DE LA DISMINUCION DE LAS TASAS DE PARASITOS

Símbolos utilizados:

- a = número promedio de veces que un mosquito pica a las personas en un día.
- h = proporción de la población que recibe inóculos infecciosos en un día (tasa de inoculación).
- r = proporción de personas enfermas que han recibido un inóculo y que vuelven al estado de no enfermas en un día (tasa de recuperación).
- p = probabilidad de que un mosquito sobreviva todo un día.
- x = proporción de la población enferma (tasa de parásitos).
- t = tiempo en días.
- z = número de infecciones distribuidas por un solo caso primario no inmune (tasa básica de reproducción).
- L_x = valor límite de x .
- e = base de logaritmos naturales.

Se ha señalado anteriormente (27) que el diferencial básico de prevalencia de la malaria es

$$\frac{dx}{dt} = h - rx \quad (1)$$

cuando $h \leq r$, como siempre puede suponerse durante un programa de erradicación. La tasa de inoculación, h , es, sin embargo, una función dependiente de x , con el valor

$$h = zx \left(1 - \frac{ax}{ax - \log_e p} \right) \quad (2)$$

de donde,

$$\frac{dx}{dt} = \left(\frac{-\log_e p}{ax - \log_e p} \right) zx - rx \quad (3)$$

Cuando la transmisión se interrumpe totalmente, z se reduce a cero, y en este caso

$$\frac{dx}{dt} = -rx$$

de donde,

$$x_t = x_0 e^{-rt} \quad (4)$$

que es la base de las gráficas en que se muestra la curva prevista de la disminución de la tasa de parásitos después de la total interrupción de la transmisión.

Es necesario considerar también los resultados cuando la interrupción de la transmisión es incompleta, y la tasa de reproducción, z , tiene un valor finito remanente, aunque menor que su valor original. Entonces la derivación señalada en (3) permanece válida, tal como ocurre en condiciones epidémicas previamente consideradas (27). Consecuentemente, se hicieron cálculos en serie similares a aquellos usados en relación con epidemias, para la disminución de una tasa de parásitos desde 100%, durante un período de cinco años, con tasas de reproducción de 1,5 y 1,0, asignando valores de 1,0 y 0,1 al factor $\frac{-\log_e p}{a}$. Este cálculo resultó extremadamente laborioso y de larga duración, y las curvas para los valores de z entre 1,0 y cero se trazaron por

CUADRO 3 — Disminución de la tasa de parásitos en relación con las tasas de reproducción de 1,0 y valores menores.

Tiempo (años)	Para condiciones inestables ^a , $-\log_e p/a = 1,0$					Para condiciones estables, $-\log_e p/a = 0,1$				
	Tasa de reproducción					Tasa de reproducción				
	0,0	0,2	0,5	0,75	1,0	0,0	0,2	0,5	0,75	1,0
cero	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
1	16	22	30	40	53	16	18	20	22	26
2	2,4	4,7	9,8	18	29	2,4	3,6	5	7	8,6
3	0,4	1,1	3,9	9,6	18	0,4	0,7	1,7	2,5	4,2
4	0,06	0,28	1,7	5,2	14	0,06	0,2	0,7	1,3	2,4
5	—	0,07	0,6	3,3	11,5	—	—	0,4	0,7	1,5
6	—	—	0,3	2,2	10	—	—	—	0,5	1,0

^a Por causas naturales o producidas por control imagoicida parcialmente efectivo.

interpolación. Por lo tanto, los autores quedan grandemente reconocidos al Dr. H. O. Irwin (comunicación personal, 1963), quien aportó más tarde una solución general para las ecuaciones diferenciales del tipo (3), mostrando que cuando

$$\frac{dx}{dt} = \frac{kax}{ax + b} - rx$$

con el valor límite

$$L_x = \frac{k}{r} - \frac{b}{a}$$

y cuando este valor límite es negativo, t_0 es el tiempo cuando $x = 1,0$, y t es un tiempo posterior; entonces

$$e^{t-t_0} = x^{b/arL_x} \left(1 - \frac{1-x}{1-L_x} \right)^{-1/r-b/arL_x} \quad (5)$$

Adaptando estas expresiones al presente trabajo,

$$b = -\log_e p$$

$$L_x = \frac{-\log_e p(z-1)}{a}$$

Por lo tanto, la expresión (5) se convierte en

$$t - t_0 = \frac{1}{r(z-1)} \left[\log_e x - z \log_e \left(\frac{x - L_x}{1 - L_x} \right) \right]$$

