



Uso de molnupiravir en el tratamiento de COVID 19 en adultos desde enero 2020 hasta abril 2022

Use of molnupiravir in the treatment of COVID 19 in adults from January 2020 to April 2022

Uso de molnupiravir no tratamiento de COVID 19 em adultos de janeiro de 2020 a abril de 2022

Vanessa Katherine Zurita Betancourt ^I
vanessazurita@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-3770-7910>

Geovani Ángel Romo López ^{II}
geovaniromo@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4733-2355>

Correspondencia: vanessazurita@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de junio de 2022 * **Aceptado:** 12 de julio de 2022 * **Publicado:** 04 de agosto de 2022

- I. Hospital General Docente Ambato, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- II. Hospital General IESS Ambato, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Resumen

La enfermedad por COVID-19 no ha sido controlada completamente. Si bien se han logrado grandes beneficios en las investigaciones de COVID 19 y muchos de los medicamentos antivirales usados han mostrado buenos efectos terapéuticos contra esta enfermedad aún se necesitan medicamentos antivirales orales de fácil distribución para tratar esta enfermedad como es el molnupiravir que es un fármaco nuevo seguro y muy bien tolerado a dosis terapéuticas ya que tras haberlo utilizado por 5 días en terapia oral se obtuvieron resultados satisfactorios con este medicamento.

Materials and Methods: Para la realización de este artículo se tomaron en cuenta varias fuentes de datos de gran relevancia como son: PubMed, The Cochrane , Medline, IntraMed, SciELO, OMS, UpToDate, etc y revistas con evidencia científica comprobada desde enero del 2020 hasta abril del 2022, en inglés y español.

Resultados: Mediante análisis realizados así como también mediante los resultados obtenidos por las diferentes revisiones bibliográficas se ha podido determinar que el molnupiravir es un nuevo agente antiviral oral en desarrollo para el tratamiento de COVID-19, se revisó un estudio que ha podido demostrar que Molnupiravir mejora la replicación de mutaciones de ARN viral, mediante la recolección de datos se pudo observar que en un artículo en el cual se hizo un estudio con 2440 pacientes con Covid 19 el resultado fue significativo ya que el rango de mortalidad u hospitalizaciones fue de un 0.22 llegando a tener un IC 95% para los pacientes con COVID 19 en el grupo de fármaco. Pero a su vez dando a conocer que este medicamento solo se utilizara en COVID 19 leve a moderado ya que en casos graves todavía se necesitan más estudios para poder usarlo.

Conclusión: La información recabada sobre el beneficio del uso de Molnupiravir en el tratamiento de pacientes con enfermedad por COVID-19, establece que molnupiravir es el primer fármaco antiviral oral que demuestra un beneficio significativo en la reducción de hospitalización o muerte en casos leves de COVID-19 con un IC del 95% en los artículos utilizados, lo que significa que podría ser un arma importante en la batalla contra el SARSCoV-2.

Palabras Clave: molnupiravir; SARS-CoV- 2; COVID-19; treatment molnupiravir covid 19; Therapeutic Options COVID19.

Abstract

The COVID-19 disease has not been fully controlled. Although great benefits have been achieved in COVID 19 research and many of the antiviral drugs used have shown good therapeutic effects against this disease, easily distributed oral antiviral drugs are still needed to treat this disease, such as molnupiravir, which is a new drug. safe and very well tolerated at therapeutic doses since after having used it for 5 days in oral therapy, satisfactory results were obtained with this medication.

Materials and Methods: To carry out this article, several highly relevant data sources were taken into account, such as: PubMed, The Cochrane, Medline, IntraMed, SciELO, WHO, UpToDate, etc. and journals with proven scientific evidence since January 2020. until April 2022, in English and Spanish.

Results: Through analyzes carried out as well as through the results obtained by the different bibliographic reviews, it has been possible to determine that molnupiravir is a new oral antiviral agent in development for the treatment of COVID-19, a study was reviewed that has been able to demonstrate that Molnupiravir improves the replication of viral RNA mutations, through data collection it was possible to observe that in an article in which a study was carried out with 2440 patients with Covid 19, the result was significant since the range of mortality or hospitalizations was 0.22 reaching a 95% CI for patients with COVID 19 in the drug group. But at the same time making it known that this medicine will only be used in mild to moderate COVID 19 since in severe cases more studies are still needed to be able to use it.

Conclusion: The information collected on the benefit of the use of Molnupiravir in the treatment of patients with COVID-19 disease, establishes that molnupiravir is the first oral antiviral drug that demonstrates a significant benefit in reducing hospitalization or death in mild cases of COVID. - 19 with a 95% CI on the items used, meaning it could be an important weapon in the battle against SARSCoV-2.

