



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**DIHIDROARTEMISININA/PIPERAQUINA VERSUS
ARTEMISININA COMO TRATAMIENTO PARA
MALARIA POR PLASMODIUM FALCIPARUM
RESISTENTE A LA CLOROQUINA: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DORIAN PAUL PICON NIVelo

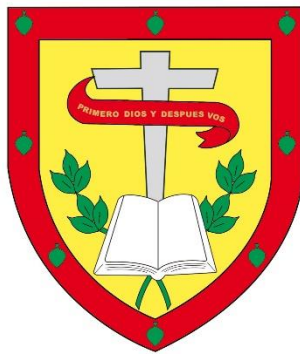
MELISSA MENDOZA ZAMBRANO

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS.

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**DIHIDROARTEMISININA/PIPERAQUINA VERSUS
ARTEMISININA COMO TRATAMIENTO PARA
MALARIA POR PLASMODIUM FALCIPARUM
RESISTENTE A LA CLOROQUINA: UNA REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: DORIAN PAUL PICON NIVELIO
MELISSA MENDOZA ZAMBRANO**

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS.

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Dorian Paul Picón Niveló portador de la cédula de ciudadanía N° 0106525710 y Melissa Mendoza Zambrano portadora de la cédula de ciudadanía N° 1315435535. Declaramos ser los autores de la obra: “Dihidroartemisinina/piperaquina versus artemisinina como tratamiento para malaria por Plasmodium Falciparum resistente a la cloroquina: una revisión sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 8 de septiembre del 2026

F:

Dorian Paul Picón Niveló
C.I. 0106525710

F:

Melissa Mendoza Zambrano
C.I. 1315435535

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"Dihidroartemisinina/piperaquina versus artemisinina como tratamiento para malaria por plasmodium falciparum resistente a la cloroquina: una revisión sistemática"** realizado por **DORIAN PAUL PICÓN NIVelo** con documento de identidad No. **0106525710**, y por **MELISSA MENDOZA ZAMBRANO** con documento de identidad No. **1315435535** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 8 de septiembre del 2026

F: _____

Carlos Enrique Flores Montesinos

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico este trabajo, que ha sido resultado de años de esfuerzo, de sacrificio y de perseverancia, primeramente, a Dios, por la salud que me ha brindado a mi y a mi familia, por guiarme con su luz durante todo este proceso.

A mis padres, que han sido un apoyo incondicional en cada momento de mi vida, que han realizado un gran sacrificio para verme crecer y llegar a este punto de la carrera y que me han enseñado que cada objetivo se puede lograr con disciplina y constancia.

A mis queridos abuelos, que han sido una fuente infinita de sabiduría, que, con sus consejos, su apoyo, sus historias y los valores que me han inculcado han sido fundamentales para ir guiando mis pasos durante este largo camino. Gracias por creer en mi y motivarme a dar lo mejor de mí mismo.

A mi compañera que ha estado presente durante toda esta larga etapa de mi vida, quien ha estado a mi lado con paciencia y me ha apoyado constantemente. Gracias por brindarme alegrías, comprensión y fortaleza, por estar en los logros conseguidos y en los momentos difíciles, ha sido fuerza y motivación para seguir adelante.

Finalmente, dedico este trabajo a todas las personas que han contribuido, consciente o inconscientemente en mi formación académica, que han aportado su granito de arena con conocimientos, consejos, anécdotas o experiencia para encontrar la verdadera esencia de esta profesión.

Este logro también es de ustedes, que hicieron posible que hoy pueda cumplir un sueño más en este maravilloso camino, gracias.

Atentamente,

Dorian Paul Picón Niveló

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía constante y por concederme la vida, la salud y la fortaleza que me han sostenido a lo largo de este camino, su presencia me dio ánimo en los momentos de cansancio, claridad en los desafíos y fe para no rendirme.

A mis padres y a mis hermanos, por su apoyo lleno de amor y entrega, por su constante apoyo y por educarme en base a los valores del esfuerzo, la responsabilidad y la perseverancia que han sido claves para alcanzar esta meta. Gracias por estar siempre a mi lado, brindándome ánimo y confianza.

A mi compañero de vida y de estudios, por haber recorrido conmigo este camino académico y personal. Gracias por tu dedicación, por compartir este proceso y por acompañarme paso a paso en nuestra formación como futuros médicos.

A todos los que, de una manera u otra contribuyeron a la realización de este trabajo, mi más sincero agradecimiento.

Sin ustedes nada de esto hubiera sido posible.

Atentamente,

Melissa Mendoza Zambrano.

AGRADECIMIENTO

Es un honor expresar mi agradecimiento a la Universidad Católica de Cuenca, por haberme brindado la oportunidad de formarme académicamente y por contribuir a mi desarrollo profesional durante esta etapa tan importante.

Al Dr. Carlos Flores quien asumió la tutoría de este trabajo, por su acompañamiento comprometido, sus valiosos aportes y por guiarme con responsabilidad y dedicación en cada etapa del proceso.

De igual manera, al Dr. Fabricio Guerrero, por compartir su experiencia y brindarme sugerencias claras y oportunas que contribuyeron de manera significativa al desarrollo de esta investigación.

Atentamente,

Dorian Paul Picón Niveló

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Católica de Cuenca, por abrirme las puertas y darme la oportunidad de desarrollarme académica y profesionalmente, y por abrirme las puertas a una formación integral.

Al Dr. Carlos Flores, tutor de esta tesis, por su valiosa orientación y constante apoyo durante el desarrollo de este trabajo. Su compromiso y conocimientos fueron esenciales para alcanzar los objetivos propuestos.

Extendiendo también mi agradecimiento al Dr. Fabricio Guerrero, por su acompañamiento durante este proceso y por sus aportes oportunos, que enriquecieron significativamente esta investigación.

Atentamente,

Melissa Mendoza Zambrano

RESUMEN

Dihidroartemisinina/piperaquina versus artemisinina como tratamiento para malaria por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina: una revisión sistemática

Objetivo: Evaluar la dihidroartemisinina/piperaquina frente a la monoterapia con artemisinina en el tratamiento de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina.

Metodología: Se incluyeron estudios publicados en la última década, en inglés o español, con texto completo disponible. Se consideraron ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos. Se excluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios en animales y artículos incompletos o duplicados. Se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en las bases de datos de Scopus y Pubmed finalizando en 2024.

Se aplicó la herramienta GradePro para valorar el nivel de confianza en la evidencia y la posibilidad de sesgo. Los datos fueron organizados mediante tablas descriptivas, analizando eficacia, prevalencia de resistencia y tiempo de eliminación parasitaria.

Resultados: Fueron seleccionados 18 artículos incluyendo a más de 10.000 pacientes. En la mayoría, DHA/PPQ mostró tasas de curación superiores al 95%, una eliminación más rápido del parásito (menos de 48 horas) y una menor recurrencia en comparación con artemisinina sola.

Discusión: Las limitaciones incluyeron riesgo de sesgo en algunos estudios observacionales e imprecisión en ciertos datos moleculares. Sin embargo, la evidencia global respalda la superioridad de DHA/PPQ en eficacia y control de resistencia.

Conclusión: Es más eficaz que la monoterapia y debe ser priorizado en zonas con resistencia a la cloroquina. su uso sostenido, junto con la vigilancia molecular, es clave para preservar la eficacia antimalárica.

Palabras Clave: *Antimaláricos, Cloroquina, Malaria, Plasmodium falciparum, resistencia a medicamentos*

ABSTRACT

Dihydroartemisinin/piperaquine versus artemisinin as treatment for malaria by *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine: a systematic review.

Objective: Evaluate the efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine compared to monotherapy with artemisinin in the treatment of malaria caused by *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine.