Con esta expresión es relativamente fácil realizar las operaciones, y las curvas para cualesquiera valores dados de z y otras constantes pueden ser trazadas sin dificultad. La expresión no da margen respecto de la influencia de un intervalo de incubación, que se ha considerado insignificante a los fines de este trabajo. Para verificar esto se calcularon las curvas para los mismos valores que se usaron en los cálculos en serie, en donde se tomó necesariamente en consideración el intervalo de incubación, y se encontró que ambas concordaron con bastante aproximación, con lo cual se confirma la validez de la técnica simplificada a pesar de dicha omisión.

La Figura 12 ha sido preparada de acuerdo con este método, y en el Cuadro 3 aparecen los valores numéricos de tasas anuales de parásitos que disminuyen en relación con algunas tasas bajas de reproducción que se han seleccionado para este objeto.

REFERENCIAS

(1) Organización Mundial de la Salud: Comité de Expertos en Paludismo, Sexto Informe. *Org mund Salud: Ser Inform técn* 123, 1957.
 (2) ———: Comité de Expertos en Paludismo, Séptimo Informe. *Org mund Salud: Ser Inform técn* 162, 1959.
 (3) ———: Comité de Expertos en Paludismo, Octavo Informe. *Org mund Salud: Ser Inform técn* 205, 1961.
 (4) ———: Comité de Expertos en Paludismo, Noveno Informe. *Org mund Salud: Ser Inform técn* 243, 1962.
 (5) James, S. P.; Nicol, W. D., y Shute, P. G.: "Study of Induced Malignant Tertian Malaria," *Proc Roy Soc Med*, 25:1153-1186, 1932.
 (6) ———: "Clinical and Parasitological Observations on Induced Malaria," *Proc Roy Soc Med*, 29:879-894, 1936.
 (7) Earle, W. C., et al.: "Observations on the

- Course of Naturally Acquired Malaria in Puerto Rico," *Puerto Rico J Publ Hlth*, 14:391, 1939.
- (8) Macdonald, G.: "The Analysis of Malaria Parasite Rates in Infants," *Trop Dis Bull*, 47:915-938, 1950.
- (9) Eyles, D. E., y Young, M. D.: "The Duration of Untreated or Inadequately Treated *Plasmodium falciparum* Infections in the Human Host," *J Nat Malar Soc*, 10:327, 1951.
- (10) Jeffery, G. M., y Eyles, D. E.: "The Duration in the Human Host of Infections with a Panama Strain of *Plasmodium falciparum*," *Amer J Trop Med*, 3:219, 1954.
- (11) Ciucă, M., et al.: "Cercetări privind durata evoluției infecțiilor cu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* și *Plasmodium malariae*" [Estudios de la duración del curso de las infecciones por *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium malariae*], *Bul științ secț med* (București), 8(2):549-564, abr.-jun. 1956.
- (12) Soper, F. L., y Wilson, D. B.: *Anopheles gambiae in Brazil: 1930 to 1940*. New York: The Rockefeller Foundation, 1943.
- (13) Zulueta, J. de, y Lachance, F.: "A Malaria-Control Experiment in the Interior of Borneo," *Bull Wld Hlth Org*, 15:673-693, 1956.
- (14) Colbourne, M. J., et al.: *Sarawak Mus J* 9, No. 13-14, 1959.
- (15) Taiwan Provincial Malaria Research Institute and WHO Malaria Team in Taiwan: "Malaria Control and Eradication in Taiwan," *Bull Wld Hlth Org*, 19:595-620, 1958.
- (16) Pampana, E. J.: Lutte antipaludique par les insecticides à action rémanente, *Organisation mondiale de la Santé: Série de monographies*, No. 3, 1961.
- (17) Gabaldon, A.: "The Time Required to Reach Eradication in Relation to Malaria Constitution," *Amer J Trop Med*, 5:966-976, 1956.
- (18) Zuleta, J. de, et al.: "The Results of the First Year of a Malaria Eradication Pilot Project in Northern Kigezi, Uganda," *E Afr Med J*, 38:1, 1961.
- (19) Moorhouse, D. E.: Datos no publicados, 1962.
- (20) Guttuso, C.: Documento de la Oficina Regional de la OMS para el Africa (AFRO/Mal/9/43), 1962.
- (21) Logan, J. A.: *The Sardinian Project: An Experiment in the Eradication of an Indigenous Malarious Vector*. Baltimore, Md.: Johns Hopkins Press (American Journal of Hygiene Monographic Series, No. 20), 1954.
- (22) Wilson, D. B.: *Report on the Pare-Taveta Malaria Scheme, 1954-59*. Dar es Salaam, 1960.
- (23) Metselaar, D.: *A Pilot Project of Residual Insecticide Spraying in Netherlands New Guinea: Contribution to the Knowledge of Holo-Endemic Malaria*. Leiden, 1957.
- (24) ———: "Seven Years' Malaria Research and Residual House Spraying in Netherlands New Guinea," *Amer J Trop Med*, 10:327, 1961.
- (25) Macdonald, G.: "The Analysis of Equilibrium in Malaria," *Trop Dis Bull*, 49:813-829, 1952.
- (26) ———: "The Analysis of Malaria Epidemics," *Trop Dis Bull*, 50:871-889, 1953.
- (27) ———: *The Epidemiology and Control of Malaria*. London: Oxford University Press, 1958.