Keywords: molnupiravir; SARS-CoV- 2; COVID-19; treatment molnupiravir covid 19; Therapeutic Options COVID19.

Resumo

A doença COVID-19 não foi totalmente controlada. Embora grandes benefícios tenham sido alcançados na pesquisa da COVID 19 e muitos dos medicamentos antivirais utilizados tenham mostrado bons efeitos terapêuticos contra essa doença, medicamentos antivirais orais de fácil distribuição ainda são necessários para tratar essa doença, como o molnupiravir, que é um medicamento novo. e muito bem tolerada em doses terapêuticas, pois após 5 dias de uso em terapia oral, obtiveram-se resultados satisfatórios com esta droga.

Materiais e Métodos: Para a realização deste artigo, foram levadas em consideração diversas fontes de dados de alta relevância, como: PubMed, The Cochrane, Medline, IntraMed, SciELO, OMS, UpToDate, etc. e periódicos com evidências científicas comprovadas desde janeiro de 2020. até abril de 2022, em inglês e espanhol.

Resultados: Através de análises realizadas, bem como através dos resultados obtidos pelas diferentes revisões bibliográficas, foi possível determinar que o molnupiravir é um novo agente antiviral oral em desenvolvimento para o tratamento de COVID-19, foi revisado um estudo que foi capaz de demonstrar que o Molnupiravir melhora a replicação de mutações do RNA viral, através da coleta de dados foi possível observar que em um artigo em que foi realizado um estudo com 2.440 pacientes com Covid 19, o resultado foi significativo visto que a faixa de mortalidade ou internações foi de 0,22 atingindo um IC de 95% para pacientes com COVID 19 no grupo de medicamentos. Mas, ao mesmo tempo, dando a conhecer que este medicamento só será usado em COVID 19 leve a moderado, pois em casos graves ainda são necessários mais estudos para poder usá-lo.

Conclusão: As informações coletadas sobre o benefício do uso do Molnupiravir no tratamento de pacientes com doença COVID-19, estabelece que o molnupiravir é o primeiro antiviral oral que demonstra um benefício significativo na redução de hospitalização ou óbito em casos leves de COVID. - 19 com IC de 95% nos itens utilizados, o que significa que pode ser uma arma importante na batalha contra o SARSCoV-2.

Palavras-chave: molnupiravir; SARS-CoV-2; COVID-19; tratamento molnupiravir covid 19; Opções Terapêuticas COVID19.

Introducción

En la actualidad, el mundo entero atraviesa una emergencia en salud, debido a una nueva enfermedad ocasionada por el COVID 19, la enfermedad por este virus ha sido causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus -2 (SARS COV-2) esta enfermedad ha provocado un aumento fundamental tanto en la morbilidad como en la mortalidad en todo el mundo. En Diciembre del 2019 comenzaron los reportes de casos por esta nueva enfermedad en la provincia de Hubei China, el 11 de Febrero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anuncia la enfermedad por SARS-CoV-2, que desencadenó una emergencia en la Salud Pública a nivel mundial, por las complicaciones que presentaron los pacientes durante la evolución el curso de la enfermedad por COVID-19, el 11 de marzo del 2020, el COVID-19 fue declarado como pandemia en una rueda de prensa mundial por Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la Organización Mundial de la Salud, debido al aumento de contagios que se presentó el 8 de marzo del 2021 llegando a superar los 115 millones de contagios a nivel mundial y más de 2.5 millones de personas fallecidas en todo el mundo, también advierten de su diagnóstico y aislamiento de manera temprana para lograr intervenir en su propagación (1)(2).

Aunque ahora hay vacunas adecuadas para esta enfermedad, todavía se carece de medicamentos antivirales que nos ayuden a lidiar con ella. Algunos medicamentos han sido autorizados por la FDA para usar en emergencias, pero todos estos medicamentos se deben administrar bajo un entorno hospitalario por que requieren de control médico. Se necesitan terapias antivirales que reduzcan el riesgo de progresión del COVID-19. Dado que los ensayos han demostrado la necesidad de iniciar el tratamiento lo antes posible después de la aparición de los síntomas, idealmente, dichas terapias deberían estar fácilmente disponibles y ser administradas fácilmente por los propios pacientes. Molnupiravir es un medicamento antiviral oral que se encuentra en fase activa, y es muy eficaz ya que introduce errores de copia durante la replicación del ARN viral, a este proceso se le denomina catástrofe de error, el molnupiravir junto con su forma activa NHC inhabilitan varios virus entre ellos el chickungunya, ébola la hepatitis C pero también los virus de la familia del coronavirus como es el SARS, MERS, y finalmente el SARS COV-2. Actualmente tres medicamentos orales han demostrado efectividad en esta enfermedad uno de ellos es el molnupiravir que es un medicamento por vía oral con un buen perfil farmacocinético ayudando a inhibir la replicación del SARS cov-2 y reducir la carga viral para poder recuperarse rápidamente (3)(4)(5).

