



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE ODONTOLOGÍA**

Efectos del tratamiento antimicrobial en la mucosa oral

Trabajo de Titulación para optar al título de Odontóloga

Autor:

Colcha Paguay, Joseline Katerine

Tutor:

Dra. María Mercedes Calderón Paz

Riobamba, Ecuador. 2026

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, **Joseline Katerine Colcha Paguay**, con cédula de ciudadanía **0604972547**, autora del trabajo de investigación titulado: **Efectos del tratamiento antimalárico en la mucosa oral**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 18 de febrero del 2026.



Joseline Katerine Colcha Paguay
C.I: 0604972547

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, **María Mercedes Calderón Paz** catedrático adscrito a la Facultad de **Ciencias de la Salud**, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **Efectos del tratamiento antimalárico en la mucosa oral**, bajo la autoría de **Joseline Katerine Colcha Paguay**; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los **6** días del mes de **mayo** de **2026**



Dra. María Mercedes Calderón Paz
C.I: 0602724817

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Efecto del tratamiento antimalárico en la mucosa oral por Joseline Katerine Colcha Paguay, con cédula de identidad número 0604972547, bajo la tutoría de Dra. María Mercedes Calderón Paz; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 18 de mayo del 2026.

Dr. Xavier Guillermo Salazar Martínez
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Mauro Ramiro Costales Lara
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Kathy Marilou Llori Otero
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, **COLCHA PAGUAY JOSELINE KATERINE** con CC: **0604972547**, estudiante de la Carrera **ODONTOLOGÍA**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**EFFECTOS DEL TRATAMIENTO ANTIMALARICO EN LA MUCOSA ORAL**", cumple con el **6 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 18 de febrero de 2026



Dra. María Mercedes Calderón Paz
TUTOR(A)

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía constante, por brindarme la fuerza en los momentos difíciles y la sabiduría necesaria para no rendirme

A mis padres, Diego Colcha y María Paguay, por su amor incondicional, sus sacrificios y por creer en mí incluso cuando yo misma dudaba. Gracias, su apoyo ha sido la base firme sobre la que he construido este sueño.

A mi hermano Nelson, por ser mi primer paciente y confiar en mí sin dudarlo. Gracias por tu paciencia, tu cariño y por ayudarme a crecer como profesional desde mis primeros pasos.

A mi hermana Maritza, por tu apoyo incondicional, tus palabras de aliento y por estar siempre presente con tu cariño sincero.

A mis amigos: Maicol, Cami y Dani, gracias por ofrecerse como pacientes y permitirme practicar con ustedes en mis inicios, cuando aún la inexperiencia me acompañaba. Su confianza fue un regalo invaluable que jamás olvidaré.

A todos ustedes, dedico este logro con profunda gratitud y cariño. Esta meta alcanzada también es suya.

Con cariño, Joseline

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme las puertas a la formación profesional y brindarme los recursos necesarios para crecer académica y personalmente. Esta institución ha sido el espacio donde no solo adquirí conocimientos, sino también experiencias que marcaron mi vida

A todos los docentes que durante estos años compartieron su tiempo, esfuerzo y sabiduría. Gracias por sembrar en mí el amor por la profesión y por motivarme a dar siempre lo mejor. Cada clase, consejo y corrección contribuyo a mi formación integral como futura odontóloga.

Con especial gratitud, a mi docente tutora, María Mercedes Calderón, por su valioso acompañamiento, su guía constante y su paciencia durante este proceso. Gracias por creer en mí, por sus palabras de aliento y por su compromiso en cada etapa de este trabajo.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por ser parte fundamental de este logro.

ÍNDICE GENERAL:

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.....	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	17
2.1. Malaria.....	17
2.1.1. Definición.....	17
2.1.2. Agente etiológico de la malaria.....	17
2.1.3. Vías de transmisión.....	17
2.1.4. Tratamientos antimaláricos.....	17
2.1.4.1. Tratamiento de la malaria no complicada.....	18
2.2. Mucosa oral.....	20
2.2.1. Anatomía y fisiología.....	20
2.2.2. Alteraciones de la mucosa oral inducidas por medicamentos.....	20
2.2.3. Efectos adversos en la mucosa oral por fármacos antimaláricos.....	21
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	22
3.1. Protocolo PRISMA.....	22
3.1.1. Pregunta PICO.....	22
3.1.2. Criterios de selección.....	22
3.1.3. Procedimiento de recuperación de información y fuentes documentales....	23
3.2. Algoritmo PRISMA.....	24
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	25
4.1. Resultados.....	25
4.2. Discusión.....	33
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES.....	36
5.1. Conclusiones.....	36
5.2. Recomendaciones.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38
ANEXOS.....	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de selección.....	22
Tabla 2. Criterios Mesh/Decs	23
Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes en la mucosa oral	25
Tabla 4. Comparación de esquemas terapéuticos frente a aparición de efectos adversos ..	28
Tabla 5. Antimalárico más efectivo y con mayor potencial de daño en mucosa oral	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Protocolo PRISMA	24
----------------------------------	----

RESUMEN

La malaria continúa siendo una enfermedad de alta incidencia en zonas tropicales y su tratamiento depende principalmente del uso de fármacos antimaláricos. Aunque estos medicamentos han mostrado gran eficacia contra las especies del *Plasmodium* también pueden producir efectos adversos a nivel sistémico y oral, siendo la mucosa oral menos estudiadas. **Objetivo:** La presente investigación tuvo como propósito analizar los efectos adversos del tratamiento antimalárico en la mucosa oral, mediante una revisión bibliográfica. **Metodología:** El estudio es de tipo bibliográfico documental, con un nivel descriptivo dado que se busca caracterizar los tratamientos farmacológicos empleados contra la malaria y los efectos que puede producir en la mucosa oral. La metodología empleada para esta revisión se basa en el protocolo PRISMA que garantiza un proceso riguroso, transparente y reproducible en la selección y análisis de la literatura científica. **Resultados:** Se analizaron estudios que describen los efectos adversos de los antimaláricos como la cloroquina, hidroxiclороquina y mefloquina. Entre los efectos orales más frecuentes se identificaron pigmentaciones en la mucosa oral, úlceras orales, reacciones liquenoides y de mayor severidad clínica pero menos frecuentes se encuentran eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, vinculados principalmente a la hidroxiclороquina. **Conclusiones:** Esta revisión permite comprender con mayor profundidad la relación entre el tratamiento antimalárico y los efectos adversos en la mucosa oral. Además, permite identificar que la eficacia de los antimaláricos depende del contexto epidemiológico. Sin embargo, las terapias combinadas basadas en artemisinina han sido consideradas las más efectiva, gracias a la tasa de recuperación de los pacientes.

Palabras claves: malaria, hiperpigmentación, antipalúdicos, cloroquina, efectos adversos

ABSTRACT

Malaria remains a highly prevalent disease in tropical areas, and its treatment relies primarily on the use of antimalarial drugs. Although these medications have shown great efficacy against *Plasmodium* species, they can also produce adverse effects at the systemic and oral levels, with the oral mucosa being less studied. Objective: This research aimed to analyze the adverse effects of antimalarial treatment on the oral mucosa through a literature review. Methodology: This is a descriptive, documentary literature review, as it seeks to characterize the pharmacological treatments used against malaria and their potential effects on the oral mucosa. The methodology used for this review is based on the PRISMA protocol, which ensures a rigorous, transparent, and reproducible process in the selection and analysis of the scientific literature. Results: Studies describing the adverse effects of antimalarials such as chloroquine, hydroxychloroquine, and mefloquine were analyzed. Among the most frequent oral effects identified were pigmentation of the oral mucosa, oral ulcers, and lichenoid reactions. Less frequent but more severe clinical effects included erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome, primarily associated with hydroxychloroquine. Conclusions: This review provides a deeper understanding of the relationship between antimalarial treatment and adverse effects on the oral mucosa. Furthermore, it reveals that the efficacy of antimalarials depends on the epidemiological context. However, artemisinin-based combination therapies have been considered the most effective, due to the high patient recovery rate.

Keywords: malaria, hyperpigmentation, antimalarials, chloroquine, adverse effects



Reviewed by:
Marco Antonio Aquino
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 1753456134

CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

ANTECEDENTES

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria transmitida a través de vectores, es decir, a través de la picadura por mosquitos del género *Anopheles*, causada principalmente por cinco especies de Plasmodium que afectan al ser humano: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y, más recientemente, *P. knowlesi*. De estas, *P. falciparum* y *P. vivax* representan la mayor carga epidemiológica a nivel global. Su impacto en la salud pública ha sido histórico; desde descripciones en civilizaciones antiguas hasta su reconocimiento como una de las enfermedades que causan mayores tasas de mortalidad. (1)

A lo largo de los últimos 20 años se han observado avances considerables en el control de la malaria. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2) reportó en 2024 aproximadamente 282 millones de casos de malaria en 80 países, con un estimado de 610 000 muertes. En la que el 95% de los casos se concentra en África. Además, según los datos proporcionados por la Organización Panamericana de Salud (OPS) (3), indica que Ecuador continua en la lista de los países endémicos, es decir que tienen transmisión activa de malaria.