Methodology: Studies published in the last decade, in English or Spanish, with complete text available, were included. They were considered clinical trials, observational studies, and case series. Systematic reviews, meta-analyses, studies in animals, and incomplete or duplicated articles were excluded. Systematic searches were carried out in the databases of Scopus and PubMed, finishing in 2024. The tool GradePro was applied to value the level of confidence in the evidence and the possibility of bias. The data were organized through descriptive tables, analyzing efficacy, prevalence of resistance, and time of parasitic elimination.

Results: A total of 18 articles were selected, including more than 10,000 patients. In the majority, DHA/PPQ (Dihydroartemisinin/Piperaquine) showed rates of cure superior to 95%, a faster elimination of the parasite (less than 48 hours), and a minor recurrence compared to artemisinin alone.

Discussion: The limitations included risk of bias in some observational studies and imprecision in specific molecular data. Without embargo, the global evidence supports the superiority of DHA/PPQ in efficacy and control of resistance.

Conclusion: It is more effective than monotherapy and must be prioritized in zones with resistance to chloroquine. Its use, sustained together with the molecular vigilance, is key to preserving the antimalarial efficacy.

Keywords: *Antimalarials, Chloroquine, Malaria, Plasmodium falciparum, resistance to medicines*

ÍNDICE

RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN	12
Objetivos.....	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
MeTODOLOGÍA	16
RESULTADOS.	19
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN.....	38
CONFLICTO DE INTERESES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

INTRODUCCIÓN

La malaria también conocida como paludismo, es una enfermedad infecciosa potencialmente mortal causada por parásitos del género *Plasmodium* y transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos hembra del género *Anopheles* infectados (1). Esta patología representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, con alta prevalencia en regiones tropicales y subtropicales, con *Plasmodium falciparum* como su agente etiológico más letal (2).

Esta infección es causada por protozoos del género *Anopheles* hembra infectadas (3); Los tipos principales que afectan a los humanos son *plasmodium vivax*, *P malariae* y *P ovale*, siendo el *vivax* y *falciparum* los más comunes (4).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 aproximadamente se registraron 249 millones de casos y 608,000 muertes a nivel global a causa de la malaria, siendo África la región más afectada (5,6). En América Latina, países como Ecuador han experimentado un resurgimiento de la enfermedad, reportando un aumento del 17% de casos durante 2023 en comparación con el anterior año (7,8).

En 2022, se estimaron 249 millones de casos en 85 países y zonas endémicas, incluyendo la Guayana Francesa, que representó un aumento de 5 millones con relación al 2021 (5). En América, los casos reportados en 2022 fueron 481,788, de los cuales el 74% fueron causados por *P. vivax* y el 26% por *P. falciparum* (6). La cuenca amazónica concentra el 44% de casos en la zona. El número de infecciones ha disminuido significativamente gracias al proyecto RAVREDA en Ecuador, reduciendo los casos de 106,641 en 2001 a 242 en 2014 (8). Sin embargo, desde 2014, ha habido un aumento, alcanzando 2,081 casos en 2019, sin muertes reportadas (8). La mayor parte de la transmisión se centra en las provincias amazónicas, que representa el 84% de los casos activos del 2019 (9).

Hasta la semana 20 del 2024 se notificaron 197 casos confirmados, de los cuales 93 fueron *P. falciparum*. Esmeraldas registró la mayor incidencia con 86 casos, seguida de Pastaza con 39, Orellana con 29, Morona Santiago con 17 y 8 casos en Sucumbíos (8). Un estudio de la UCACUE identificó una mayor incidencia en regiones costeras y amazónicas, mientras que, en la Sierra, provincias como Imbabura 0 casos y Pichincha 1 caso, tienen

una incidencia casi nula (10). Ecuador busca eliminar los casos autóctonos para 2025 con la iniciativa E-2025 de la OMS (11).

La artemisinina es un compuesto derivado de la planta *Artemisia annua*, que se clasifica como un sesquiterpeno trioxano lactona, cuyo puente de peróxido es fundamental para su actividad antipalúdica; entre estas combinaciones se destacan la dihidroartemisinina/piperaquina y el artemether/ lumefantrina, que han demostrado una alta eficacia contras todas las fases intraeritrocíticas del parásito (12).

La combinación DHA/PPQ es caracterizada por tener una prolongada vida media y una tasa menor de recurrencia en comparación con la monoterapia con artemisinina, por lo que es una alternativa clave en el tratamiento de cepas resistentes a la cloroquina (12). Durante varios años, la cloroquina era el tratamiento de elección, sin embargo, debido a la aparición de resistencia en varias regiones ha disminuido su efectividad, por lo que se ha impulsado al uso de terapias combinadas basadas en artemisininas (ACT) (9). La dihidroartemisinina/piperaquina(DHA/PPQ) debido a su eficacia y perfil de seguridad se ha destacado, mientras que la monoterapia sigue siendo usada en ciertos contextos clínicos (13).

Este estudio es de relevancia para la salud pública, debido a que la resistencia a antipalúdicos pone en riesgo los esfuerzos globales para la erradicación y control de la malaria (10). Evaluar comparativamente la eficacia de estos regímenes terapéuticos permitirá organizar las pautas de tratamiento en lugares endémicos y así contribuye a la vigilancia farmacológica y al desarrollo de estrategias terapéuticas nuevas frente a la resistencia emergente de *P. falciparum* (11).

Está investigación va a evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de dihidroartemisinina/piperaquina frente a la monoterapia con artemisinina en la malaria resistente a la cloroquina. Analizará la prevalencia de resistencia y rapidez en la eliminación del parásito, aportando información crucial para mejorar las decisiones terapéuticas y mitigar el impacto de las cepas resistentes.

La pregunta de investigación es: ¿Es más efectivo el uso de dihidroartemisinina/piperaquina que la monoterapia con artemisinina en pacientes con malaria resistente a la cloroquina?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Evaluar la dihidroartemisinina/piperaquina frente a la monoterapia con artemisinina en el tratamiento de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina, a través de una revisión sistemática de la literatura científica.

Objetivos Específicos

- Analizar la eficacia de la dihidroartemisinina/piperaquina frente a la monoterapia con artemisinina
- Determinar la prevalencia de resistencia a los medicamentos en los estudios que comparan el uso de dihidroartemisinina/piperaquina y artemisinina.
- Comparar la duración de la eliminación parasitaria entre dihidroartemisinina/piperaquina y la artemisinina

METODOLOGÍA

Se condujo una investigación de revisión sistemática siguiendo los métodos establecidos por los lineamientos del protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (14), recomendadas por la red EQUATOR, y se verificó que el tema no estuviera registrado en el sistema PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews). La pregunta de investigación se formuló utilizando la metodología PICO, cuyo detalle se muestra en la tabla 1

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con malaria resistente a la cloroquina
I	Intervención	Uso de dihidroartemisinina/piperaquina.
C	Comparación	Monoterapia con artemisinina
O	Resultados	Efectividad en el tratamiento de la malaria resistente a la cloroquina

Tabla N°1. Cuadro de pregunta PICO.

Criterios de elegibilidad

Para los criterios de elegibilidad utilizamos los que se describen a continuación:

Criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: últimos 10 años
- Disponibilidad de texto completo: artículos completos de acceso libre
- Estudios publicados en inglés o español
- Estudios primarios de diseño cuantitativo: ensayos clínicos, estudios observacionales y series de casos con ≥ 3 pacientes.

Criterios de Exclusión

- Tipo de artículo: reporte de caso individuales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones narrativas
- Estudios realizados en modelos animales o in vitro
- Artículos duplicados, en proceso de publicación o con datos incompletos.