Mediante nuevos estudios que se dieron a conocer sobre el molnupiravir el cual aparentemente tiene buena expectativa ya que es un medicamento de amplio espectro contra el coronavirus incluido el SARS COV-2. Este medicamento antiviral oral se cree que va a ser prometedor porque se dirige a la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que se encuentra codificada por el virus y cuando se une en el ARN viral naciente, provoca un efecto antiviral por la acumulación de errores que aumentan en cada ciclo de replicación viral. El molnupiravir ha demostrado una eficacia y seguridad prometedora en ensayos clínicos que se realizaron de fase I/II/III. Dando a conocer que reduce el riesgo de hospitalizaciones y también disminuye en un 50% el riesgo de muerte en adultos que no hayan necesitado hospitalización y se encuentren con covid 19 leve o moderado. Esta revisión bibliográfica se realiza para determinar el beneficio del uso del molnupiravir para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. (5)(6)

Materiales y Métodos

El presente trabajo será una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre la eficacia del molnupiravir en el tratamiento de los pacientes adultos COVID-19 positivos, presentes en las revistas científicas más actuales de las cuales se recopilará información de las bases de datos encontradas en PubMed, The Cochrane, Medline, IntraMed, SciELO, OMS, UpToDate y revistas con evidencia científica verificada sin restricción de fecha, en los idiomas inglés y español. Se incluirán además datos y citas bibliográficas disponibles en la biblioteca virtual de la Universidad Técnica de Ambato. No se realizará restricción alguna en cuanto al tipo de estudio. Se tomarán en cuenta todos aquellos artículos en los que se incluyan al molnupiravir en el tratamiento de los pacientes adultos con COVID-19. Se han recopilado alrededor de 40 artículos asociados con molnupiravir que datan del 2019 hasta el 2022, sin embargo, se han escogido los artículos más relevantes que incluyen al molnupiravir para el tratamiento del COVID-19, así mismo se descartaron varios artículos que hablaban del tema pero que sin embargo la relevancia no era la necesaria para tomar en cuenta, debido a que se hablaban de hipótesis más que de hechos. También se descartaron documentos que eran opiniones personales de especialistas o estudios en los que aún eran necesarias más investigaciones como también artículos repetitivos. Debido al dominio del lenguaje se analizaron alrededor de 50 artículos entre los idiomas (ESPAÑOL, INGLES) de ellos 5 artículos en español 15 en inglés fueron los elegidos debido a su relevancia en cuanto al tema descrito.

Diseño de Estudio: Estudio teórico, retrospectivo, analítico.

Evidencia del estudio: este estudio teórico fue realizado tomando en cuenta la evidencia publicada desde enero del 2020 hasta abril 2022 a nivel mundial.

Duración del Estudio: enero 2020 – abril 2022

Criterios de Inclusión

1. Artículos que mencionen a pacientes adultos que fueron tratados con molnupiravir para tratamiento del COVID 19.
2. Estudios científicos que demuestren la eficacia del molnupiravir como medicamento para el COVID-19 en pacientes de edad adulta.
3. Artículos científicos que especifiquen la dosificación recomendada de molnupiravir para el uso de pacientes con COVID 19 leve a moderado

Criterios de Exclusión

1. Artículos científicos con pocos pacientes.
2. Artículos científicos que no tengan significancia estadística
3. Estudios científicos que no tengan validez externa ni interna.

Procedimiento de la Metodología

La información es obtenida de publicaciones en revistas científicas médicas como: The Cochrane, Medline, Intra Med, PubMed, The Cochranre, SciELO, OMS, New England Journal of Medicine, Elsevier, UpToDate y otras revistas con buena evidencia científica, en los idiomas inglés y español, la restricción de fecha de publicación, es de los últimos tres años, en los idiomas español e inglés. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda de información son: “molnupiravir”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “treatment molnupiravir covid 19”, “Therapeutic Options COVID19”, y su relación entre ellas. Se han recopilado alrededor de 40 artículos que hablan sobre el tema que datan del 2019 hasta el 2022, sin embargo, se han escogido los artículos más relevantes que hablan sobre el uso del molnupiravir en el tratamiento para el COVID-19.

Objetivos

- **Objetivo General:**

- Identificar la evidencia científica que respalda el uso del molnupiravir en el tratamiento de los pacientes con COVID 19.