Sin embargo, en el caso de Ecuador, la carga de malaria ha disminuido de manera significativa en las últimas décadas. El Ministerio de Salud Pública (MSP) (4) informó que en el año 2019 se notificaron 1 823 casos confirmados, cifras que descendió a 698 casos en 2023. En el año 2024, se reportaron 340 casos en las provincias de Pastaza y Esmeraldas; y se evidencia que las edades más afectadas pertenecen al grupo etario de 20 a 49 años.

El tratamiento antimalárico es una pieza importante para tratar la enfermedad y reducir las tasas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Dado que los objetivos principales en Salud Pública frente al paludismo incluyen evitar la diseminación progresiva de la infección hacia otras personas y reducir el riesgo de que se desarrollen y se propaguen cepas resistentes a los fármacos antimaláricos. (5)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece pautas que permitan tratar a personas que hayan sido contagiados de malaria, cuyo tratamiento se va enfocando en el tipo de malaria adquirida. Para ello, propusieron como tratamiento efectivo para la malaria no complicada a la terapia combinada basada en artemisinina y para aquellos casos de malaria severa se propone al artesunato como primera línea de tratamiento. (6)

Si bien los antimaláricos han demostrado gran efectividad terapéutica, su uso se asocia con múltiples efectos adversos que varían según el principio activo, la dosis y la duración del tratamiento. Entre los efectos más frecuentes se encuentran náuseas, vómitos, cefaleas, mareos y alteraciones gastrointestinales. Aunque también existen casos en los que se reportan complicaciones severas como retinopatías, miopatías o neuromiopatías. (7)

En comparación con los efectos sistémicos, los efectos adversos en la cavidad oral han sido poco documentados. Sin embargo, se han reportado alteraciones como xerostomía, estomatitis, ulceraciones, pigmentaciones orales y lesiones de tipo liquenoides

PROBLEMA

El tratamiento antimalárico ha sido fundamental para el control de la malaria y la reducción de la mortalidad por esta enfermedad. Los fármacos más empleados incluyen cloroquina, quinina, mefloquina, primaquina y los derivados de artemisinina. No obstante, el uso prolongado o inadecuado de antimaláricos producen efectos adversos, tanto sistémicos como locales.

La cloroquina ha sido uno de los fármacos más asociados a cambios de pigmentaciones orales. Benevenuto (8) realizó una investigación en el 2017 para dar a conocer sobre los efectos adversos en la mucosa oral, en la que documentó que el uso crónico de cloroquina puede provocar hiperpigmentación de la mucosa oral, especialmente del paladar duro, caracterizado por coloración azul oscura o gris azulada. En la que el mecanismo implicaría el depósito de melanina y productos de degradación de la hemoglobina en el tejido conjuntivo subepitelial. (9)

Fischer y Sanhueza (10) en el año 2020 informaron que el uso prolongado de antimaláricos, como la hidroxicloroquina puede causar un efecto adverso específico que es la hiperpigmentación. Es decir, se presenta una coloración oscura o anormal, que generalmente es de tonos gris azulado o marrón, la cual puede observarse después de años de tratamiento y afectan con mayor frecuencia regiones como el paladar duro, la encía y, en menor medida, otras áreas de la cavidad oral.

Aunque los tratamientos continúan siendo pilares esenciales para el control de la enfermedad, su uso puede generar efectos adversos en la cavidad oral que, si bien no representan un riesgo vital, tienen un impacto funcional y estético relevante.

JUSTIFICACIÓN

El desconocimiento de los efectos adversos que producen los antimaláricos en la cavidad oral, dificulta su reconocimiento y puede llevar a retrasos en diagnósticos, errores terapéuticos o incluso interrupciones prematuras de tratamientos. Por ello, la presente investigación surge de la necesidad de profundizar el conocimiento en cuanto a estos efectos adversos y a su vez, identificar que fármacos son los más agresivos o con mayor potencial de daño en la cavidad oral, con la finalidad de aportar información útil tanto para odontólogos como para los médicos tratantes.

Este enfoque permitirá comprender la relación entre la administración de un antimalárico frente a otro y los efectos que aparecen en la mucosa oral. Por ende, puede contribuir al desarrollo de estrategias terapéuticas más seguras y personalizadas para los pacientes y a su vez promover una mejor calidad de vida a los pacientes que deben someterse a tratamientos con antimaláricos.

Además, la literatura odontológica apenas ha explorado esta dimensión, por ello, esta investigación pretende profundizar en los efectos adversos de los antimaláricos sobre la mucosa oral, con el fin de optimizar la práctica odontológica, realizar adecuados diagnósticos diferenciales y fomentar la colaboración interdisciplinaria

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar los efectos adversos del tratamiento antimalárico en la mucosa oral mediante una revisión bibliográfica

Objetivos específicos:

- Describir los efectos adversos más frecuentes en la mucosa oral de los pacientes que reciben tratamiento antimalárico
- Comparar la monoterapia y terapia combinada de los antimaláricos ante la aparición de efectos adversos
- Identificar cuáles son los antimaláricos más efectivos y aquellos con mayor potencial de daño en la cavidad bucal

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.1.Malaria

2.1.1. Definición

La malaria es una enfermedad infecciosa provocada por parásitos del género *Plasmodium*, que se transmite al ser humano principalmente a través de la picadura de mosquitos infectados del tipo *Anopheles*. Esta infección se manifiesta con síntomas como fiebre intermitente, escalofríos, sudoración excesiva, dolores musculares y malestar general, aunque en casos más graves puede comprometer órganos vitales y poner en riesgo la vida del paciente. (11)

2.1.2. Agente etiológico de la malaria

El agente responsable de la malaria pertenece al género *Plasmodium*, un protozoo intracelular que afecta directamente al ser humano a través de distintas especies, siendo las más comunes *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. Knowlesi*. (12) Y Cada una de estas variantes presentan particularidades en su ciclo biológico y en la manera en que impacta la salud. (13)

Siendo el *Plasmodium malariae* la causante de la malaria más letal y peligrosa conocida como fiebre terciaria maligna; mientras que el *P. falciparum* tiene la capacidad de causar complicaciones graves e incluso la muerte si no se trata a tiempo y, por otro lado, el *P. vivax* conocida por su capacidad de permanecer latente en el hígado, lo que puede causar recaídas meses después de la infección inicial. (14)

2.1.3. Vías de transmisión

La malaria es causada por *Plasmodium*, organismos microscópicos que ingresan al cuerpo humano a través de la picadura de mosquitos, los cuales están infectados con el parásito. Cuando un mosquito infectado pica a una persona, los esporozoitos ingresan al torrente sanguíneo y migran hacia el hígado, donde se multiplican asexualmente dando origen al estadio exoeritrocítico. (15)

Al romperse los hepatocitos, se liberan merozoitos que invaden los eritrocitos y se transforman en trofozoitos, luego en esquizontes eritrocíticos, los cuales al madurar liberan nuevos merozoitos que continúan el ciclo en sangre. Aunque algunos de estos parásitos se diferencian en gametocitos inmaduros, que, al ser ingeridos por otro mosquito, van a regresar al vector y continuar con los ciclos de contagio. (15)

2.1.4. Tratamientos antimaláricos

Los fármacos utilizados se clasifican principalmente en esquizonticidas sanguíneos, esquizonticidas hepáticos y gametocidas. Entre los más conocidos se encuentra la cloroquina, tradicionalmente empleada por su eficacia y bajo costo, aunque en muchas

regiones ha perdido efectividad frente al *Plasmodium falciparum*. Asimismo, se recomienda el uso de combinaciones de fármacos antimaláricos que tengan distintos mecanismos de acción, con el fin de disminuir el riesgo de resistencia. (16)

Goodman y Gilman destacan que los fármacos antimaláricos se clasifican en tres grupos, según la etapa del ciclo de vida del *Plasmodium* a la que se dirigen. En el primer grupo se incluyen las artemisininas, cloroquina, mefloquina, quinina o quinidina, pirimetamina, sulfadoxina y tetraciclinas; en el segundo, la combinación de atovacuona y proguanil; y en el tercer grupo se halla la primaquina. (17)