Estrategia de búsqueda

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos científicas como Scopus y PubMed para identificar estudios que documenten el uso de la dihidroartemisinina/piperaquina

para el manejo de paludismo causado por *Plasmodium Falciparum* resistente a la cloroquina.

Términos de la búsqueda

Las palabras clave utilizadas fueron seleccionados utilizando los descriptores estandarizados del tesoro DeCS/MeSH “Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH” (15), como se observa en la tabla 2. Así mismo, se utilizó operadores booleanos (AND, OR) para construir la estrategia de búsqueda (Tabla-3)

DeCS	MeSH
Malaria	Malaria
<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
Cloroquina	Chloroquine
Antimaláricos	Antimalarials
Resistencia a medicamentos	Drug Resistance

Tabla 2. Términos DECS / MESH aplicados para la búsqueda de datos.

Estos términos fueron asociados empleando el operador booleano “AND” para construir las siguientes ecuaciones de búsqueda que se detallan en la tabla 3, los cuales fueron utilizados en las bases de datos antes descritas.

ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
(Malaria) AND (<i>Plasmodium Falciparum</i>)
(Chloroquine) AND (<i>Plasmodium Falciparum</i>)
(Antimalarials) AND (Drug Resistance)

Tabla 3. Ecuación empleada en la búsqueda de información.

Secuencia aplicada para la selección de estudios

Se hizo uso de la plataforma Rayyan para organizar los resultados de la primera fase de búsqueda. Mediante la opción de eliminación de duplicados, se redujeron las copias y se obtuvo un conjunto de artículos elegibles, los cuales fueron filtrados. Los investigadores revisaron de manera individual el título y resumen, respaldando los criterios de inclusión anteriormente establecidos.

Método de recolección de datos

Los resultados que se obtuvieron del primer filtro se analizaron mediante la fase de creación de una tabla de recopilación, que fue elaborada con el programa Microsoft Excel.

Síntesis de resultados

Luego de la recopilación de toda la información y de la exclusión de artículos que no eran compatibles con los criterios seleccionados, se desarrolló una tabla descriptiva para resumir y ordenar los hallazgos de los resultados.

Análisis del riesgo de sesgo

Se hizo uso de GRADEpro, que incorpora apartados diseñados para identificar factores con relevancia al riesgo de sesgo. Esto ayudó a clasificar el nivel de riesgo como bajo, moderado o alto.

Registro plataforma PROSPERO

Como el estudio satisface con los criterios que establece el protocolo Cochrane correspondiente a revisiones sistemáticas, se procedió a registrarla en el International Prospective Register of Systematic Reviews bajo el código: CRD420251039995 “Dihydroartemisinin/piperaquine versus artemisinina as a treatment for chloroquine-resistant Plasmodium falciparum malaria: a systematic review”

RESULTADOS.

Selección de estudios

En la figura número 1 se observan los resultados que se obtuvieron por la estrategia de búsqueda y la selección de publicaciones

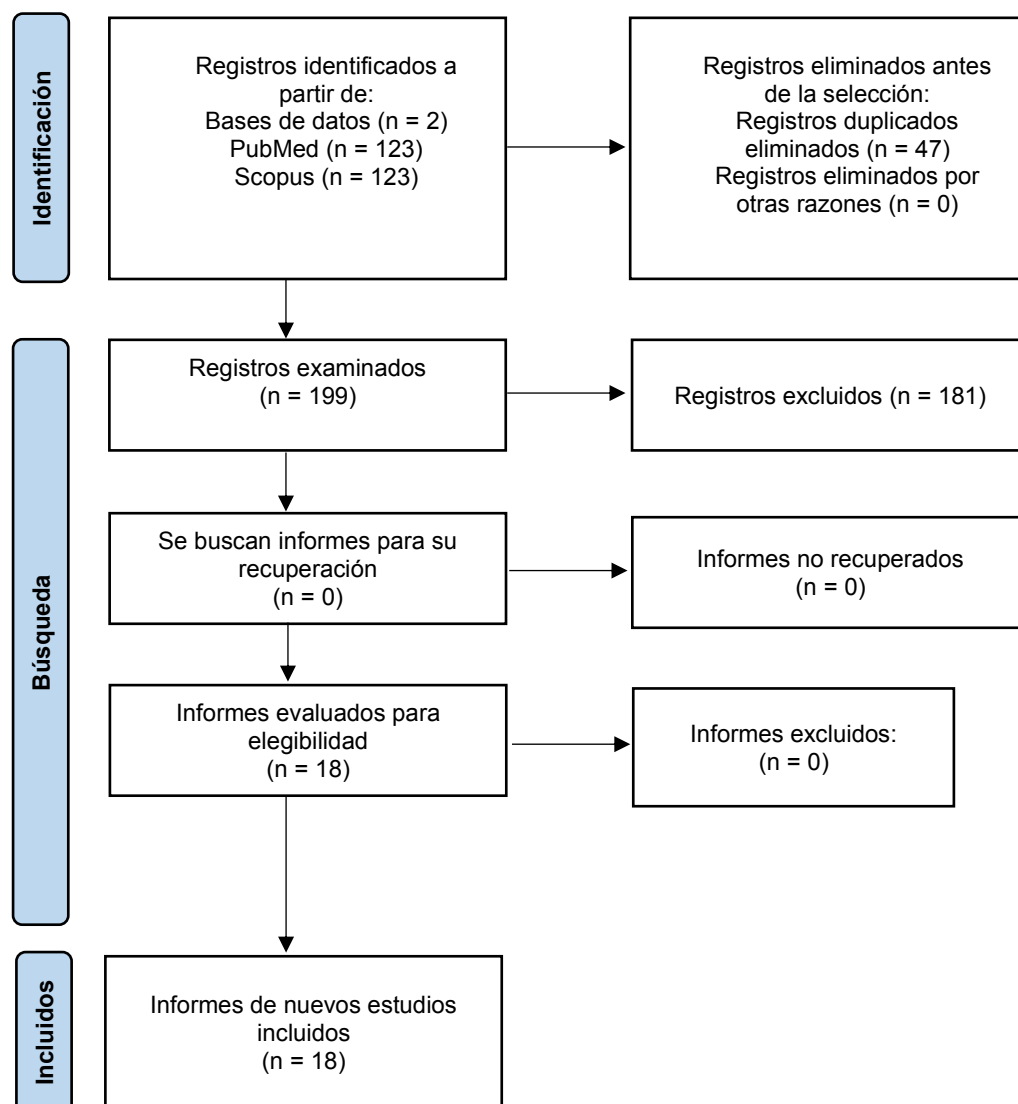


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que detalla el proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de los estudios considerados en esta revisión sistemática.

Características de los estudios

En la tabla numero 4 presenta los 18 estudios seleccionados, que fueron obtenidos de la base SJR. La mayoría de estos estudios han sido presentados en revistas indexadas de alto impacto clasificadas en cuartil Q1, de acuerdo con el Scimago Journal Rank. Esta clasificación indica que las investigaciones analizadas son de gran calidad y presentan con un sólido respaldo científico.

