

# TRATAMIENTO COLECTIVO CON PIRIMETAMINA Y PRIMAQUINA PARA ERRADICAR LA MALARIA EN SAMBU, PANAMA

Dres. R. D. Comer,<sup>1</sup> M. D. Young,<sup>2</sup> C. M. Johnson<sup>3</sup> y R. W. Babione<sup>4</sup>

*En 1964 se informó que la malaria por Plasmodium falciparum y posiblemente por P. vivax había sido erradicada de una zona cercana al Lago Gatún, en Panamá, por medio de la administración semanal de pirimetamina y primaquina. En consecuencia, se llevó a cabo la administración colectiva de esta combinación de drogas cada dos semanas, en una zona selvática rural de la provincia de Darién, Panamá, con el fin de determinar si esta frecuencia de administración tendría el mismo efecto sobre la enfermedad. Durante las pruebas efectuadas no se utilizó ninguna otra medida antimalárica; la última fumigación de las viviendas con DDT había sido realizada diez meses antes de que comenzara la prueba. Se redujo la incidencia de la malaria de 17.4% a aproximadamente 1% y se mantuvo ese nivel a través de varios períodos, en los cuales se anticipaba una máxima propagación malárica. La malaria por P. vivax desapareció por 32 semanas durante la prueba, persistiendo, sin embargo, la transmisión de la malaria por P. falciparum, pero a un nivel muy bajo. La introducción de parásitos fue de 2.1% para todas las personas nuevas en la zona durante los dos años que duró el estudio.*

*La aceptación de la combinación de las drogas por la población fue excelente, habiéndose registrado sólo cefalea y náusea como efecto secundario en los pacientes.*

## Introducción

Diversas drogas, por sí solas o en combinación, han sido probadas en los programas de control y erradicación de la malaria. Una de las combinaciones, empleando pirimetamina a 50 mg y primaquina a 40 mg fue administrada a voluntarios de la zona del Lago Gatún, en la República de Panamá. La malaria por *Plasmodium falciparum* fue erradicada y por *P. vivax* no se presentó en aquellas personas que se encontraban to-

mando la droga después de las primeras semanas de su administración. La aceptación de esta combinación de drogas por la población fue excelente, dado que no tiene sabor, y son pocos los efectos secundarios que produce.

En vista de las características de la droga y los resultados prometedores alcanzados, se realizó esta prueba con la combinación de drogas, pero modificando el método de manera que la administración se efectuó cada dos semanas.

<sup>1</sup>Jefe, Departamento de Salud de la Comunidad, División de Medicina Preventiva, Oficina de Medicina y Cirugía, Secretaría de la Marina de E.U.A., Washington, D.C.

<sup>2</sup>Director, Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Panamá, República de Panamá.

<sup>3</sup>Jefe de Investigaciones Clínicas, Laboratorio Conmemorativo Gorgas, Panamá, República de Panamá.

<sup>4</sup>Ex Epidemiólogo, Sección de Erradicación de la Malaria, OSP, Washington, D.C., E.U.A.

## Descripción de la zona

Este estudio se llevó a cabo en el valle del Río Sambú, provincia de Darién, República de Panamá. El Sambú es un río tortuoso, aluvial, que recoge las aguas de una

cuenca situada a poca distancia de la costa del Pacífico, vertiéndolas en la bahía de San Miguel. La zona comprendida dentro del estudio tiene una superficie de 750 km<sup>2</sup>, y se encuentra totalmente por debajo de la línea isóclina de los 200 metros (figura 1).

La precipitación pluvial es de unos 152 a 203 cm por año, y ocurre en su mayor parte dentro de una estación lluviosa bien definida que se extiende de fines de mayo a fines de diciembre.

La aldea principal, Boca de Sábalo, tenía unos 500 habitantes. La mayoría de las viviendas de la aldea tenían paredes de caña. Existían además otros grupos de casas alrededor de las tres escuelas, pero ninguno de ellos tenía más de 20 casas. El resto del pueblo habitaba en viviendas separadas, esparcidas por toda la zona. Con excepción de la aldea principal, las viviendas consistían en plataformas elevadas con techos de paja y sin paredes.