De acuerdo con la WHO (6) del año 2024, el tratamiento antimalárico se va a clasificar dependiendo del tipo de la malaria:

2.1.4.1. Tratamiento de la malaria no complicada

La malaria no complicada se define como la presencia de infección por *Plasmodium* con síntomas leves o moderados y sin signos clínicos de gravedad. Antes de iniciar el tratamiento antimalárico es indispensable descartar la presencia de signos o síntomas de malaria severa. En aquellos pacientes con fiebre mayor a 38,5°C se recomienda el uso de antipiréticos como el paracetamol. No se debe emplear aspirina ni otros AINES, debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal, daño renal o síndrome de Reye. (18)

La cloroquina fue durante la década de 1960, el fármaco de primera elección para el tratamiento de la malaria no complicada. Sin embargo, varios países habían reportado cepas con menor sensibilidad a este medicamento, por lo que se emplearon las primeras terapias combinadas basadas en artemisinina. (19)

- **Terapias combinadas basadas en artemisinina (ACT)**

La ACT actúa de manera más efectiva sobre los estadios asexuados del parásito en la sangre, logrando una reducción masiva de la parasitemia durante cada ciclo esquizogónico además de ejercer un efecto sobre las formas sexuales, que son responsables de la transmisión al mosquito vector. Mientras que la primaquina, medicamento de acción prolongada asociada a la artemisinina, se encarga de eliminar los parásitos remanentes y contribuye a prevenir el desarrollo de resistencia. (18)

2.1.4.2. Tratamiento para la malaria complicada o grave

El tratamiento de la malaria complicada tiene como finalidad reducir la mortalidad, evitar secuelas permanentes y prevenir la recurrencia de la infección. Debido a que la muerte puede ocurrir pocas horas después del ingreso del paciente al centro de salud, resulta fundamental alcanzar rápidamente concentraciones terapéuticas de un antimalárico eficaz. (6)

Durante la fase inicial de la malaria grave es indispensable administrar de forma inmediata dosis completas de un tratamiento antimalárico eficaz por vía parenteral o rectal.

Posteriormente, este manejo debe continuarse con una dosis completa, por vía oral, de una terapia combinada basada en artemisinina. (6)

- **Fármaco de elección: artesunato parenteral**

Tomando en consideración que existen dos grupos de fármacos disponibles para tratar la malaria grave por medio del tratamiento parenteral, como los derivados de la artemisinina (arteméter o artesunato) y los alcaloides de la cinchona (quinidina y quinina). Por vía parenteral, el artesunato es el tratamiento de elección debido a que es más sencillo y seguro de utilizar. (6)

Es esencial continuar y completar la terapia con un antimalárico oral eficaz mediante un esquema completo de TCA que puede ser el artesunato+amodiaquina, arteméter+lumefantrina o dihidroartemisinina+piperaquina

- **Alternativas terapéuticas: arteméter y quinina**

El arteméter es la segunda opción en caso de que el artesunato no esté disponible, seguido de la quinina parenteral. Aunque el arteméter presenta una absorción más lenta e irregular que el artesunato hidrosoluble, su eficacia es comparable y constituye una alternativa segura. En cambio, el uso de la quinina se estableció antes de la implementación de los ensayos clínicos modernos. El dihidrocloruro de quinina es una de las sales para administración parenteral más empleada. (6)

2.1.4.3.Mecanismo de acción

Los fármacos antimaláricos actúan interfiriendo en distintos procesos vitales del parásito Plasmodium durante su ciclo de vida. El fosfato de cloroquina que es el fármaco de primera línea para los casos de malaria no complicada actúa mediante su acumulación dentro de las vesículas ácidas del parásito, lo que eleva el pH intracelular e inhibe su crecimiento. De igual forma que la hidroxicloroquina. (20)

Cuando la infección es producida por *P. vivax* o *P. ovale* sensibles a la cloroquina, se combina con fosfato de primaquina debido a que este fármaco elimina los hipnozoítos hepáticos latentes y disminuye riesgos de recaídas. También, en los casos de *P. falciparum* resistente a la cloroquina, se usa atovacuona-proguanil, en la que la atovacuona bloquea el transporte de electrones en la mitocondria del parásito mientras que el proguanil interfiere en la síntesis de nucleótidos. (20)

2.1.4.4.Efectos adversos de los antimaláricos a nivel sistémico

Los medicamentos utilizados para tratar la malaria pueden provocar efectos adversos que varían según el tipo de fármaco y la sensibilidad de cada individuo. Por ejemplo, la cloroquina suele provocar con frecuencia molestias gastrointestinales, cefaleas, visión

borrosa e insomnio. Por otro lado, la hidroxiclороquina, pese a presentar un perfil de seguridad similar, es más tolerable a nivel gastrointestinal. (21)

Asimismo, en casos de sobredosis por hidroxiclороquina, se produce una toxicidad significativa de manera rápida. Entre los efectos adversos más comunes incluyen mareos, cefaleas, prurito, aunque es poco común, también puede existir miopatía acompañada de debilidad muscular proximal. Se debe tener precauciones, porque existe la posibilidad de presentar efectos prolongados, que pueden llegar a ser irreversibles después de que haya pasado una toxicidad aguda. (22)

La mefloquina puede generar síntomas digestivos, mareos, cefaleas, alteraciones del estado de ánimo, dificultad para concentrarse y trastornos del sueño, existiendo el riesgo significativo de efectos neuropsiquiátricos persistentes. Además, la quinina y quinidina pueden causar efectos graves en el sistema nervioso central y reacciones cutáneas severas como el síndrome de Stevens-Johnson. (20)

Asimismo, la combinación atovacuona-proguanil se asocia con dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefaleas y elevación de transaminasas. Por otro lado, el arteméter-lumefantrina igual produce efectos similares como cefaleas, fatiga, fiebre, debilidad muscular, sin embargo, su complicación más importante es la prolongación del intervalo QT. (20)

2.2. Mucosa oral

2.2.1. Anatomía y fisiología

La mucosa oral, es el revestimiento interno de la cavidad bucal y cumple funciones fundamentales en la protección, percepción sensorial, entre otras. En condiciones normales se observa de color rosado, con una superficie lisa, húmeda y de aspecto uniforme. Aunque su consistencia y textura varían de acuerdo con la región de la cavidad bucal. Asimismo, el grosor y la firmeza de la mucosa dependen tanto del grado de queratinización del epitelio como de la densidad y características del tejido conjuntivo subyacente. (23)

Esta estructura recubre el interior de mejillas, paladar, lengua, labios, encía y piso de boca, formando una barrera ante agentes externos. Ya que, en diversas circunstancias, la mucosa oral puede presentar alteraciones como endurecimiento, inflamación, sequedad, erosiones, úlceras, manchas rojas o blancas, ampollas o aftas, así como lesiones causadas por traumatismos físicos, como prótesis mal adaptadas, agentes químicos o quemaduras por alimentos o bebidas calientes. (23)

2.2.2. Alteraciones de la mucosa oral inducidas por medicamentos

Entre los cambios más frecuentes relacionadas a medicamentos se encuentran agrandamientos gingivales, reacciones de hipersensibilidad oral, hiperpigmentaciones orales, xerostomía, entre otras afecciones. (24)

La pigmentación de las membranas mucosas puede ser consecuencia del uso de fármacos y pueden presentarse de forma localizada, difusa o multifocal. Diversos medicamentos, como antimaláricos, anticonceptivos orales, clofazimina e incluso algunos antibióticos, pueden producir cambios de tonalidades. En la cavidad oral, fármacos como la minociclina, pueden tornar la encía de una coloración azulada o marrón. (25)

El agrandamiento gingival inducido por fármacos es una alteración que se caracteriza por el aumento anormal del tejido epitelial y conectivo de la encía. Entre los medicamentos más implicados se encuentra a los bloqueadores de canales de calcio, anticonvulsivos y los inmunosupresores. Generalmente son indoloros, pero pueden generar molestias al masticar o hablar. (25)

2.2.3. Efectos adversos en la mucosa oral causados por fármacos antimaláricos

El tratamiento de la malaria, aunque es esencial para combatir una enfermedad potencialmente mortal, puede tener repercusiones no solo a nivel sistémico, sino también en estructuras anatómicas tan sensibles como la mucosa oral. Ya que este tejido responde de manera particular a ciertos principios activos y pueden generar manifestaciones clínicas en la cavidad bucal.