Tabla 4. Relevancia de las investigaciones utilizados en la revisión sistemática de acuerdo con el Scimago Journal rank

Autores	Año	Revista	Cuartil
Vilakati S et al. (16)	2021	BMJ Global Health	Q1
Traore K et al. (17)	2024	The Journal of infectious diseases	Q1
Dorkenoo A et al. (18)	2024	Malaria journal	Q1
Stone W et al. (19)	2022	The Lancet Microbe	Q1
Samuels A et al. (20)	2021	Clinical Infectious Diseases	Q1
Diallo M et al. (21)	2020	Scientific reports	Q1
Dimbu P et al (22)	2024	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Q1
Moriarty L et al (23)	2021	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Q1
Westercamp N et al. (24)	2022	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Q1
Mairet M et al (25)	2021	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	Q1
Ebong C et al (26)	2021	Malaria Journal	Q1
Thu A et al (27)	2024	Malaria Journal	Q1
Chakim I et al (28)	2022	Journal of Tropical Medicine	Q2
McLean A et al (29)	2021	The Lancet Infectious Diseases	Q1
Asih P et al (30)	2022	Malaria Journal	Q1

Rovira E et al (31)	2020	Journal of antimicrobial chemotherapy	Q1
Han K et al (32)	2020	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	Q1
Warsame M et al (33)	2019	Malaria Journal	Q1

Q1 - Primer cuartil, contiene las revistas con mayor factor de impacto

Tabla 4. Artículos empleados en el estudio de acuerdo con el Scimago Journal Rank.

Riesgo del sesgo de los estudios individuales

El análisis del nivel de certeza de la evidencia científica sobre Dihidroartemisinina/Piperaquina clasifico los 18 estudios en tres categorías: con certeza alta once, uno de certeza moderada y seis de certeza baja, teniendo en cuenta diferentes parámetros como la eficacia, prevalencia y duración de la eliminación del parásito

Análisis de certeza según GRADEpro

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados			Certeza
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto	
							DHA/PQ	ARTEMISININA	Relativo (95% IC)	
1	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	muy serio a	asociación muy fuerte	1.776/2.457 (72.3%)	5/1.855 (269.5%)	RR 0.95 (0.54 a 1.62)	⊕⊕⊕○ Moderado
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	114/345 (33.0%)	116/354 (32.8%)	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	3012/3550 (84.8%)	0/0	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	102/114 (89.5%)	0/0	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	186/353 (52.7%)	173/353 (49.0%)	no estimable	⊕⊕○○ Baja
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	200/339 (59.0%)	139/339 (41.0%)	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
7	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	104/105 (99.0%)	100/104 (96.2%)	no estimable	⊕⊕○○ Baja
8	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	127/200 (63.5%)	0/0	OR 1.65 (0.73 a 3.73)	⊕⊕○○ Baja
9	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	138/152 (90.8%)	0/0	no estimable	⊕⊕○○ Baja

Fig 2. Análisis de certeza de artículos sobre efectividad del tratamiento

Evaluación de certeza							Resumen de los resultados			
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto Relativo (95% IC)	Certeza
							DHA/PQ	ARTEMISININA		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/20 (100.0%)	0/0	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	85/85 (100.0%)	0/0	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	422/458 (92.1%)	0/0	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	285/288 (99.0%)	0/0	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta
5	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	512/512 (100.0%)	0/0	no estimable	⊕⊕○○ Baja
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	181/200 (90.5%)	0/0	RR 2.11 (1.73 a 2.59)	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fig 3. Análisis de certeza de artículos sobre la prevalencia a la resistencia a los medicamentos en los estudios que comparan el uso de dihidroartemisinina/piperaquina y artemisinina.

Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nº de pacientes		Efecto Relativo (95% IC)	Certeza
							DHA/PQ	ARTEMISININA		
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	178/178 (100.0%)	0/0	no estimable	⊕⊕○○ Baja
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	140/174 (80.5%)	130/166 (78.3%)	RR 1.19 (0.93 a 1.46)	⊕⊕⊕⊕ Alta
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	30/33 (90.9%)	27/27 (100.0%)	no estimable	⊕⊕⊕⊕ Alta

Fig 4. Análisis de certeza de artículos sobre duración de la eliminación parasitaria

Resultados de los estudios

Tabla 5. Investigaciones principales que respaldan el uso de Dihidroartemisinina/ piperquina en el caso de paludismo por plasmodium falciparum con resistencia a la cloroquina.

Autores (Año)	Diseño	Muestra	Resultados	Conclusiones
Vilakati S et al (16) (2021)	Ensayo controlado aleatorizado	Se asignó aleatoriamente 77 conglomerados.	Este estudio evaluó la efectividad de la administración masiva focal reactiva con DHA/PPQ donde se pudo observar una adherencia alta al tratamiento (98.7%). En la eliminación parasitaria, no se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos	El estudio muestra que la dihidroartemisinina/piperquina (DHA-PPQ) es eficaz y segura, con baja evidencia de resistencia y una eliminación parasitaria prolongada, lo que la hace superior a la artemisinina sola en contextos de baja endemicidad.
Traore K et al (17) (2024)	Ensayo controlado aleatorizado	Se realizó en 345 pacientes.	La investigación evidenció que la prevalencia de gametocitos mostró una reducción significativa en el grupo que se trató con DHA/PPQ respecto al grupo de control, con una presencia del 13,5% frente al 78.4% durante los 120 % días de seguimiento ($P < 0.0001$). Esta diferencia	El tratamiento con DHA-PQ mostró una reducción significativa en la prevalencia de gametocitos en los primeros 60 días, pero su efecto disminuyó con el tiempo, con un incremento progresivo en la presencia de gametocitos en los días 61-120.

			sugiere que DHA-PQ tuvo un importante impacto en la disminución de la transmisión de Plasmodium falciparum.	
Dorkenoo A et al (18) 2024	Estudio prospectivo de un solo brazo	165 pacientes (82 recibieron AL y 83 (DHA-PPQ).	El estudio encontró que la DHA/PPQ demostró una tasa de curación del 100%. En relación con las mutaciones asociadas no se detectó (Pfkclch13) ni a cloroquina (Pfcr1), aunque se identificó la mutación 184F en Pfmdr-1 en el 75.6% de las muestras. Los resultados confirman la alta eficacia de DHA-PPQ en el tratamiento de la malaria no complicada, recomendando vigilancia continua de resistencia	El estudio confirmó que la DHA/PPQ continúa siendo altamente eficaz en el tratamiento de la malaria por Plasmodium falciparum, con tasas de curación del 98.9% al 100%. Sin embargo, la detección de la mutación Pfmdr-1 184F en el 75.6% de las muestras resalta la necesidad de monitoreo continuo para prevenir la posible evolución de la resistencia a los tratamientos combinados basados en artemisinina.
Stone W et al (19) 2022	Ensayo clínico fase 2 aleatorizado y simple ciego	Muestra aleatoria de 80 paciente	Eficacia en la reducción de la transmisión: A los 7 días post-tratamiento, se observó una reducción significativa en la tasa de infección de mosquitos en todos los grupos. En el grupo tratado solo con	Este estudio demostró que la DHA/PPQ continúa siendo altamente eficaz en la eliminación del Plasmodium Falciparum, con el 79,95% de reducción en la transmisión a los 7 días. Estos hallazgos