La población del valle aumentó de unas 1,800 a alrededor de 2,500 personas durante el estudio. La distribución racial de la población era de un 75% de indios

chocoes, 20% de negros, y 5% de personas mayormente de origen caucásico. Los negros habitaban las costas del río y el valle, mientras que los indios ocupaban el valle del alto Sambú y las tierras cercanas a los principales afluentes del río.

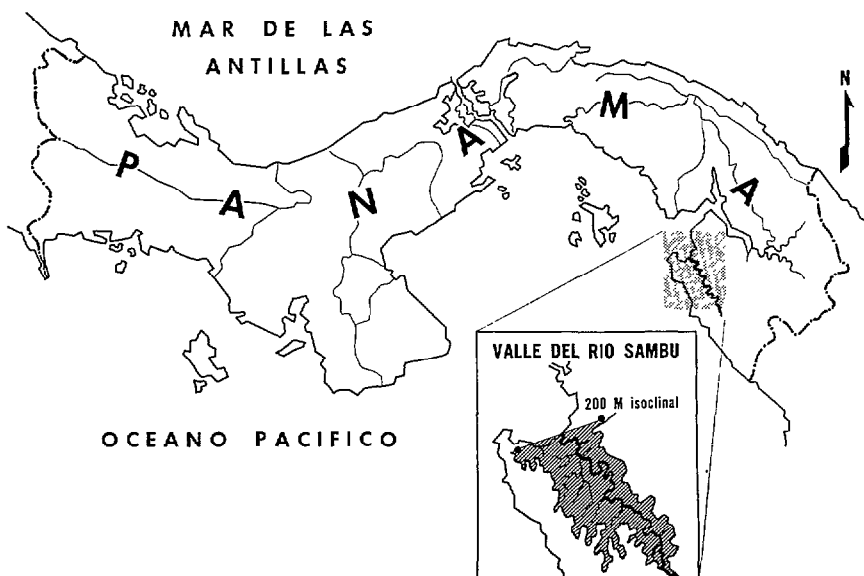
La distribución de drogas fue la única actividad antimalárica desarrollada durante el tiempo en que se realizó la prueba. El rociamiento de las viviendas con DDT se llevó a cabo en agosto de 1965. El primer ciclo de distribución de drogas se efectuó el 6 de junio de 1966.

### Procedimientos

La población del lugar fue determinada mediante un censo que se efectuó de puerta en puerta, y que se actualizaba mediante informes quincenales que presentaban los distribuidores de las drogas. El registro de participantes se mantuvo en el laboratorio central de la Ciudad de Panamá por medio de tarjetas perforadas.<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Para controlar a las personas que recibían las drogas se elaboró un sistema en el cual se utilizaban cupones y que dio muy buenos resultados. A pedido del interesado se proporcionarán detalles de este método.

FIGURA 1—Valle del Río Sambú, provincia de Darién, Panamá, zona donde se llevó a cabo el estudio del tratamiento antimalárico.



Para determinar la incidencia de la malaria se tomaron frotis densos de sangre dos veces antes del período de estudio de dos años y cada ocho semanas. Las placas fueron coloreadas con Giemsa y controladas en el laboratorio central. Un 10% de todas las placas negativas fue seleccionado al azar y controlado nuevamente por otros técnicos para verificar la calidad del primer control.

Después del primer ciclo, aquellas personas que según las placas positivas resultaron tener malaria, recibieron cloroquina, 1.5 gramos base en tres días (dosis para adultos) o una dosis correspondiente al peso corporal, además de la administración quincenal de pirimetamina y primaquina (cuadro 1). Los pacientes que respondían en forma insuficiente al tratamiento, fueron estudiados más intensamente en el Hospital Santo Tomás, de la Ciudad de Panamá.