2.2.3.1. Reacciones liquenoides

Los antimaláricos pueden producir una reacción liquenoide ya que retrasan la reacción de hipersensibilidad. (26) Clínicamente se pueden encontrar hallazgos similares al liquen plano, especialmente en su forma ulcerativa. Las cuales son lesiones en la piel o mucosas con una apariencia similar al liquen plano. Estas reacciones pueden manifestarse como una erupción cutánea en zonas expuestas al sol como lesiones en la boca, a menudo asociadas al uso de medicamentos como la hidroxiclороquina o la cloroquina. (27)

2.2.3.2. Hiperpigmentación

Los fármacos antimaláricos producen pigmentaciones en las membranas mucosas, la cual es causada por la actividad estimulante de melanocitos, además del depósito de metabolitos de dichos fármacos en la mucosa. Clínicamente, se halla pigmentación focal, multifocal o difusa, principalmente en el paladar duro. La pigmentación inducida por cloroquina o hidroxiclороquina también puede hallarse en la mucosa de la mejilla. (28)

CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

3.1. PRISMA e IA

Esta revisión bibliográfica emplea PRISMA la cual consiste en una guía internacionalmente reconocida para realizar y reportar revisiones sistemáticas y metaanálisis con transparencia y rigor, además promueve que los investigadores documenten claramente por qué se hizo la revisión, qué hicieron y qué encontraron, garantizando así la reproducibilidad, la validez y la utilidad de los resultados para otros investigadores. (29)

Además, durante la elaboración del trabajo se utilizaron herramientas de inteligencia artificial como Gemini para apoyar en la traducción de documentos en otros idiomas, y ChatGPT de OpenAI como apoyo en la mejora de la redacción.

3.1.1. Pregunta PICO

- **P (Población):** Adultos con tratamiento antimalárico.
- **I (Intervención):** Tratamiento con antimaláricos
- **C (Comparación):** Monoterapia con la terapia combinada
- **O (Outcome/Resultado):** Efectos adversos en la mucosa oral

En pacientes adultos con tratamiento antimalárico, ¿Cómo difieren los efectos adversos en la mucosa oral, entre aquellos que reciben monoterapia y los que reciben terapia combinada?

3.1.2. Criterios de selección

Los criterios de selección se establecieron con el propósito de delimitar adecuadamente la búsqueda y garantizar la pertinencia de la información recopilada. Los estudios fueron considerados elegibles si cumplían con los siguientes aspectos: tipo de estudio, población de interés, idioma, disponibilidad de texto completo y periodo de publicación. (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de selección

COMPONENTES DE ESTUDIO	CRITERIOS
TIPO DE ESTUDIO	Todo tipo de estudio, incluyendo: Estudios observacionales Estudios experimentales Revisiones bibliográficas
POBLACIÓN	Pacientes con tratamiento antimalárico
IDIOMA DE LA PUBLICACIÓN	Español, portugués e inglés
DISPONIBILIDAD DEL TEXTO	Texto completo y texto completamente gratuito
TIEMPO DE PUBLICACIÓN	Artículos comprendidos entre 2014 y 2025, debido a la limitada información.

3.1.3. Procedimiento de recuperación de la información y fuentes documentales

La búsqueda inicial se basó en los términos clave procedentes de la pregunta PICO. Además, se incluyeron términos como “Antimalarials”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions”, “Mouth Mucosa”, en las bases de datos PubMed, Google Académico, Cochrane library y Lilacs. La búsqueda se refinó mediante el uso de operadores booleanos AND y OR, empleando DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y términos MeSH (Medical Subject Headings) para maximizar la cobertura de documentos científicos relevantes. (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios Mesh/Decs

FUENTE	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA
PUBMED	<p>("Antimalarials" OR antimalarial OR "antimalarial therapy" OR "antimalarial treatment") AND ("Mouth Mucosa" OR "oral mucosa" OR "oral cavity" OR "oral lesions" OR stomatitis OR mucositis) AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "adverse effects" OR "side effects" OR toxicity OR "drug toxicity")</p> <p>(chloroquine OR primaquine OR mefloquine OR artemether OR artesunate OR lumefantrine OR "ACT therapy") AND ("Mouth Mucosa" OR "oral mucosa") AND ("Drug toxicity" OR "adverse events" OR "oral lesions")</p> <p>("Antimalarials" AND (dose OR dosage OR duration))AND ("Mouth Mucosa" OR "oral mucosa") AND ("Drug toxicity" OR "adverse effects"))</p>
LILACS	<p>(antimalarial* OR "antimalarial therapy" OR chloroquine OR primaquine OR artemisinin OR artesunate OR mefloquine) AND (“oral mucosa" OR "oral cavity" OR "oral lesions" OR stomatitis OR mucositis) AND ("adverse effects" OR toxicity OR "drug toxicity" OR "side effects")</p>
COCHRANE LIBRARY	<p>Antipaludicos Antimalarial</p>
GOOGLE SCHOLAR	<p>pigmentacion AND reacciones liquenoides AND antimalaricos and Antimalarials OR antimalarial OR "antimalarial therapy" OR "antimalarial treatment" OR "Mouth Mucosa" OR "oral mucosa" OR "oral cavity" OR "oral lesions" OR stomatitis OR mucositis OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "adverse effects" OR "side effects" OR toxicity OR drug</p>

3.2. Algoritmo PRISMA

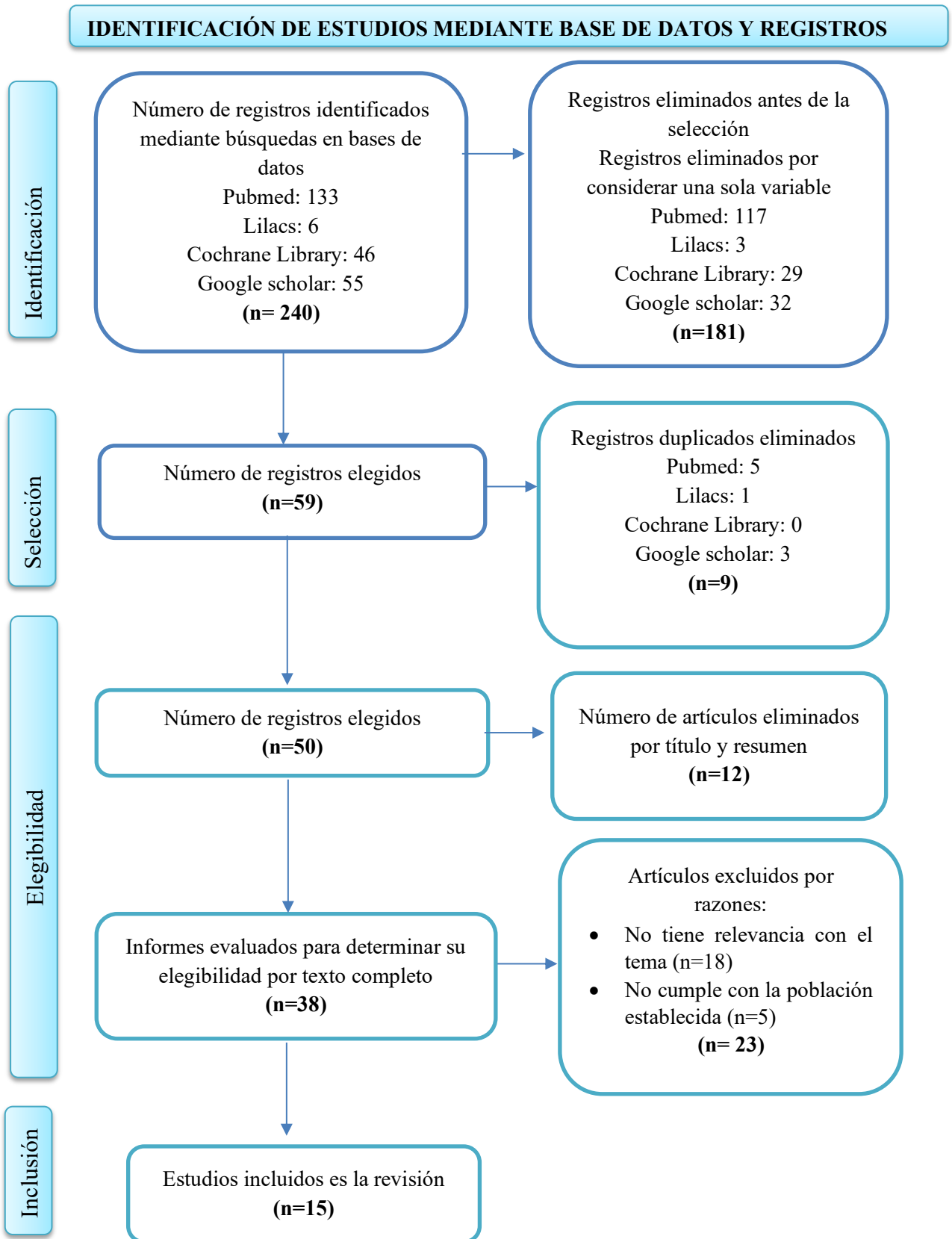


Figura 1. Protocolo PRISMA

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes en la mucosa oral

OBJETIVO 1: Describir los efectos adversos más frecuentes en la mucosa oral de los pacientes que reciben tratamiento antimalárico