			DHA-PPQ, la reducción fue del 79.95% (IQR 57.15–100; p=0.0005).	refuerzan la eficacia del fármaco como tratamiento antipaludico
Samuels A et al (20) 2021	Ensayo controlado aleatorizado por conglomerados	El estudio incluyó un total de 20 conglomerados con un total de 5,024	Luego de dos años de intervención, la prevalencia de parasitemia por microscopía fue del 31.8% entre los sujetos que recibieron la intervención y del 39.4% en el grupo de referencia después del primer año, y del 29.8% (GI) y del 36.1% (GC) después del segundo año. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, con una razón de prevalencia ajustada de 0.93 (IC 95%: 0.79–1.08) después del primer año y de 0.92 (IC 95%: 0.76–1.10) después del segundo año	El estudio mostró que el tratamiento masivo con DHA-PPQ redujo la incidencia de malaria, pero la diferencia con el grupo control no fue significativa. Esto resalta la necesidad de enfoques adicionales para mejorar la eficacia en áreas de alta transmisión, similar a lo que se evalúa en tu investigación.
Diallo M et al (21) 2020	Ensayo clínico abierto, aleatorizado y de tres brazos.	Muestra aleatoria de 85 pacientes	Se observó un ACPR corregido por PCR del 97.6% en el grupo tratado con DHA/PPQ. En los resultados de fallo terapéutico	Los resultados indican que la combinación de dihidroartemisinina-piperaquina (DP) sigue siendo altamente eficaz y bien tolerada en el manejo del paludismo no

			analizados, no se encontraron mutaciones asociadas con resistencia a la artemisinina en los genes Pfkclch13 ni Pfcoronin.	complicada por Plasmodium falciparum. No se encontraron mutaciones en los genes Pfkclch13 y Pfcoronin asociadas con resistencia a la artemisinina, sugiriendo que, en el momento del estudio, no había evidencia de resistencia emergente a este tratamiento en la región.
Dimbu P et al (22) 2024	Estudio Observacional de Cohorte	Nº de pacientes tratados con DP: 105. Nº de pacientes con AR :105	La tasa de curación con DP fue del 98.3% al día 42, lo que refleja una alta eficacia en la eliminación de Plasmodium falciparum. Además, la tasa de aclaramiento parasitario al día 3 fue igual o superior al 98% en todos los grupos, indicando una rápida acción terapéutica. En comparación, la monoterapia con artemisinina presentó menor eficacia del 88% al día 28, reafirmando la superioridad del tratamiento combinado con DHA/PPQ	El desenlace del estudio en Angola muestra que la dihidroartemisinina-piperaquina (DP) tiene una alta eficacia en el manejo terapéutico del paludismo por Plasmodium falciparum, con una tasa de cura de 98.3% al día 42 y una rápida eliminación del parásito (98% de aclaramiento al día 3).

Moriarty L et al (23) 2021	Ensayo clínico aleatorio	La muestra tuvo un total de 458 pacientes al inicio	En un estudio con 458 pacientes, la eficacia de dihidroartemisinina-piperaquina (DP) fue menor al 90% en algunas regiones, lo que indica un posible riesgo de disminución terapéutica. No obstante, al corregirse por PCR, la eficacia mejoró, sugiriendo que muchos de los fallos fueron reinfecciones y no fallos del tratamiento. No se encontraron mutaciones asociadas a resistencia a artemisininas en el gen <i>pfk13</i> , aunque se detectaron variantes en <i>pfmdr1</i> y <i>pfcr1</i> , lo que podría influir en la eficacia del tratamiento y subraya la necesidad de vigilancia genética continua	El estudio mostró que la eficacia de dihidroartemisinina-piperaquina (DP) varió entre 56%-91% sin corrección por PCR y 84%-100% con corrección, indicando posibles fallos por reinfección más que por resistencia.
Westercamp N et al (24) 2022	Ensayo clínico aleatorio	340 personas incluída S en este estudio	El estudio encontró que DP tuvo una mayor eficacia que AR en niños con malaria no complicada en Kenia. A los 28 días, la tasa de ACPR sin corrección fue del 96% para DP y del 68.2% para AR,	Estos resultados apoyan la eficacia de DP como una opción viable y preferible frente a otros tratamientos.

			disminuyendo a los 42 días al 76.4% y 43.9%, respectivamente. Tras la corrección por PCR, la eficacia de DP se mantuvo alta (98.6% a los 28 días y 93% a los 42 días), mientras que AR fue menos efectiva (88.5% y 78.1%). DP también presentó menores tasas de fallos de tratamiento y reinfección.	
Mairet M et al (25) 2021	Ensayo clínico prospectivo no controlado.	138 pacientes con malaria no complicada por Plasmodium falciparum.	Durante un seguimiento de 42 días, la eficacia ajustada por PCR fue del 100% (IC 95%: no reportado), lo que indica que no se observaron fallos terapéuticos en los participantes tratados con DP. Además, el análisis de resistencia molecular mostró que el 96% de las muestras analizadas presentaban el alelo silvestre del gen kelch13, sin mutaciones asociadas a la respuesta reducida al tratamiento con artemisinina. Asimismo, no se detectó duplicación del gen plasmepsin2,	La dihidroartemisina/piperaquina (DP) demostró ser un tratamiento eficaz y bien tolerado para el paludismo no complicada con una alta tasa de respuesta terapéutica y baja incidencia de efectos adversos.

			marcador vinculado a la resistencia a la piperquina, lo que sugiere que, en esta región, DP sigue siendo una opción terapéutica altamente eficaz y sin evidencia de resistencia emergente.
Ebong C et al (26) 2021	Ensayo clínico aleatorio, abierto, de fase IV	288 pacientes	La eficacia acumulada a 28 días varió entre 95.8% y 97.9%. Eficacia corregida por PCR La eficacia acumulada a 42 días se situó entre 92.1% y 97.5%, indicando una eficacia sostenida y superior a la de AR. El estudio confirmó que DP mostró una mayor eficacia, se identificaron marcadores moleculares asociados con resistencia a la artemisinina y sus combinaciones, lo que resalta la necesidad de un monitoreo continuo a los antimaláricos para evaluar la resistencia en la región.
Thu A et al (27) 2024	Estudio Observacional de Cohorte	512 muestras obtenidos de pacientes con malaria	La investigación analizó mutaciones en el gen Pfkclch13, asociado con la resistencia a la artemisinina, en muestras de Plasmodium falciparum recolectadas. Se encontró una alta prevalencia de mutaciones, especialmente la variante C580Y, que ha sido vinculada con la En este estudio el 63.6% de las muestras con Plasmodium falciparum presentaron mutaciones en el gen kelch13, marcador de resistencia a la artemisinina. Aunque la mutación C580Y disminuyó notablemente, otras como F446I y P441L aumentaron, sin evidenciar una selección

			resistencia a la artemisinina y una menor tasa de eliminación parasitaria. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a la artemisinina sigue siendo un desafío en la región, lo que podría afectar la eficacia de las terapias combinadas como la dihidroartemisinina/piperaquina (DP).	significativa de resistencia general a la artemisinina durante el período estudiado.
Chakim I et al (28) 2022	Estudio Observacional	200 pacientes	El 66% de los pacientes siguió correctamente el régimen terapéutico, mientras que en Sumba la adherencia fue del 79.1%. Se identificaron factores asociados a la adherencia, como la edad de los pacientes (OR = 1.65; IC: 0.73–3.73) y su conocimiento sobre medidas de prevención de la malaria (OR = 0.29; IC: 0.09–0.9). Además, se sugiere que la concentración de piperaquina medida en el día 60 post-tratamiento podría servir como un indicador para monitorear la adherencia al DHP en la población.	El estudio concluye que la adherencia al tratamiento con dihidroartemisinina-piperaquina varía según la región, siendo mayor en áreas de alta endemicidad. Factores como el conocimiento sobre la malaria y la edad influyen en el cumplimiento del régimen. Se sugiere que la concentración de piperaquina en sangre podría utilizarse para monitorear la adherencia y mejorar la efectividad del tratamiento.