The Malaria Parasite Rate and Interruption of Transmission (Summary)

Present methods for assessment of the attack phase of malaria eradication are inadequate, particularly lacking any objective parasitological criteria of success. The most objective of the criteria used has been the absence of infections among infants. This has always been subject to the drawback that it is rarely possible to get enough infants to secure a statistically reliable result. Moreover, all the variants used have been subject to the difficulty that it is impossible to

prove a total negative without examination of the entire population, and there has always been uncertainty on the scale of examination which was required for adequacy.

The authors have therefore undertaken a careful review of parasitological criteria for the interruption of transmission, with the intention of producing precise and objective criteria from which clear-cut conclusions could be reached on the adequacy of the attack mechanism.

In theory the total interruption of transmission should produce readily foreseeable results in terms of the progressive decline of the parasite rate, total absence of fresh infections, and immediate reduction to zero of the parasite rate among infants born after the start of the campaign. However, since it is statistically impossible to prove absolute compliance with an expected trend, a decision should be made on the amount of deviation from absolute success which is tolerable for the purposes of eradication, and statistically sound criteria should be set up to enable the investigator to verify with confidence that this amount of deviation has not been exceeded.

The authors postulate that the effects of complete interruption of transmission should ideally include a regular progressive decrease of *falciparum* parasite rates in the ratio of 1:0.4 in six months, 1:0.16 in 12 months, and 1:0.026 in 24 months. Analysis of a series of programs in which complete interruption of transmission is known to

have been achieved shows that this postulate is valid and that it is not materially upset by strain differences of parasites or by differences in the ages of the subjects examined. *Vivax* rates appear to fall at approximately the same rate; the rarity of data for *vivax* malaria makes firm conclusions unsure, but the postulate can be extended to rates which are predominantly due to *falciparum* infection but include some admixture of other species.

A second, arbitrary, postulate is made that the slowest acceptable rate of fall in 12 months should be in a ratio not less than 1:0.22, which would secure ultimate eradication in about one third more time than the ideal fall; on this basis statistical standards are set up for assurance of confidence that the minimum rate is exceeded. Slow rates of fall are then related to the reproduction rates causing them, the findings being illustrated graphically and by mathematical theory.

O Índice Plasmódico e a Interrupção da Transmissão (Resumo)

Os atuais métodos de avaliação dos resultados da fase de ataque das campanhas de erradicação da malária são inadequados, carecendo de um critério parasitológico objetivo. O mais objetivo dos critérios usados tem sido o da ausência de infecções entre as crianças de colo. Mas na grande maioria das vezes é impossível examinar um número de crianças de colo suficientemente grande para a obtenção de resultados que tenham valor estatístico. Além disso, não se conseguiu precisar que fração da população dêste grupo de idade seria necessário examinar para obter-se resultados seguros.

Os autores fizeram, por isso, um exame dos critérios parasitológicos para a interrupção da transmissão, com o propósito de estabelecer critérios objetivos com base nos quais pudessem ser tiradas conclusões cabais com respeito à eficácia dos métodos de ataque.