Nº	AUTOR	AÑO	ANTIMALÁRICO	EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTE EN MUCOSA ORAL
1	Paolo Gisondi; Stefano Piaserico; Chiara Bordin; Francesco Bellinato; Francesca Tozzi; Mauro Alaibac; Giampiero Girolomoni; Luigi Naldi (30)	2021	Hidroxicloroquina	Se ha asociado a diversas reacciones mucocutáneas con compromiso de la mucosa oral. Entre las manifestaciones descritas se incluyen hiperpigmentación de la mucosa oral, lesiones ulcerativas y erosivas, así como compromiso oral en reacciones severas como eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Estas alteraciones suelen presentarse en el contexto de reacciones adversas inducidas por fármacos y pueden variar en severidad. (30)
			Cloroquina	Pigmentación mucocutánea (incluida mucosa oral, menos frecuente) (30)
2	Vera Nikolaevna Busol; Nikita Victorovich Kudryashov (31)	2025	Hidroxicloroquina / cloroquina	Los antimaláricos se han asociado a diversas reacciones mucocutáneas con compromiso de la mucosa oral. Entre las manifestaciones descritas se incluyen hiperpigmentación de la mucosa oral (asociada principalmente a hidroxicloroquina, la cual es descrita como manchas azul-grisáceas o marrones en mucosas), lesiones liquenoides, úlceras orales que generalmente son dolorosas y compromiso oral en reacciones tipo eritema multiforme. (31)
3	Verónica Chacón-Dulcey; Jeaneth López -Labady; Mariana Villarroel-Dorrego; Jennifer Frías; Wirman	2020	Hidroxicloroquina / cloroquina	Pacientes con lupus tratados con antimaláricos (hidroxicloroquina y/o cloroquina) pueden presentar máculas pigmentadas en la mucosa bucal (manchas marrones). En el estudio, 9.5 % de los pacientes presentaron máculas marrones en la mucosa oral. Estas

	Tirado; Nieves González; Ricardo Perez Alfonzo (32)			lesiones fueron confirmadas histopatológicamente como pigmentación inducida por fármaco. (32)
4	Niloufar Najar Nobari; Farnoosh Seirafianpour; Farzaneh Mashayekhi; Azadeh Goodarzi1 (33)	2021	Hidroxiclороquina	Los antimaláricos, particularmente la hidroxiclороquina, se han asociado a diversas reacciones mucocutáneas, algunas de ellas con compromiso de la mucosa oral. Entre las manifestaciones descritas se incluyen hiperpigmentación mucocutánea, reacciones tipo eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, las cuales pueden afectar la mucosa oral. Asimismo, se han reportado casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) inducida por hidroxiclороquina, que en presentaciones severas puede involucrar mucosas. Estas reacciones suelen aparecer con un intervalo variable, siendo la hidroxiclороquina el fármaco con mayor latencia promedio para la aparición de efectos adversos mucocutáneos. (33)
5	Ana Andabak-Rogulj; Ema Vindiš; Lorena Horvat Aleksijević; Ivana Škrinjar; Danica Vidović; Juras; Anastazija Aščić; Božana Lončar Brzak (34)	2023	Hidroxiclороquina	Las reacciones liquenoides inducidas por fármacos, entre ellos los antimaláricos como la hidroxiclороquina, presentan manifestaciones clínicas superponibles al liquen plano oral. (34)
6	Kívia Linhares Ferrazzo; Márcia Rodrigues Payeras; Patrícia Surkamp; Cristiane Cademartori Danesi (35)	2017	Cloroquina	El uso crónico de antimaláricos, particularmente la cloroquina puede inducir pigmentación patológica de la mucosa oral, principalmente en el paladar duro, aunque también suele estar asociada al uso de hidroxiclороquina. Estas lesiones se caracterizan por máculas azul-grisáceas o marrón oscuro, confirmadas histológicamente por depósitos de pigmento en la capa basal del epitelio y en el tejido conectivo perivascular. La pigmentación oral

				es considerada un marcador clínico de toxicidad sistémica por antimaláricos. (35)
7	Milagros de la Caridad Calzado de Silva; Jorge Laurencio Rodríguez; Maritza Peña Sisto (36)	2015	Cloroquina	Diversos medicamentos pueden provocar reacciones liquenoides en la mucosa bucal, las cuales se manifiestan clínicamente como estrías blancas, áreas eritematosas, sensación de ardor y dolor, con un aspecto similar al liquen plano oral. Entre los fármacos asociados se incluyen anfotericina B, dapsona, carbamazepina, captopril, quinidina, tetraciclina y, de manera relevante, la cloroquina. La cloroquina es uno de los fármacos capaces de inducir reacciones liquenoides en la mucosa oral, cuyas lesiones manifiestan un mecanismo de hipersensibilidad inducido por fármacos. (36)
8	Andabak Rogulj Ana; Vindiš Ema; Horvat Aleksijević Lorena; Ivana Škrinjar; Danica Vidović Juras; Anastazija Aščić; Božana Lončar Brzak (37)	2023	Mefloquina	Los estudios incluidos reportaron efectos adversos en la cavidad oral asociadas al uso de mefloquina, entre las que se identificaron xerostomía (dry mouth), úlceras orales (mouth ulcers), estomatitis y disgeusia (taste disturbance). Estos eventos fueron consignados dentro de los listados generales de efectos adversos de los ensayos clínicos y estudios observacionales analizados, sin que se especificaran frecuencias individuales para cada lesión. (37)

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia. (30-37)

En la información obtenida se identifica que la hiperpigmentación de la mucosa oral es el efecto adverso más frecuentemente reportado por los investigadores. De los 8 estudios analizados, un total de 5 autores coinciden en que tanto la hidroxiclороquina como la cloroquina inducen cambios en la coloración de la mucosa, manifestándose como máculas azul-grisáceas o marrones. Este hallazgo representa aproximadamente el 62% de la evidencia consultada. En segundo lugar, las reacciones liquenoides y las lesiones ulcerativas/erosivas constituyen complicaciones significativas mencionadas por diversos autores. Y finalmente, los resultados advierten sobre efectos adversos de menor frecuencia, pero de mayor severidad clínica, como el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, vinculados principalmente a la hidroxiclороquina.

Tabla 4. Comparación de esquemas terapéuticos frente a aparición de efectos adversos

OBJETIVO 2: Comparar la monoterapia y terapia combinada de los antimaláricos ante la aparición de efectos adversos.

Nº	AUTOR	AÑO	FÁRMACO INVESTIGADO	FÁRMACO COMPARADOR	PRESENCIA DE EFECTOS ADVESOS
1	Andrew Blanshard; Paul Hine (38)	2021	Atovaquone-proguanil	<p>Artemeter-lumefantrina</p> <p>Artesunato-amodiaquina</p> <p>Artesunato-mefloquina</p> <p>Artesunato</p>	Si bien hubo algunas pequeñas diferencias en cuanto a qué eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos de atovacuona-proguanil en comparación con los fármacos comparadores, no hubo asociaciones recurrentes que sugirieran que la atovacuona-proguanil esté fuertemente asociada con algún evento adverso específico. Los estudios informaron varios efectos, como náuseas, vómitos o dolor de cabeza mismas que fueron similares entre los grupos. Aunque no hubo asociaciones recurrentes ante la mucosa oral (38)
2	Fox T, Otieno JA, Pryce J, Hine P. (39)	2025	Pyronaridina-artesunato	<p>Artemeter-lumefantrina</p> <p>Artesunato-amodiaquina</p> <p>Artesunato-mefloquina</p> <p>Artesunato</p> <p>Cloroquina</p>	En el grupo de Pyronaridina-artesunato se reportaron 29 eventos adversos graves, de los cuales 10 fueron considerados relacionados al fármaco. Los estudios detectaron poca o ninguna diferencia entre la pironaridina-artesunato y otros antipalúdicos en la tasa de efectos adversos que llevaron al retiro del tratamiento Sin embargo, no se reportaron descripciones clínicas específicas de lesiones orales, pero varios eventos reflejan compromiso sistémico con posible correlato mucoso. (39)

3	Isba R, Zani B, Gathu M, Sinclair D (40)	2015	Artemisinina-naftoquina	Artemeter-lumefantrina	En los cuatro ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión no se reportaron de forma explícita lesiones en la mucosa oral. Tampoco se detectaron diferencias entre los tratamientos No obstante, se registraron eventos adversos sistémicos con posible repercusión en tejidos blandos, entre ellos fiebre persistente, infecciones intercurrentes y alteraciones hematológicas transitorias, En ninguno de los estudios se documentaron manifestaciones clínicas directas en mucosa oral asociadas al tratamiento. (40)
				Dihidroartemisinina-piperaquina	

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia. (38-40)

De los autores analizados, el 100% de los estudios revisados coinciden en que no se han reportado efectos adversos en la mucosa oral y que las manifestaciones son mayoritariamente sistémicas más que localizadas en la cavidad bucal. La terapia combinada y la monoterapia antimalárica presentan perfiles de efectos adversos similares, principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos) y mareos, pero la combinación no aumenta significativamente el riesgo de eventos graves.