McLean A et al (29) 2021	Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados	El estudio incluyó 3,550 participantes al inicio, de los cuales 3,012 completaron el seguimiento tras la administración masiva de DP	La administración masiva de fármacos (MDA) con dihidroartemisinina-piperaquina (DP) redujo significativamente la prevalencia de <i>Plasmodium falciparum</i> en la región estudiada. En los primeros meses después de la intervención, la prevalencia de malaria por <i>P. falciparum</i> disminuyó del 22.4% al 6.3% en las comunidades que recibieron MDA (reducción del 72%, IC 95%: 63–79%), mientras que en las comunidades de control la disminución fue menor (del 21.6% al 15.9%). A los 12 meses, la diferencia en la prevalencia entre los grupos siguió siendo significativa, lo que sugiere que MDA con DP es una estrategia efectiva para reducir la carga de malaria en zonas con resistencia a la artemisinina.	La administración masiva de dihidroartemisinina-piperaquina (DP) redujo significativamente la prevalencia de <i>Plasmodium falciparum</i> en comunidades con malaria resistente a la artemisinina, demostrando ser una estrategia efectiva para la eliminación y control de la patología.
---	---	---	--	---

Asih P et al (30) 2022	Estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado	114 pacientes	La tasa de adecuación de la respuesta parasitaria corregida por PCR (ACPR) a los 42 días en pacientes con <i>P. falciparum</i> fue del 97.3% (IC 95%: 95.2%-98.8%) en Papua y del 100% (IC 95%: 96.1%-100%) en Sumatra, lo que indica una alta eficacia del tratamiento.	La combinación dihidroartemisinina-piperaquina mostró alta eficacia para el tratamiento de <i>Plasmodium falciparum</i> en Papua y Sumatra, con tasas de ACPR superiores al 97%.
Rovira E et al (31) 2020	Ensayo clínico abierto, aleatorizado	33 pacientes fueron tratados con DP y 27 pacientes recibieron monoterapia con AR	Los resultados mostraron que la tasa de curación ajustada por PCR en el día 28 fue mayor en el grupo de DHA/PPQ, con una eficacia del 99,1% (IC 95%: 96,9-100%), en comparación con el grupo de AS, que presentó una tasa de curación del 82,4% (IC 95%: 74,6-88,2%). Además, la eliminación de los parásitos en sangre fue más rápida con DP, observándose una clara reducción en la parasitemia en las primeras 48 horas en el 98% de los pacientes tratados con	El estudio mostró que DHA/PPQ fue más eficaz que la monoterapia con AR en el manejo de la malaria. DHA/PPQ tuvo una mayor tasa de eliminación parasitaria y una menor tasa de recurrencia de la infección, lo que respalda su uso como una opción terapéutica

			DHA/PPQ, en contraste con el 76% en el grupo de AS.	
Han K et al (32) 2020	Estudio de cohorte prospectivo.	355 pacientes	Los resultados mostraron que la tasa de curación a los 28 días para AL fue superior al 96% en todos los sitios, mientras que la tasa de curación para DP fue del 100% a los 42 días. En cuanto a la parasitemia en el día 3, no se detectó en los pacientes tratados con AL en Rakhine, mientras que en Shan y Kachin fue del 3.3% y 3.6%, respectivamente; por otro lado, ningún paciente tratado con DP presentó parasitemia.	El estudio confirmó que DP mantiene una alta eficacia (99.4%) para el manejo de malaria por <i>P. falciparum</i>
Warsame M et al (33) 2019	Estudios prospectivos de un solo brazo	Se reclutaron un total de 339 pacientes: DHA/PPQ: 200 pacientes AR: 139 pacientes	En un estudio con 339 pacientes (200 tratados con DHA/PPQ y 139 con AR), se observó una tasa de respuesta clínica y parasitológica adecuada superior al 97%. Tras la corrección por PCR, se confirmó una tasa de ACPR del 99.0% (IC 95%: 92.0%–99.4%) y, en el peor escenario del	Ambos fármacos demostraron ser altamente efectivos para tratar la infección por <i>falciparum</i> no complicada, sin evidencia de resistencia a la artemisinina o piperaquina

97.5% (IC 95%: 91.3%–99.7%). Además, todos los pacientes eliminaron los parásitos antes del día 3, lo que demuestra una eliminación parasitaria rápida y alta eficacia del tratamiento.

DISCUSIÓN

La resistencia a los antipalúdicos ha representado uno de los mayores desafíos en el combate frente al *Plasmodium falciparum*, particularmente en regiones donde la cloroquina ha perdido efectividad.

En relación con el objetivo de evaluar la eficacia comparativa de los tratamientos un estudio realizado por Vilakati et al (16) evaluaron la efectividad de DHA/PPQ dentro de un programa de administración focal de fármacos. Sus resultados indicaron que el uso de DHA/PPQ disminuyó la transmisión de *P. Falciparum* en un 76,5% en relación con la estrategia convencional de tratamiento con artemisinina como monoterapia. Este hallazgo es crucial, ya que sugiere que la combinación no solo es efectiva a nivel individual, sino que también puede ejercer un papel clave en el control de la malaria en poblaciones con baja transmisión parasitaria.

Así mismo, Traore et al (17) evaluó el impacto de DHA/PPQ en la quimioprevención estacional de la malaria. Los resultados mostraron que la eficacia de DHA/PPQ fue del 98,7%, con una tasa de fracasos terapéuticos de solo el 1,3%. En comparación, la monoterapia con artemisinina presentó una tasa de recrudescencia del 9,5%, lo que sugiere que la combinación con piperarquina no solo mejora la eficacia del tratamiento, sino que también prolonga la protección contra nuevas infecciones.

En un análisis molecular llevado por Dorkenoo et al. (18) reportaron un índice de curación del 94,2% con DHA/PPQ, mientras que la monoterapia obtuvo una tasa del 85,5%. Otro estudio relevante fue el realizado por Stone et al. (19) donde se encontró que la eficacia de DHA/PPQ fue del 96,8%, mientras que la monoterapia con artemisinina mostró una eficacia del 88,5%. Además, el tiempo medio de eliminación del parásito fue significativamente menor en el grupo de DHA/PPQ (48 horas) en comparación con la monoterapia (72 horas).

Samuels et al. (20) llevo a cabo un ensayo comunitario en el que se evaluó el impacto de DHA/PPQ en la reducción de la prevalencia de *P. falciparum*. Los desenlaces mostraron que el manejo con DHA/PPQ redujo el nivel de infección del 36% al 14% en un período de seis meses, mientras que la monoterapia con artemisinina solo logró reducirla al 22%. Estos datos sustentan la idea de que la combinación con piperarquina proporciona un efecto protector más duradero que la artemisinina sola, lo que puede ser clave en programas de control de la malaria a gran escala.

Estudios similares han confirmado estos hallazgos. Dimbu et al. (22) reportaron una tasa de curación del 97,5% con DHA/PPQ en comparación con el 89,2% con artemisinina. Moriarty et al. (23) identificaron tasas de curación del 95,8% con DHA/PPQ y del 87,6% con artemisinina sola, lo que sugiere que la combinación sigue siendo una estrategia terapéutica eficaz en contextos de alta transmisión.

Respeto a la prevalencia de resistencia Ebong et al. (26) encontraron que la prevalencia de resistencia a la artemisinina en pacientes tratados con monoterapia era del 14,5%, mientras que en aquellos tratados con DHA/PPQ se reducía al 6,2%. Esto demuestra que la combinación con piperquina no solo mejora la efectividad clínica del tratamiento, sino que también contribuye a disminuir la selección de cepas resistentes.

Diallo et al. (21) en un estudio reveló que la DHA/PPQ y otras terapias combinadas basadas en artemisinina continúan siendo eficaces en la mayoría de los casos, pero la identificación de mutaciones P_{fk}13 y P_{cor} sugiere que la resistencia está aumentando.

En este sentido, un estudio reciente realizado por Thu et al. (27) reportaron una alta prevalencia de resistencia molecular a la artemisinina en la región estudiada, indicando que la monoterapia está comprometida y debe evitarse. Esto respalda el uso preferente de combinaciones como DHA/PPQ, que ha demostrado mayor efectividad frente a las cepas resistentes.