Cuatro residentes de Sambú que poseían una educación de 4° a 6° grado fueron contratados para distribuir las tabletas de pirimetamina y primaquina de casa en casa, cada dos semanas. Estos hombres fueron adiestrados para que durante las visitas tomaran frotis de personas con fiebre o que poseían una historia clínica de fiebre. Además, acompañaban a los técnicos de laboratorio cuando estos llevaban a cabo las encuestas de incidencia de malaria.

El cuadro 1 indica el régimen de dosis utilizado durante el estudio. La cantidad máxima de pirimetamina recibida por un adulto fue de 100 mg. Esta dosis, que se

administró a unas 600 personas, fue empleada por un período de 16 semanas en una de las zonas.

#### Visitas clínicas

Cada cuatro semanas, uno de los médicos panameños que estaba recibiendo adiestramiento en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas iba a Sambú para administrar tratamiento a personas enfermas. Lo acompañaba siempre un funcionario que trabajaba en el proyecto.

En cada viaje, el médico visitante establecía clínicas en Boca de Sábalo, Sábalo y Pavarando. Periódicamente realizaba visitas a Río Jesús, Trampa y Boca de Venado.

Las enfermedades encontradas eran comunes a las zonas tropicales rurales, y consistían principalmente en parasitismo intestinal, desnutrición, enfermedades de la piel, y trauma.

Las clínicas estaban generalmente bien atendidas y ayudaban a mantener relaciones cordiales con las comunidades visitadas. En la zona del Sambú no se habían efectuado anteriormente visitas médicas de rutina, y la presencia de los médicos constituía, sin duda, una de las atracciones que dieron como resultado el traslado de muchas familias nuevas a la zona durante el desarrollo del programa.

#### Resultados

En el cuadro 2 se puede apreciar la incidencia de la malaria antes y después de

CUADRO 1—Dosis de pirimetamina-primaquina empleadas en el proyecto del Sambú, Darién, Panamá.

Dosificación	Dosis en miligramos		
	Primaquina Ciclos 1-49	Pirimetamina Ciclos 1-25 <sup>a</sup> Ciclos 26-49	
6 meses de edad pero con menos de 20 lbs. (½ tableta pequeña)	5.0	6.25	9.375
20-49 lbs. (1 tableta pequeña)	10.0	12.5	18.75
50-100 lbs. (1 tableta grande)	20.0	25.0	37.5
100-180 lbs. (2 tabletas grandes)	40.0	50.0	75.0

<sup>a</sup> En una zona que comprende unas 600 personas, la dosis de pirimetamina fue duplicada entre los ciclos 18 y 25.

CUADRO 2—Incidencia de la malaria antes del tratamiento y durante la administración colectiva de drogas, de noviembre de 1965 a abril de 1968, en Sambú, Darién, Panamá.

Fecha	No. de placas	Positivas	% de incidencia	Condiciones
Antes del tratamiento				
19 Nov. 1965	776	104	13.4	Lluvioso
29 Abr. 1966	1277	211	16.5	Seco
6 Jun. 1966	1716	298	17.4	1er ciclo
Durante la administración				
1 Ago. 1966	1665	41	2.4	5°
26 Sept. 1966	1548	16(2) <sup>a</sup>	1.0 (0.9) <sup>b</sup>	9°
20 Nov. 1966	1696	20(1)	1.2 (1.1)	13°
16 Eno. 1967	1627	13(4)	0.8 (0.6)	17°
13 Mar. 1967	1589	10(2)	0.6 (0.5)	21°
8 Mayo 1967	1673	10(2)	0.6 (0.5)	25°
3 Jul. 1967	1776	17(3)	1.0 (0.8)	29° <sup>c</sup>
28 Ago. 1967	1894	11(2)	0.6 (0.5)	33° <sup>c</sup>
23 Oct. 1967	1908	8(1)	0.4 (0.3)	37° <sup>c</sup>
18 Dic. 1967	1681	7(2)	0.4 (0.3)	41° <sup>c</sup>
12 Feb. 1968	1686	13(1)	0.8 (0.7)	45°
8 Abr. 1968	1760	20(3)	1.1 (1.0)	49°

<sup>a</sup> Las cifras entre paréntesis indican el número de casos positivos no vistos anteriormente y, por lo tanto, no tratados. Esta es una medida de la introducción de parásitos.