Tabla 5. Antimalárico más efectivo y con mayor potencial de daño en mucosa oral

OBJETIVO 3: Identificar cuáles son los antimaláricos más efectivos y aquellos con mayor potencial de daño en la cavidad bucal.

Nº	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	ANTIMALARICO	EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA	POTENCIAL DE DAÑO EN MUCOSA ORAL
1	Elizabeth Allen; Beriliy Michael (41) N Alison Wiyeh; McCaul	Revisión sistemática	Terapias combinadas basadas en artemisinina (ACT)	Alta efectividad clínica cuando el tratamiento es guiado por RDT, informa que la evidencia actual muestra que las ACT son seguras y eficaces en el tratamiento de la malaria. En este estudio, los pacientes tratados con ACT informaron una recuperación completa con mayor frecuencia que los no tratados con ACT, es decir, el 97,3 %. (41)	No evaluable
2	Tickell Painter M, Maayan N, Saunders R, Pace C, Sinclair D (42)	Revisión sistemática que incluyo ensayos controlados aleatorizados y cuasialeatorizados.	Mefloquina	Alta efectividad como tratamiento antimalárico, es usado como fármaco profiláctico para la prevención de la malaria en viajeros. El uso de los tres antipalúdicos establecidos (mefloquina, doxiciclina y atovacuona-proguanil) disminuye el riesgo de contraer malaria durante viajes cortos, son efectivos, sin embargo, la elección del antipalúdico depende de la decisión del viajero en base a efectos adversos, cantidad de comprimidos y costos. (42)	Bajo, ya que se notificaron pocos efectos adversos graves con mefloquina. En la cavidad oral se presenció úlceras bucales, los cuales son poco frecuentes.

3	Shah MP, Hwang J, Choi L, Lindblade KA, Kachur SP, Desai M. (43)	Revisión sistémica	Administración masiva de antimaláricos (MDA) que incluyen combinaciones basadas en artemisinina, cloroquina, primaquina, sulfadoxina-pirimetamina	En cuanto a efectividad, demostró una reducción significativa en la prevalencia de parasitemia a corto plazo. Indica que a los 1–3 meses después de la intervención, la MDA redujo la prevalencia de infección por <i>Plasmodium</i> en comparación con comunidades sin intervención. Sin embargo, este efecto no fue sostenido en el tiempo, ya que entre los 6 y 12 meses la diferencia dejó de ser estadísticamente significativa, lo que indica que el impacto de la MDA es transitorio si no se acompaña de otras estrategias de control vectorial (43)	Evaluó eventos adversos generales asociados al uso masivo de antimaláricos, como náuseas, vómitos, cefalea, mareos, prurito, anemia, hemólisis (especialmente con primaquina) y alteraciones gastrointestinales. Sin embargo, no existe evidencia en este estudio que demuestre daño directo en la mucosa oral asociado, ya que dichas alteraciones no fueron evaluados ni reportados por los autores. (43)
4	Paolo Gisondi; Stefano Piaserico; Chiara Bordin; Francesco Bellinato; Francesca Tozzi; Mauro Alaibac; Giampiero Girolomoni; Luigi Naldi (30)	Revisión sistemática	Hidroxiclороquina	La hidroxiclороquina es un tratamiento establecido para la malaria y para varios trastornos reumatológicos, y recientemente se ha propuesto como posible tratamiento para la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) (30)	Bajo, debido a que el efecto adverso cutáneo más común fue una erupción maculopapular y eritematosa que apareció dentro de las 4 semanas de iniciar el tratamiento con hidroxiclороquina y desapareció pocas semanas después de suspenderlo. (30)
5	Esu EB, Effa EE, Opie ON,	Revisión sistemática	Arteméter	Es un fármaco eficaz en el control de la malaria grave, con efectos clínicos	En relación con la seguridad, el estudio evaluó eventos adversos

Meremikwu MM
(44)

relevantes en la reducción de la carga parasitaria y la resolución de los síntomas. En niños, el arteméter no mostró diferencias estadísticamente significativas frente a la quinina en cuanto a mortalidad, lo que indica que ambos tratamientos presentan una eficacia similar para prevenir la muerte en este grupo.

Sin embargo, al comparar el arteméter con artesunato en adultos, los resultados mostraron un comportamiento inverso. Por ello, el artesunato demostró ser superior en términos de supervivencia, lo que respalda las recomendaciones de la OMS de usar artesunato como tratamiento de primera línea para la malaria grave y al arteméter como una alternativa únicamente cuando este no se encuentre disponible. (44)

sistémicos como hipoglucemia, tinnitus, náuseas, vómitos, alteraciones hematológicas y eventos cardíacos. Sin embargo, no se reportaron lesiones, alteraciones ni efectos adversos en la mucosa oral (44)

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia. (30,41-44)

En cuanto a la efectividad terapéutica, las terapias combinadas basadas en artemisinina se posicionan como el *gold standar*, alcanzando una tasa de recuperación completa del 97,3%. Otros fármacos como la mefloquina y el arteméter, en la que la primera demuestra una alta eficacia en la profilaxis para viajeros, mientras que el arteméter resulta ser efectiva para la malaria grave, solo en casos que no se tenga a disposición el artesunato. Sin embargo, respecto al potencial de daño en la mucosa oral, la evidencia es limitada. La mefloquina presenta un riesgo calificado como bajo, siendo el único fármaco en los resultados que reporta la aparición de úlceras bucales, aunque con una frecuencia baja.

4.2. Discusión

La presente revisión evidencia que los antimaláricos, en especial la hidroxiclороquina y la cloroquina, presentan una relación clara con la aparición de alteraciones en la mucosa oral, confirmando que estos fármacos no solo generan efectos adversos sistémicos, sino también manifestaciones bucales clínicamente relevantes.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la hiperpigmentación de la mucosa oral constituye el efecto adverso más frecuentemente reportado, representando aproximadamente el 62 % de la evidencia analizada. Este hallazgo coincide con los reportes de Gisondi et al., Busol y Kudryashov, Chacón-Dulcey et al., Najar Nobari et al. y Ferrazzo et al., quienes describen máculas azul-grisáceas o marrones en distintas zonas de la boca, especialmente en el paladar duro.

Estos resultados van de acuerdo con lo expuesto por Medina et al. (45), quienes describen la presencia simultánea de pigmentación en piel y mucosa oral en su caso clínico, lo que refuerza el carácter sistémico de esta reacción adversa. El estudio señala que la lesión apareció tras el uso crónico del fármaco y se manifestó como una mancha oscura bien delimitada, sin sintomatología dolorosa.

Asimismo, coinciden con el reporte de Jawad y Aabed (46) donde documenta la aparición de hiperpigmentación en paladar duro en una paciente tratada con hidroxiclороquina, aunque también se vio afectada la región facial. Los autores señalan que esta manifestación puede generar confusión diagnóstica con otras patologías pigmentadas, como el melanoma oral o lesiones melanocíticas, por lo que recomiendan realizar una anamnesis farmacológica minuciosa antes de establecer un diagnóstico definitivo.

Nóbrega, Galvao, Pereira, et al. (47) describe que la hiperpigmentación oral inducida por estos fármacos se presenta clínicamente como máculas azuladas, grisáceas o marrón oscuro, localizadas principalmente en paladar duro, encía y mucosa yugal. Los autores señalan que estas lesiones aparecen, por lo general, tras tratamientos prolongados y están relacionadas con el acúmulo de metabolitos del fármaco en los tejidos ricos en melanina

Dichos resultados coinciden con Chacón Dulcey et al. (32) quienes confirmaron histopatológicamente que la pigmentación oral inducida por antimaláricos corresponde a depósitos de pigmento en la capa basal del epitelio, reforzando la hipótesis de que se trata de una reacción adversa farmacológica verdadera y no de una variación fisiológica. De igual manera, Ferrazzo et al. (35) señalan que esta pigmentación puede considerarse incluso un marcador clínico de toxicidad sistémica.