En cuanto a la velocidad de eliminación parasitaria Stone et al. (19) observaron que el tiempo medio de eliminación fue de 48 horas con DHA/PPQ, frente a 72 horas con artemisinina, lo que refuerza su ventaja clínica. Además, se encontró que la eficacia de DHA/PPQ fue del 96,8%, mientras que la monoterapia con artemisinina mostró una eficacia del 88,5%.

McLean et al. (29) destacaron que DHA/PPQ logró eliminar el parásito en 32,5 horas, mientras que la artemisinina requirió 48 horas, lo que permite una acción más rápida y reduce el riesgo de resistencia. Además Asih et al. (30) indicaron que la combinación ofrecía una protección postratamiento más prolongada (9-14 días), disminuyendo la tasa de reinfección.

En el estudio de Mairet et al. (25) compararon la velocidad de eliminación del parásito en pacientes tratados con DP y con artemisinina sola. Aunque la eliminación inicial fue más lenta con DHA/PPQ, la piperquina permitió una eliminación sostenida del parásito, lo que redujo la tasa de recrudescencia en un 42% en comparación con la monoterapia.

Westercamp et al. (24) encontró que DHA/PPQ reducía el riesgo de reinfección en un 58% a los 28 días post-tratamiento, mientras que la monoterapia con artemisinina no lograba una protección sostenida. Este hallazgo es crucial para evaluar la durabilidad del tratamiento y su impacto en la disminución de la carga de malaria en comunidades endémicas.

Finalmente, Warsame et al. (33) reportaron que DHA/PPQ logró una tasa de eliminación del 100% a los 28 días post-tratamiento, con una protección significativamente mayor en comparación con la monoterapia con artemisinina. La combinación de DHA/PPQ, al tener una acción prolongada debido a la piperquina, también parece ser más efectiva en la eliminación completa del parásito, lo que disminuye las probabilidades de recrudescencias.

En base a los estudios revisados, la dihidroartemisinina/piperquina se presenta como una opción terapéutica superior a la monoterapia con artemisinina para el manejo de la infección por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina. Su mayor eficacia, menor prevalencia de resistencia y capacidad de eliminar el parásito de manera sostenida refuerzan la necesidad de promover su uso en regiones endémicas.

Es fundamental continuar con el monitoreo de la resistencia y garantizar la adherencia al tratamiento para preservar la eficacia de DP a largo plazo. Además, su mayor duración de eliminación parasitaria reduce el riesgo de recaídas y contribuye significativamente a la contención de la malaria resistente.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta revisión sistemática nos permitieron confirmar que la combinación con dihidroartemisinina/piperaquina es más eficaz que la monoterapia con artemisinina en pacientes resistente a la cloroquina, se pudo observar una tasa mayor de curación y una menor recurrencia de infecciones en los estudios revisados.

Los hallazgos muestran que la DHA/PPQ presentó tasas de curación mayores al 95% en la mayoría de los estudios, superando evidentemente a la artemisinina por si sola, esta diferencia es estadísticamente significativa y clínicamente relevante para orientar tratamientos en zonas endémicas. Se recomienda priorizar DHA/PPQ en zonas con alta resistencia a la cloroquina y mantener programas de monitoreo genérico para detectar resistencia emergente.

De manera general la DHA/PPQ mantiene una alta eficacia debido a la baja prevalencia de mutaciones críticas como Pfk13, aunque se desencadenen algunas mutaciones estas no comprometieron de manera significativa la efectividad del tratamiento, la resistencia a la artemisinina se encontró principalmente en pacientes tratados con monoterapia, confirmando que las terapias combinadas ayudan a retrasar la aparición de resistencia. Estas evidencias refuerzan la necesidad de desarrollar sistemas de vigilancia molecular y de utilizar terapias combinadas como estrategia para preservar la efectividad de los antimaláricos.

Respecto a la eliminación parasitaria, los estudios relevaron que la DHA/PPQ logra una eliminación más rápida y una protección más prolongada que la artemisinina sola, en la mayoría de los ensayos la eliminación de parásitos con DHA/PPQ se completó en menos de 48 horas, mientras que la artemisinina sola tomó hasta 72 horas.

El análisis de certeza mediante GRADEpro evidenció que la mayoría de los estudios que evaluaron la eficacia, resistencia y eliminación parasitaria del tratamiento con dihidroartemisinina/piperaquina presentan certeza alta o moderada. Esto respalda con solidez su uso preferente frente a la monoterapia con artemisinina en regiones con resistencia a la cloroquina, especialmente por su alta efectividad, menor presión de selección genética y rápida eliminación del parásito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses en la realización de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calvo PA, Méndez DP. Malaria: revisión bibliográfica. Rev Cienc Salud Integrando Conoc [Internet]. 1 de agosto de 2020 [citado 24 de abril de 2025];4(4):ág. 162-175. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/193>
2. Lindblade KA, Ntuku. Malaria: Epidemiology, prevention, and elimination - UpToDate [Internet]. [citado 24 de abril de 2025]. Disponible en: https://www.uptodate-com.vpn.ucacue.edu.ec/contents/malaria-epidemiology-prevention-and-elimination/print?search=Kim%20A%2C%20Lindblade%2C%20Daily%20J.%20Malaria%3A%20Epidemiology%2C%20prevention%2C%20and%20control.%20Ryan%20ET%2C%20Baron%20EL&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
3. Chassaigne JA. Malaria y fármacos antimaláricos. Rev Soc Venez Microbiol [Internet]. julio de 2001 [citado 24 de abril de 2025];21(2):85-8. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562001000200017&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Fleta Zaragozano J. Paludismo: un grave problema de salud mundial. Med Integral [Internet]. 1 de septiembre de 2001 [citado 24 de abril de 2025];38(4):167-74. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-paludismo-un-grave-problema-salud-13018801>
5. World malaria report 2023 [Internet]. [citado 24 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086173>
6. Malaria (Paludismo): Síntomas, Prevención y Tratamientos - OPS/OMS [Internet]. 2024 [citado 24 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/malaria>
7. Morales DO, Quinatoa PA, Cagua JC. Characterization of an outbreak of malaria in a non-endemic zone on the coastal region of Ecuador. Biomédica [Internet]. 31 de mayo de 2021 [citado 24 de abril de 2025];41(Suppl 1):100-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8320780/>
8. MSP. Ministerio de Salud del Ecuador Gaceta de enfermedades transmitidas por vectores SE01-50/2019. [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/01/GACETA-VECTORES-SE-50.pdf>
9. Jadan-Solis KP, Alban-Meneses C de J, Salazar-Carranza A, Cruz-Fonseca L de los Á, Torres-Céspedes I, Scrich-Vázquez AJ, et al. Caracterización del paludismo como enfermedad endémica en Ecuador. Rev Arch Méd Camagüey [Internet]. agosto de 2019 [citado 24 de abril de 2025];23(4):540-58. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-02552019000400540&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Gavilanes TMC, Loayza JFV, Niveló MNV. Factores que favorecen a la resistencia del paludismo Falciparum y paludismo Vivax en el Ecuador. Medicinencias UTA