<sup>b</sup> Las cifras entre paréntesis representan la incidencia de la malaria entre la población comprendida en el estudio, excluyendo a personas no atendidas previamente. Las personas que no han sido controladas anteriormente no están incluidas en el numerador.

<sup>c</sup> Ausencia de *P. vivax*.

que se llevara a cabo la administración colectiva de las drogas. Antes de comenzar el tratamiento se realizaron tres encuestas. En noviembre de 1965 la encuesta incluyó principalmente a niños en edad escolar y a sus madres; fueron comprendidos pocos adultos varones y ninguna familia indígena de la región de los afluentes del Sambú. En abril de 1966 se llevó a cabo una más extensa con miras a determinar la incidencia de la malaria en la estación seca; y otra realizada en junio de 1966 al inicio del tratamiento, se efectuó después de comenzada la época lluviosa.

Después de iniciada la distribución colectiva de pirimetamina y primaquina, la incidencia disminuyó a cerca de 1% en la 16a semana. Las cifras que figuran entre paréntesis en la parte inferior del cuadro 2 indican el nivel de introducción de parásitos desde fuera de la zona, debido a la inmigración al valle, y al número de visitantes infectados provenientes de las zonas circundantes. Un censo de las visitas reali-

zado durante las encuestas de incidencia mostró que en 2.1% de todas las personas tratadas por primera vez después del ciclo 16 estaban infectadas de malaria.

La malaria por *P. vivax* desapareció por 32 semanas en el segundo año de estudio. No se registraron casos entre los ciclos 29 y 45. En el ciclo 45 la enfermedad se transmitía a familias ubicadas en la periferia de la zona de estudio, por medio de visitantes infectados que provenían de un valle vecino. Esta época coincidió con el comienzo del año lectivo, y la aglomeración de los indios dio como resultado la transmisión a ocho niños en edad escolar durante el ciclo 49.

La incidencia de malaria por *P. falciparum* fue reducida considerablemente, pero nunca en forma total. La mayoría de los casos ocurridos después del quinto ciclo aparecieron en un pequeño grupo religioso opuesto a la medicina y entre familias cercanas a la zona ocupada por ese grupo, cuyo dirigente prestó apoyo oral al programa de tratamiento colectivo de drogas, sintiéndose, sin embargo, una

resistencia oculta de parte de los miembros de la secta. Este grupo recibió asimismo numerosos visitantes e inmigrantes que venían de zonas maláricas circunvecinas, debido a la actividad "misionera" que desarrollaban.

Los efectos curativos de la combinación pirimetamina-primaquina observados en el terreno fueron objeto de estudio durante el primer año. En la siguiente enumeración se presenta un cálculo cuantitativo de esos efectos: 298 casos resultaron positivos en el ciclo No. 1, 272 de estas personas fueron controladas durante todo el primer año; de estas, a su vez, 246 no volvieron a dar resultados positivos después del primer ciclo; de estas, 45 recibieron cloroquina en el primer ciclo además de la pirimetamina-primaquina, a causa de alguna enfermedad clínica (en el momento del tratamiento no se conocía el diagnóstico por placas), y 201 no recibieron ningún otro tratamiento antimalárico aparte de la pirimetamina-primaquina. Por lo tanto, se deduce que de 272 personas, unas 201, o sea un 74%, fueron aparentemente curadas con sólo pirimetamina-primaquina.

En una etapa temprana de la prueba, cuatro personas con malaria por *P. falciparum* que tenían buenas fichas de participación con respecto a la combinación pirimetamina-primaquina, fueron estudiadas en un hospital de Panamá. En cada caso, la tableta que contenía la combinación de las drogas fue administrada en la dosis requerida por el método, y la sangre se vio libre de parásitos; pero la parasitemia volvió a aparecer, sin embargo, dentro del período (dos semanas), y antes de la época en que hubiera correspondido administrar la nueva dosis en el terreno. Un nuevo tratamiento con pirimetamina-primaquina dio el mismo resultado. Cada una de las cuatro personas fueron curadas con cloroquina.