En segundo lugar, se identificaron reacciones liquenoides y lesiones ulcerativas o erosivas, que representan una complicación significativa en los pacientes que reciben antimaláricos. Andabak-Rogulj et al. (37) indicaron que las reacciones liquenoides inducidas por hidroxiclороquina presentan una morfología clínica indistinguible del liquen plano oral, lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial. Asimismo, Calzado de Silva et al. (36)

describen que la cloroquina puede inducir lesiones con estrías blancas, áreas eritematosas, ardor y dolor, como resultado de un mecanismo de hipersensibilidad medicamentosa.

Además, los resultados revelan que los antimaláricos pueden desencadenar reacciones mucocutáneas graves, aunque con menor frecuencia, tales como el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, principalmente asociados al uso de hidroxicloroquina. Este hallazgo coincide con lo reportado por Gisoni et al. (30) y Najari Nobari et al. (33) quienes advierten que estas reacciones, aunque poco comunes, representan un riesgo potencialmente mortal y suelen comprometer severamente las mucosas, incluida la cavidad oral.

Por otro lado, el análisis también incluyó la mefloquina, la cual mostró un perfil diferente de toxicidad oral. Según Andabak-Rogulj et al. (37), este fármaco se asocia a xerostomía, estomatitis, úlceras orales y disgeusia, aunque sin especificar la frecuencia exacta de estas manifestaciones. Estos datos sugieren que, si bien la mefloquina no se relaciona directamente con hiperpigmentación, sí presenta un impacto funcional en la salud oral.

Al contrastar la combinación de atovaquona-proguanil frente a fármacos como el artesunato, los autores Blanshard e Hine (38) señalan que, aunque existen pequeñas variaciones en la frecuencia de los eventos, no hay evidencia de una relación causal sólida con reacciones adversas particulares.

En cuanto a los efectos adversos, Isba, et al. (40) realizó investigaciones sobre pironaridina-artesunato y artemisinina-naftoquina, los cuales indican que, si bien se han registrado eventos adversos graves y compromiso sistémico (como fiebre o alteraciones hematológicas), no se han documentado lesiones en la mucosa oral de forma directa. De los autores analizados, el 100% coinciden en que no se han reportado efectos adversos en la mucosa oral y que las manifestaciones son mayoritariamente sistémicas más que localizadas en la cavidad bucal.

Los resultados de esta revisión evidencian que la efectividad de los antimaláricos varía significativamente según el tipo de fármaco, el esquema terapéutico y el contexto epidemiológico. Las terapias combinadas basadas en artemisinina se posicionan como el *gold standard*, alcanzando tasas de recuperación completa del 97,3 %, cuando el tratamiento es guiado por pruebas rápidas de diagnóstico, tal como lo reportan Allen, Wiyeh y McCaul. (41)

Esto difiere con Douglas, Anstey, Angus, Nosten y Price (48) quienes expresan que el uso de TCA se ha limitado a pacientes con malaria por *Plasmodium falciparum*, mientras que las infecciones por *Plasmodium vivax* en fase sanguínea se siguen tratando con cloroquina.

De manera complementaria, Tickell Painter et al. (42) demostraron que la mefloquina mantiene una alta efectividad como tratamiento y como profilaxis en viajeros, reduciendo de forma significativa el riesgo de infección cuando se compara con la ausencia de quimioprofilaxis.

Por otro lado, mediante la revisión de Esu et al. (44) se confirmó que el arteméter es efectivo para el tratamiento de la malaria grave en adultos, debido a que reduce la carga parasitaria y mejora la resolución clínica, ya que, en ese estudio, la tasa de mortalidad fue significativamente menor a comparación de la quinina. Sin embargo, cuando se comparó con el artesunato, el arteméter manifestó un mayor riesgo de muerte, por lo cual el arteméter es considerado únicamente para situaciones donde el artesunato no esté disponible.

En Latinoamérica, el estudio de Osorio, Pérez y González (49) realizado en Tarapacá, para evaluar dos fármacos frente a los casos producidos por *Plasmodium vivax*, reveló una alta tasa de fracaso terapéutico con sulfadoxina/pirimetamina (7/8) y con amodiaquina, mientras que la cloroquina mantuvo una adecuada respuesta en la mayoría de los casos. Por ello, estos hallazgos refuerzan la necesidad de una constante vigilancia en zonas endémicas.

Con respecto al potencial de daño en la mucosa oral, la información se encuentra limitada, pero es específica en ciertos antimaláricos. En los resultados analizados, la aparición de úlceras bucales fue asociada al uso de mefloquina, aunque con una frecuencia baja. A diferencia de las terapias combinadas basadas en artemisinina, el arteméter y la administración masiva de antimaláricos, las cuales no reportaron efectos adversos en mucosa oral, porque sus estudios se enfocaron principalmente en efectos sistémicos y no evaluaron directamente los efectos que se producían en la mucosa oral.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

1. Los fármacos antimaláricos, pese a ser altamente efectivos para el control de la malaria, no son inofensivos para la mucosa oral, porque pueden generar diversos efectos adversos. Principalmente la hidroxiclороquina y la cloroquina que poseen una relación directa con diversas alteraciones en la mucosa oral, siendo la hiperpigmentación el efecto adverso más frecuente. Seguida de reacciones liquenoides, lesiones ulcerativas y, en menor frecuencia, reacciones mucocutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson.
2. Al comparar las terapias combinadas de antimaláricos y monoterapia, se presentan perfiles de efectos adversos similares, pero la combinación no aumenta significativamente el riesgo de efectos graves. Además, se evidencia que los efectos adversos sistémicos que pueden tener posibles repercusiones en los tejidos orales.
3. La efectividad de los antimaláricos varía significativamente según el tipo de fármaco y el contexto epidemiológico. Por ello, las terapias combinadas basadas en artemisinina presentan una alta efectividad en pacientes con malaria por *P. falciparum*, mientras que la mefloquina es efectivo para profilaxis de viajeros. Aunque la información sobre el daño en la mucosa oral sigue siendo insuficiente, la mefloquina es el único con evidencia directa de úlceras bucales.

5.2.Recomendaciones

1. Se sugiere que los profesionales de la salud informen a los pacientes sobre los posibles efectos adversos orales asociados al uso de hidroxicloroquina y cloroquina, promoviendo la vigilancia de signos como hiperpigmentación, reacciones liquenoides o lesiones ulcerativas.
2. Se recomienda fomentar la investigación clínica enfocada en evaluar específicamente los efectos sobre la mucosa oral, dado que la evidencia actual es limitada.
3. Se sugiere ampliar los estudios sobre el impacto de las terapias basadas en artemisinina en la mucosa oral y establecer protocolos de seguimiento en pacientes tratados con mefloquina, para prevenir, identificar y tratar de forma temprana posibles lesiones bucales.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguilar H. Malaria y espacio en el Ecuador del verde de París a la eliminación de la enfermedad [Tesis]. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar.
2. Organización Mundial de la Salud. Paludismo. [Internet]. Ginebra: OMS; 2025 [citado 2025 Oct 13]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
3. Organización Panamericana de Salud. Situación de la Malaria en las Américas. [Internet]; Washington (DC): OPS; 2024 [citado 2025 Oct 13]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/malaria/indicadores-malaria>
4. Ministerio de Salud Pública. La eliminación de la malaria en Ecuador, un objetivo prioritario del Ministerio de Salud Pública. [Internet]. Quito: MSP; 2024 [citado 2025 Oct 13]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/la-eliminacion-de-la-malaria-en-ecuador-un-objetivo-prioritario-del-ministerio-de-salud-publica/>.
5. Granda E, Pico D, Araujo V. Malaria en el Ecuador y tratamiento de primera línea en malaria no complicada por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*. Rev Inv Acad Educ. 2021;5(1):33-44.
6. World Health Organization. WHO guidelines for malaria. Geneva: WHO; 2024.
7. Braga C, Camargo A, Escalante A, Werner W, Schlosser A, Ferreira A, et al. Efectos secundarios de la cloroquina y la primaquina y reducción de los síntomas en una zona endémica de malaria (Mâncio Lima, Acre, Brasil). Interdiscip Perspect Infect Dis. 2015.
8. Benevenuto B, Padron N, Muñoz N, Lima T, Martinez R. Hyperpigmentation of hard palate induced by chloroquine therapy. J Clin Exp Dent. 2017; 9(12).
9. Horta G. Hiperpigmentación de la mucosa oral y discromía ungueal inducida por cloroquina. Reumatol Clin. 2018;14(3)
10. Fischer C, Sanhueza M. Hiperpigmentación cutánea y melanoniquia provocada por hidroxicloroquina: primer caso reportado en Chile. Actas Dermosifiliogr. 2020;111(9):709-708.
11. Plebanski M. Malaria. Ciencia. 2017; 68(1).
12. Akafity G, Kumi N, Ashong J. Diagnosis and management of malaria in the intensive care unit. J Intensive Med. 2023;4(1):3-15.
13. Aristizabal M, Martinez L, Quintero D, Muñoz J, Valencia L. Malaria, enfermedad tropical de múltiples métodos diagnósticos. Arch Med. 2017;17(2):402-414.
14. Ministerio de Salud y Protección Social. Malaria. Bogotá: Editorial Maldonado SA; 2013.
15. Muñoz D, Cando W, Cando F, Cando J. Epidemiología de la Malaria en Ecuador de 2018–2022. Reciamuc. 2023; 7(1): 151-162.
16. Urdiales L, Sinchiguano J. Valor diagnóstico de las diferentes pruebas de laboratorio en la determinación de *Plasmodium* sp [tesis]. Riobamba: Universidad Nacional de Chimborazo; Facultad de Ciencias de la Salud.