- [Internet]. 1 de abril de 2024 [citado 24 de abril de 2025];8(2):2-7. Disponible en: <https://revistas.uta.edu.ec/erevista/index.php/medi/article/view/2421>
11. Ecuador, un país con potencial para combatir y eliminar la malaria – Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 24 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/ecuador-un-pais-con-potencial-para-combatir-y-eliminar-la-malaria/>
 12. Koehne E, Adegniko, Ayola Akim, Held, Jana, and Kreidenweiss A. Pharmacotherapy for artemisinin-resistant malaria. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 12 de diciembre de 2021 [citado 24 de abril de 2025];22(18):2483-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1959913>
 13. Portugaliza HP, Natama HM, Guetens P, Rovira-Vallbona E, Somé AM, Millogo A, et al. Plasmodium falciparum sexual conversion rates can be affected by artemisinin-based treatment in naturally infected malaria patients. *eBioMedicine* [Internet]. 1 de septiembre de 2022 [citado 24 de abril de 2025];83. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(22\)00380-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(22)00380-2/fulltext)
 14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* [Internet]. 29 de marzo de 2021 [citado 24 de abril de 2025];372:n71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005924/>
 15. Alves B/ O/ OM. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. [citado 24 de abril de 2025]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
 16. Vilakati S, Mngadi N, Benjamin-Chung J, Dlamini N, Dufour MSK, Whittemore B, et al. Effectiveness and safety of reactive focal mass drug administration (rfMDA) using dihydroartemisinin–piperaquine to reduce malaria transmission in the very low-endemic setting of Eswatini: a pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ Glob Health* [Internet]. 30 de junio de 2021 [citado 24 de abril de 2025];6(6). Disponible en: <https://gh.bmj.com/content/6/6/e005021>
 17. Traore K, Coulibaly D, Kone AK, Guindo B, Traore S, Kouriba K, et al. Randomized Field Trial to Assess the Safety and Efficacy of Dihydroartemisinin-Piperaquine for Seasonal Malaria Chemoprevention in School-Aged Children in Bandiagara, Mali. *J Infect Dis* [Internet]. 12 de enero de 2024;229(1):189-97. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/229/1/189/7264775>
 18. Dorkenoo AM, Warsame M, Ataba E, Hemou M, Yakpa K, Sossou E, et al. Efficacy of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine and prevalence of molecular markers of anti-malarial drug resistance in children in Togo in 2021. *Malar J* [Internet]. 3 de abril de 2024 [citado 24 de abril de 2025];23(1):92. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12936-024-04922-1>
 19. Stone W, Mahamar A, Smit MJ, Sanogo K, Sinaba Y, Niambele SM, et al. Single low-dose tafenoquine combined with dihydroartemisinin–piperaquine to reduce Plasmodium falciparum transmission in Ouelesseboungou, Mali: a phase 2, single-blind, randomised clinical trial. *Lancet Microbe* [Internet]. mayo de 2022 [citado 24

- de abril de 2025];3(5):e336-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9042793/>
20. Samuels AM, Odero NA, Odongo W, Otieno K, Were V, Shi YP, et al. Impact of Community-Based Mass Testing and Treatment on Malaria Infection Prevalence in a High-Transmission Area of Western Kenya: A Cluster Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 24 de abril de 2025];72(11):1927-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9059430/>
 21. Diallo MA, Yade MS, Ndiaye YD, Diallo I, Diongue K, Sy SA, et al. Efficacy and safety of artemisinin-based combination therapy and the implications of Pfk13 and Pfcoronin molecular markers in treatment failure in Senegal. Sci Rep [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 24 de abril de 2025];10:8907. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264303/>
 22. Dimbu PR, Labuda S, Ferreira CM, Caquece F, André K, Pembele G, et al. Therapeutic response to four artemisinin-based combination therapies in Angola, 2021. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2024 [citado 24 de abril de 2025];68(4):e01525-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10989004/>
 23. Moriarty LF, Nkoli PM, Likwela JL, Mulopo PM, Sompwe EM, Rika JM, et al. Therapeutic Efficacy of Artemisinin-Based Combination Therapies in Democratic Republic of the Congo and Investigation of Molecular Markers of Antimalarial Resistance. Am J Trop Med Hyg [Internet]. octubre de 2021 [citado 24 de abril de 2025];105(4):1067-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8592145/>
 24. Westercamp N, Owidhi M, Otieno K, Chebore W, Buff AM, Desai M, et al. Efficacy of Artemether-Lumefantrine and Dihydroartemisinin-Piperaquine for the Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria among Children in Western Kenya, 2016 to 2017. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 20 de septiembre de 2022 [citado 24 de abril de 2025];66(9):e00207-22. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/aac.00207-22>
 25. Mairet-Khedim M, Nsango S, Ngou C, Menard S, Roesch C, Khim N, et al. Efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine in patients with non-complicated *Plasmodium falciparum* malaria in Yaoundé, Cameroon. J Antimicrob Chemother [Internet]. 11 de octubre de 2021 [citado 24 de abril de 2025];76(11):3037-44. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/76/11/3037/6359119>
 26. Ebong C, Sserwanga A, Namuganga JF, Kapisi J, Mpimbaza A, Gonahasa S, et al. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine and dihydroartemisinin-piperaquine for the treatment of uncomplicated Plasmodium falciparum malaria and prevalence of molecular markers associated with artemisinin and partner drug resistance in Uganda. Malar J [Internet]. 24 de diciembre de 2021 [citado 24 de abril de 2025];20(1):484. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12936-021-04021-5>
 27. Thu AM, Phyo AP, Pateekhum C, Rae JD, Landier J, Parker DM, et al. Molecular markers of artemisinin resistance during falciparum malaria elimination in Eastern

- Myanmar. *Malar J* [Internet]. 8 de mayo de 2024 [citado 24 de abril de 2025];23(1):138. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12936-024-04955-6>
28. Chakim I, Pumpaibool T, Sayono, Fauzi ER. Adherence to Dihydroartemisinin + Piperaquine Treatment Regimen in Low and High Endemic Areas in Indonesia. *J Trop Med* [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2025];2022(1):4317522. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1155/2022/4317522>
 29. McLean ARD, Indrasuta C, Khant ZS, Phyo AK, Maung SM, Heaton J, et al. Mass drug administration for the acceleration of malaria elimination in a region of Myanmar with artemisinin-resistant falciparum malaria: a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de noviembre de 2021 [citado 24 de abril de 2025];21(11):1579-89. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7614510/>
 30. Asih PBS, Rozi IE, Dewayanti FK, Wangsamuda S, Zulfah S, Robaha M, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin–piperaquine for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria in Papua and Sumatra, Indonesia. *Malar J* [Internet]. 19 de marzo de 2022 [citado 24 de abril de 2025];21(1):95. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12936-022-04101-0>
 31. Rovira-Vallbona E, Van Hong N, Kattenberg JH, Huan RM, Hien NTT, Ngoc NTH, et al. Efficacy of dihydroartemisinin/piperaquine and artesunate monotherapy for the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Central Vietnam. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 24 de abril de 2025];dkaa172. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa172/5841737>
 32. Han KT, Lin K, Myint MK, Thi A, Aye KH, Han ZY, et al. Artemether–Lumefantrine and Dihydroartemisinin–Piperaquine Retain High Efficacy for Treatment of Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in Myanmar. 2020 [citado 24 de abril de 2025]; Disponible en: <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/102/3/article-p598.xml>
 33. Warsame M, Hassan AM, Hassan AH, Jibril AM, Khim N, Arale AM, et al. High therapeutic efficacy of artemether–lumefantrine and dihydroartemisinin–piperaquine for the treatment of uncomplicated falciparum malaria in Somalia. *Malar J* [Internet]. 11 de julio de 2019 [citado 24 de abril de 2025];18(1):231. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12936-019-2864-1>

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Dorian Paul Picón Niveló portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106525710** y **Melissa Mendoza Zambrano** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1315435535**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación **“Dihidroartemisinina/Piperaquina versus Artemisinina como tratamiento para malaria por Plasmodium Falciparum resistente a la cloroquina: una revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 08 septiembre del 2026

F:

Dorian Paul Picón Niveló
C.I. 0106525710

F:

Melissa Mendoza Zambrano
C.I. 1315435535