Las personas cuyo tratamiento había fracasado aparentemente con el empleo de cloroquina en el terreno, fueron curadas por lo general dentro de un período de tres días

cuando la cloroquina era administrada en el terreno bajo la supervisión diaria de los investigadores principales. Todos los casos tratados en el hospital con el régimen estándar de 1.5 g base se curaron.

Durante las dos últimas semanas de la prueba apareció una serie de casos de malaria por *P. vivax* en la aldea de Pavarando. Algunos de ellos fueron estudiados en Panamá. Una de las características de la resistencia a la pirimetamina es la habilidad de los gametocitos de infectar a los mosquitos después de ingerir la droga (1). En este estudio, aquellos casos con parásitos, que infectaron a los mosquitos antes del empleo de los medicamentos, no lo hicieron ya después del tratamiento con pirimetamina solamente, lo que prueba la ausencia de resistencia a la pirimetamina en estos casos.

El porcentaje de personas registradas en el censo que habían tomado la droga (participación) varió entre 61 y 87%, alcanzando un promedio de 71 por ciento. Se notó una tendencia a que la participación fuera más baja durante la estación seca, época en que la movilidad de la población fue mayor, y más difícil la distribución de las drogas, puesto que el único medio de transporte era el fluvial y los ríos se encontraban escasos de agua en esa estación. El porcentaje más alto de participación, que alcanzó a 87, coincidió con una campaña antituberculosa que contó con buena publicidad de parte de los encargados del programa y atrajo a gran parte de la población a la aldea principal.

La malaria clínica, que se mostró muy evidente antes del programa de drogas, desapareció y no volvió a atacar a los que habían tomado la combinación de drogas.

La aceptación de las drogas por la población fue excelente. Se registraron quejas individuales de náuseas y dolores de cabeza, sin haberse observado efectos secundarios más graves. Ninguna de las personas que se habían quejado de dolores de cabeza o náusea se negó en forma absoluta a tomar la medicina en ciclos posteriores porque

siempre se lograba convencerlas a que lo hicieran. El número de personas que se negó rotundamente a tomar la combinación de drogas no alcanzó ni siquiera a 1% de la población cubierta por el programa.

### Observaciones

El programa constituyó una dura prueba de la eficacia de la combinación de pirimetamina y primaquina. Esto se debió a varios factores: a) no se trató de efectuar ningún control de los vectores; b) hubo movilidad entre la población de las zonas circundantes y se introdujeron parásitos en forma constante, y c) el carácter remoto de la zona de estudio y la limitación de movimiento dentro del área del río dificultaron la distribución de las drogas. Además, la presencia de una secta religiosa contraria a la medicina, que creó un foco de infección, constituyó una dificultad adicional.

A pesar de estas condiciones adversas, la incidencia de la malaria declinó en forma sorprendente y permaneció a un nivel bajo durante varias estaciones, en las cuales se había anticipado que ocurriría una máxima propagación. La malaria por *P. vivax* desapareció completamente por un período de 32 semanas, volviendo a introducirse hacia el final del estudio.

Mientras el índice de malaria iba declinando rápidamente en la zona de la prueba durante el primer año de la administración colectiva de la droga, la incidencia iba en aumento en la República de Panamá en general y en la Zona del Canal, como lo muestra el cuadro 3.

Estas cifras constituyen una prueba más de la efectividad de la administración colec-

tiva de la droga en la zona donde se efectuó la prueba.

Se demostró de esta manera que con la combinación de pirimetamina y primaquina, administrada quincenalmente, se podía mantener la incidencia de malaria a un nivel muy bajo y aun curar un número sustancial de casos de malaria clínica al inicio del estudio. No obstante, a través de la administración quincenal de la combinación de esas drogas no pudo detenerse totalmente la transmisión de la malaria por *P. falciparum*. Aparentemente la administración semanal de pirimetamina y primaquina resulta más conveniente, dado que fue posible erradicar la malaria por *P. falciparum* y probablemente también la malaria por *P. vivax* de la zona donde se aplicó esta medida (3).