17. Vinetz J, Clain J. Tratamiento farmacológico del paludismo. En: Gilman AG, editor. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. p. 1384-1415.
18. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Diagnóstico y tratamiento de malaria. Protocolo. Quito: Dirección Nacional de Normatización.
19. Sama M, Dahal P, Habib A, Delamou A, Kaman E, Camara A, et al. Epidemiología de la malaria y eficacia de los fármacos antipalúdicos en Guinea: revisión de estudios clínicos y moleculares. *Malar J*. 2021; 20:272.
20. Hill S, Thakur R, Sharma G. *Antimalarial drugs*. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2023.
21. Rodríguez C, Bielsa I. Antipalúdicos en dermatología: mecanismo de acción, indicaciones y efectos secundarios. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):243-252.
22. Stokkermans T, Falkowitz D, Trichonas G. *Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
23. Casariego Z, Pérez A. Utilidad del conocimiento de la mucosa oral como órgano blanco para inducir farmacoinmunoterapia: revisión sistemática. *Arch Alerg Immunol Clin*. 2017;48(1):9-20.
24. Glick A, Hermana V, Johnson C. Oral manifestations of commonly prescribed drugs. *Am Fam Physician*. 2020;102(10):613-621.
25. Bakhtiari S, Sehatpour M, Mortazavi H, Bakhshi M. Orofacial manifestations of adverse drug reactions: a review study. *Clujul Med*. 2018;91(1):27-36.
26. Odell E. Reacciones liquenoides. En: *Fundamentos de medicina y patología oral*. 9a ed. España: Elsevier; 2018. p. 882-885.
27. Vishwanath V, Setlur K. Oral lichenoid lesions: a review and update. *Indian J Dermatol*. 2015;60(1).
28. Silva P, Barroso M, Vieira W, Cardoso S, Blumenberg C, Franco A, et al. Oral pigmentation as an adverse effect of chloroquine and hydroxychloroquine. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(11).
29. Page M, Mckenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(9):790-799.
30. Gisondi P, Piaserico S, Bordin C, Bellinato F, Tozzi F, Alaibac M, et al. The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events. *Clin Exp Rheumatol*. 2021; 39(5).
31. Busol VN, Kudryashov NV. Targeted Therapies and Pharmacologic Advances in Mucous Membrane Pemphigoid: A Comprehensive Review. *Dermatol Pract Concept*. 2025; 15(4).
32. Chacón Dulcey V, López Labady J, Villarroel Dorrego M, Frías J, Tirado W, González N, et al. Oral manifestations associated with antimalarial therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020; 29(7): p. 761-766.

33. Nobari NN, Seirafianpour F, Mashayekhi F, Goodarzi A. A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients. *Dermatol Ther.* 2020; 34(1).
34. Jayakaran TG. The effect of drugs in the oral cavity: a review. *J Pharm Sci Res.* 2014;6(2):89-96.
35. Ferrazzo KL, Rodrigues Payeras M, Surkamp P, Cademartori Danesi C. Pathological pigmentation of the skin and palate caused by continuous use of chloroquine: Case Report. *J Oral Diagn.* 2017; 2: 1-5.
36. Calzado de Silva MC, Laurencio Rodríguez J, Peña Sisto M. Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal. *MEDISAN.* 2015; 19(11).
37. Andabak-Rogulj A, Vindiš E, Aleksijević LH, Škrinjar I, Danica. Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus—A Narrative Review. *Dent. J.* 2023; 11(26).
38. Blanshard A, Hine P. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;1.
39. Fox T, Otieno J, Pryce J, Hine P. Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;6.
40. Isba R, Zani B, Gathu M, Sinclair D. Artemisinin-naphthoquine for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2.
41. Allen EN, Wiyeh AB, McCaul M. Adding rapid diagnostic tests to community-based programmes for treating malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;9.
42. Tickell-Painter M, Maayan N, Saunders R, Pace C, Sinclair D. Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
43. Shah M, Hwang J, Choi L, Lindblade K, Kachur S, Desai M. Mass drug administration for malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021.
44. Esu E, Effa E, Opie O, Meremikwu M. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019.
45. Medina L, Pérez D, Ramos G, López F. Hiperpigmentación mucocutánea inducida por hidroxiclороquina en un paciente con lupus eritematoso sistémico. *Dermatol CMQ.* 2019;17(2):111-114.
46. Jawad H, Aabed S. Hydroxychloroquine induced palatal and facial pigmentation. *Faculty Dent J.* 2018;9(1).
47. Nóbrega J, Galvão L, Pereira L, Dantas M, Arauj A, Alves D, et al. Hiperpigmentação em mucosa oral de pacientes usuários de cloroquina e hidroxiclороquina: Revisão de literatura. *Res Soc Dev.* 2021;10(5).
48. Douglas N, Anstey N, Angus B, Nosten F, Price R. ¿Terapia combinada con artemisinina para la malaria por *Plasmodium vivax*? *Lancet Infect Dis.* 2012; 10(6): 405-416.

49. Osorio L, Pérez L, Giraldo I. Evaluación de la eficacia de los medicamentos antimaláricos en Tarapacá, Amazonas colombiano. *Biomédica*. 2007; 27:133-140.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de artículos

Nº	TITULO ARTICULO	Año de Public.	Vida útil del Artículo en años	Revista	LUGAR DE BUSQUEDA
1	A systematic review on treatment-related mucocutaneous reactions in COVID-19 patients	2021	4	Dermatol Ther	PUBMED
2	Different Treatment Modalities of Oral Lichen Planus—A Narrative Review	2023	2	Dent J (Basel)	PUBMED
3	The safety profile of hydroxychloroquine: major cutaneous and extracutaneous adverse events	2021	4	Clinical and experimental rheumat	PUBMED
4	Oral manifestations associated with antimalarial therapy in patients with systemic lupus erythematosus	2020	5	Lupus	PUBMED
5	Targeted Therapies and Pharmacologic Advances in Mucous Membrane Pemphigoid: A Comprehensive Review	2025	0	Dermatology practical and concep	PUBMED
6	Pathological pigmentation of the skin and palate caused by continuous use of chloroquine: Case Report	2017	8	J oral diag	LILACS
7	Adding rapid diagnostic tests to community-based programmes for treating malaria	2022	3	Cochrane Database of Systematic	COCHRANE LIBRAR'
8	Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria	2021	4	Cochrane Database of Systematic	COCHRANE LIBRAR'
9	Mefloquine for preventing malaria during travel to endemic areas	2017	8	Cochrane Database of Systematic	COCHRANE LIBRAR'
10	Mass drug administration for malaria	2021	4	Dent J (Basel)	COCHRANE LIBRAR'
11	Artemether for severe malaria	2019	6	Cochrane Database of Systematic	COCHRANE LIBRAR'
12	Artemisinin-naphthoquine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria	2015	10	Cochrane Database of Systematic	COCHRANE LIBRAR'
13	Pyronaridine-artesunate for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria	2025	0	Cochrane Database of Systematic	COCHRANE LIBRAR'
14	The Effect of Drugs in the Oral Cavity - A Review	2014	11	Journal of pharmaceutical	GOOGLE ACADEMIC
15	Enfermedades causadas por fármacos en la cavidad bucal	2015	10	MEDISAN	GOOGLE ACADEMIC
	OBJETIVO 1				
	OBJETIVO 2				
	OBJETIVO 3				
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> < > ARTICULOS FINALES PUBMED LILACS COCHRANE LIBRARY GOOGLE ACADEMICO + : ◀ </div>					