Teoricamente, a interrupção total da transmissão deveria proporcionar resultados fáceis de se prever: baixa progressiva do índice plasmódico, ausência de novas infecções e queda para zero do índice plasmódico das crianças de terna idade depois de iniciada a campanha. Como, porém,

não é possível satisfazer-se a essas condições ideais, torna-se necessário determinar uma margem de aproximação aceitável, aplicando-a depois à interpretação dos fatos observados.

Julgam os autores que a baixa regular do índice plasmódico de *falciparum* deve ser de 1:0.4 em seis meses; 1:0,16 em 12 meses; e 1:0,026 em 24 meses. Observações feitas no decurso de campanhas nas quais foi interrompida a transmissão mostram que essas relações correspondem à realidade e são independentes da origem dos parasitas ou da idade das pessoas examinadas. Os índices de infecção com *vivax* parecem baixar nas mesmas proporções. A raridade dêste tipo de infecção não permite, entretanto, tirar-se conclusões seguras. De qualquer maneira, pode-se considerar as relações acima válidas para uma infecção em que há predominância de *falciparum* e na qual possa haver uma mistura de outras espécies.

Outro postulado, arbitrário, mas de utilidade prática, diz respeito à rapidez da redução do índice de infecção plasmódica. A razão, no prazo de 12 meses, deve ser de pelo menos 1:0,22. Esta quantidade corresponde a um aumento de um

têrço, em relação à baixa ideal, do tempo necessário para obter-se a erradicação. Com base nestes dados, pode-se calcular normas estatísticas que permitam verificar-se com segurança que o nível

mínimo já foi ultrapassado. Baixas lentas do índice plasmódico são relacionadas com os índices de reprodução que as causam. Os autores fornecem as expressões matemáticas dessas várias relações.

L'Indice Plasmodique et l'Interruption de la Transmission (Résumé)

Les méthodes actuelles d'évaluation des résultats de la phase d'attaque, au cours des campagnes d'éradication du paludisme, sont inadéquates, faute d'un critère parasitologique objectif.

Jusqu'ici l'absence d'infection chez les nourrissons était le critère le plus objectif. Or, il est le plus souvent impossible d'examiner un nombre de nourrissons assez élevé pour obtenir des résultats statistiquement valables, et l'on n'a pas pu préciser non plus quelle fraction de la population de ce groupe d'âge il fallait soumettre à l'examen pour obtenir des résultats sûrs.

Les auteurs ont donc entrepris de proposer des critères parasitologiques d'interruption de la transmission, permettant de tirer des conclusions nettes sur l'efficacité des méthodes d'attaque.

Théoriquement, l'interruption totale de la transmission doit donner des résultats faciles à prévoir: baisse progressive de l'indice plasmodique, absence d'infections nouvelles, et chute à zéro de l'indice plasmodique des jeunes enfants nés depuis le début de la campagne. Mais, comme il n'est pas possible de satisfaire à ces exigences idéales, il faut déterminer une marge d'approximation acceptable, et s'y tenir dans l'interprétation des faits observés.

Les auteurs estiment que la baisse régulière de l'indice plasmodique à *falciparum* doit être de

1:0,4 en 6 mois; 1:0,16 en 12 mois; et 1:0,026 en 24 mois. Les observations faites sur le terrain, au cours de campagnes où la transmission a été interrompue, ont montré que ces chiffres sont conformes à la réalité et qu'ils sont indépendants de la souche de parasites ou de l'âge des sujets examinés. Les taux d'infection à *vivax* semblent s'abaisser dans les mêmes proportions. La rareté de ce type d'infection ne permet cependant pas de l'affirmer avec certitude; mais on peut considérer les chiffres précédents comme valables pour une infection prédominante à *falciparum*, dans laquelle peuvent intervenir secondairement d'autres espèces.

Un second postulat, arbitraire mais pratiquement utile concerne la rapidité de l'abaissement du taux d'infection plasmodique. Le rapport en 12 mois doit être au moins 1:0,22. Ce chiffre correspond à une augmentation d'un tiers, par rapport au chiffre idéal, du temps nécessaire pour obtenir l'éradication. Sur ces bases, on peut calculer des normes statistiques permettant de s'assurer que le niveau minimum requis est dépassé. Des taux de baisse de l'indice plasmodique plus lents sont liés aux taux de reproduction qui les conditionnent. Les auteurs donnent les expressions mathématiques de ces diverses relations.