Puesto que la administración quincenal de estas drogas redujo la incidencia de la malaria en un 94% aproximadamente, y la mantuvo a un bajo nivel, es posible que algunas medidas adicionales—como el rociamiento de los recintos con DDT—pudieran proporcionar el factor adicional necesario para eliminar la transmisión de la enfermedad. En zonas como esta, que ofrecen ciertas dificultades, como el hecho de que las viviendas no tengan paredes que permitan realizar un rociamiento con insecticidas de efecto residual, sería conveniente intentar la aplicación de tales métodos en forma experimental. La información que se obtenga de estas pruebas podría ser útil en los países donde la malaria haya sido erradicada de ciertas zonas, pero no de las zonas que presentan problemas como el que se acaba de mencionar.

### Resumen

La pirimetamina y la primaquina fueron distribuidas de casa en casa, cada dos semanas, durante un período de dos años. El último rociamiento con insecticidas efectuado en la zona del estudio se había llevado a cabo 10 meses antes de comenzada la distribución de la droga. No se tomaron medidas

CUADRO 3—Total de casos de malaria registrados anualmente en la República de Panamá y en la Zona del Canal (2).

	1964	1965	1966
República de Panamá	1,807	1,929	3,664
Zona del Canal	7	9	29

de control de los vectores durante el período de distribución de la droga. Como resultado, la incidencia de la malaria que era de 17.4% al comienzo de la prueba, disminuyó a 2.4% en ocho semanas, y a aproximadamente 1% después de otras ocho semanas, permaneciendo a este último nivel por el resto de las 49 quincenas que duró el ciclo de la prueba. Además, desapareció la malaria clínica.

Si bien la malaria por *P. vivax* fue eliminada de la zona de la prueba por un período de 32 semanas en el segundo año del estudio, la transmisión de la malaria por *P. falciparum* fue reducida considerablemente, aunque nunca se logró eliminarla en su totalidad.

La introducción de parásitos a través de los visitantes y nuevos pobladores, constituyó un problema permanente. Más o menos el 2.1% de todas las personas nuevas en la zona tenían malaria al iniciarse el tratamiento.

No se presentaron efectos secundarios lo suficientemente graves como para impedir que la combinación de las drogas fuese administrada en ciclos subsiguientes, aunque se atribuyeron a la droga dolores de cabeza y náusea.

La incidencia de la malaria en la zona del estudio disminuyó aproximadamente en un 94%, en tanto que en la República de Panamá en general y en la Zona del Canal se observó un aumento en la incidencia del mal durante el primer año del estudio. □

#### Agradecimiento

Los autores agradecen al Ministerio de Salud de Panamá y al Servicio Nacional de Erradicación de la Malaria, la colaboración prestada y la provisión de equipos y materiales de laboratorio. También se agradece a la Organización Panamericana de la Salud la asistencia financiera, y a los funcionarios del Laboratorio Conmemorativo Gorgas su participación en los estudios en el terreno y en el laboratorio.

#### REFERENCIAS

- (1) Young, M. D. y Burgess, R. W. Pyrimethamine resistance in *Plasmodium vivax* malaria (Resistencia a la pirimetamina en malaria por *Plasmodium vivax*). *Bull WHO* 20:27-36, 1959.
- (2) Informes Anuales de los Directores de los Servicios de Erradicación de la Malaria de Centroamérica y Panamá, 1964-1968.
- (3) Gorgas Memorial Laboratory. Informe Anual para el Año Fiscal 1964. Imprenta del Gobierno de los Estados Unidos de América, 1965.

#### Mass drug trial of pyrimethamine and primaquine for the eradication of malaria in Sambu, Republic of Panama. (Summary)

Pyrimethamine and primaquine were distributed house-to-house, every two weeks, for a two-year period. The last insecticide spraying of the study area took place 10 months before drug distribution began. No vector control measures were operative during the period of drug distribution. As a result, the malaria prevalence which was 17.4% at the beginning of the trial, dropped to 2.4% in eight weeks and to about 1% in another eight weeks and persisted at the latter level for the remainder of the 49 bi-weekly cycle trial. Clinical malaria disappeared.

Although *P. vivax* malaria disappeared from the study area for 32 weeks in the second year of the trial, transmission of *P. falciparum*

malaria was greatly reduced but never completely eliminated.

Parasite importation by visitors and new settlers was a constant problem. About 2.1% of all new persons encountered in the area had malaria when first seen.

No side effects of sufficient severity to prevent taking the drug combination in subsequent cycles occurred, except for complaints of headache and nausea which were ascribed to the drug.

Malaria prevalence in the study area decreased about 94 percent while other areas in the Republic of Panama and the Canal Zone experienced an increased prevalence during the first year of the study.

### Prova de massa de pirimetamina e primaquina para a erradicação da malária em Sambú, República do Panamá (Resumo)

Procedeu-se à distribuição de pirimetamina e primaquina de casa em casa, de duas em duas semanas, por um período de dois anos. O último rociamento com insecticida da área estudada foi levado a efeito 10 meses antes de começar a distribuição das drogas. Durante o período da distribuição das drogas nenhuma medida de controle de vector foi eficaz. Como resultado, a prevalência de malária que era de 17,4% no começo da prova, caiu para 2,4% em oito semanas e para cerca de 1% em outras oito semanas e persistiu neste último nível pelo resto das 49 semanas do ciclo bissemanal. A malária clínica desapareceu.

Se bem a malária por *P. vivax* desapareceu na área estudada por 32 semanas no segundo ano da prova, a transmissão da malária por

*P. falciparum* foi grandemente reduzida, mas jamais completamente eliminada.

A importação de parasitos por meio de visitantes e de novos residentes foi um problema constante. Cerca de 2.1% de todas as novas pessoas encontradas na área tinham malária quando foram examinadas pela primeira vez.

Não ocorreram efeitos marginais de severidade suficiente para impedir que se tome a combinação das drogas em ciclos subsequentes. As indisposições atribuídas às drogas foram dor de cabeça e náusea.

A prevalência da malária na área estudada decresceu de cerca de 94%, ao passo que em outras áreas da República do Panamá e da Zona do Canal registrou-se maior prevalência durante o primeiro ano do estudo.

### Essai de traitement médicamenteux de masse par la pyriméthamine et la primaquine dans l'éradication du paludisme, à Sambú, République de Panama (Résumé)

De la pyriméthamine et la primaquine ont été distribuées de maison en maison toutes les deux semaines pendant une période de deux ans. La dernière pulvérisation d'insecticide de la zone à l'étude a eu lieu 10 mois avant que l'on ait commencé à distribuer les médicaments. Aucune mesure de lutte contre le vecteur était en cours pendant la période de distribution des médicaments.

Le taux de prévalence de paludisme était de 17.4% au début de l'essai. Le taux a baissé à 2.4% en huit semaines et à environ 1% après huit autres semaines, et est demeuré à ce dernier niveau pendant le reste du cycle expérimental de 49 administrations bihebdomadaires. Le paludisme clinique a été éliminé.

Le paludisme à *P. vivax* a disparu de la zone à l'étude pendant 32 semaines au cours de la deuxième année de l'expérience.

La transmission de paludisme à *P. falciparum* a diminué considérablement mais n'a jamais été éliminée complètement.

L'importation de parasites par des visiteurs et des colons nouveaux a présenté un problème constant. Environ 2.1% de toutes les nouvelles personnes rencontrées dans la zone étaient atteintes de paludisme lorsqu'elles ont été examinées la première fois.

Il ne s'est produit aucune réaction secondaire suffisamment grave pour empêcher l'administration simultanée des médicaments au cours des cycles ultérieurs.

La prévalence du paludisme dans la zone à l'étude a diminué d'environ 94% alors que d'autres zones de la République de Panama et de la Zone du Canal ont enregistré une prévalence accrue pendant la première année de l'enquête.