- **Objetivos Específicos:**

- Detallar los estudios científicos, revisiones bibliográficas, artículos científicos que respaldan el uso del molnupiravir.
- Especificar la dosificación recomendada para el tratamiento, de acuerdo con las investigaciones analizadas.
- Establecer la eficacia y seguridad del uso del molnupiravir para el tratamiento del COVID 19.

Resultados

- **Molnupiravir**

- **Que es**

Es un medicamento antiviral oral en fase activa desarrollado para combatir la hepatitis y la influenza como también los coronavirus incluidos el SARS, MERS y el SARS-COV 2 este medicamento funciona contra los virus porque introduce errores de copia en la replicación del ARN viral, a este proceso se le denomina catástrofe de error y se denomina así porque la función es aumentar la tasa de mutación en el genoma viral que va más allá de un umbral tolerable lo que hace que se vuelva mortal para el virus conduciéndole a su extinción. El molnupiravir fue inventado por la empresa de Drug Innovation Ventures en la Universidad de Emory en colaboración con ridgeback biotherapeutics y Merck, para combatir el COVID 19. Según los estudios y datos clínicos que se obtuvieron revelan que presenta un gran perfil de seguridad y también de tolerabilidad antiviral oral de molnupiravir en seres humanos. (4)

Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo el gen RdRp (RNA- dependiente y RNA- polimerasa) del SARS-COV-2 que se divide en dos mecanismos que son: la incorporación y mutagénesis del ARN. El molnupiravir opera

como un análogo de nucleósido que concentrará el sRNA negativo y producirá una unión errónea de productos de sRNA positivos provocando una mutagénesis letal. Se ha dado a conocer que el principio activo del molnupiravir o EIDD 1931 es inhibir una gran cantidad de virus como son el chikungunya, la encefalitis equina venezolana, el virus respiratorio sincitial, los virus de la influenza el del ébola como también los virus de la familia coronavirus humanos. Esta forma activa del molnupiravir o EIDD 1931 se propagará en los tejidos llegando a convertirse en trifosfato. El RdRp utiliza NHC trifosfato como base en lugar de citidina trifosfato o uridina trifosfato llevando a la producción de un ARN mutado. Molnupiravir es un donante de electrones que puede alterar los escenarios para la infectividad. Este medicamento inhabilita la enzima RdRp del SARS-COV-2 haciendo que se produzca varios errores en las replications del virus de ARN. Por lo que el molnupiravir llega a ser mejor donante de electrones que aceptor de electrones, pero esta propiedad puede llegar afectar las condiciones requeridas para la infección viral. A su vez molnupiravir puede llegar a ser seguro en el tratamiento de los pacientes con covid 19 o que tengan resistencia al remdesivir. (7)(8)(9)

Farmacocinetica

Un estudio de la farmacocinética con dosis ascendentes reveló que las concentraciones no se podían contar a dosis menores de 600mg, mientras que a dosis de 600 y 800 mg las concentraciones se podían contar en un punto de tiempo 0.25 horas en 4 y 5 personas respetivamente. Mientras que en el punto de tiempo de 0.5 h después del consumo de una dosis de 800 mg la concentración del medicamento se logró contar en todas las personas. A su vez en dosis de 1200 y 1600 mg las concentraciones del medicamento se lograron contar en varios puntos de tiempo entre 0.25 y 1.5 h en todas las personas. Es así que después del consumo del medicamento oral a dosis de 600 a 1600 mg la concentración máxima en el plasma y el tiempo máximo fue de 13.2 ng/ml y entre 0.25 y 0.75 h. el EIDD-1931 o principio activo del molnupiravir se localiza en el plasma alrededor de 1.00 hora después de ser administrado por vía oral en dosis de hasta 800 mg. A excepción de dosis que van desde 1200 y 1600 mg el tiempo máximo se obtiene aproximadamente entre 1.75 y 1.50 horas. Finalmente, las concentraciones de molnupiravir se lograron contar en el plasma 24 horas después de haber recibido 1200 y 1600 mg del medicamento y con valores que van de 1.81 y 4.59 horas aproximadamente. (9)

Un estudio con varias dosis ascendentes del medicamento dio a conocer que las concentraciones del molnupiravir en dosis de 400 mg BID no lograban ser cuantificables. Por ende, los parámetros farmacocinéticos no se podían medir. Al momento de recibir 600 mg de molnupiravir BID las concentraciones del medicamento lograron ser valoradas en 4 personas a 0.5 y 1 horas después de la administración de la dosis en el primer día mientras que 3 personas a 0.5 horas después de la administración de la dosis en el sexto día. Después de tomar molnupiravir de 600 mg BID las concentraciones se lograron contar en todos los pacientes a excepción de 1 persona en el tiempo de 0.5 horas después de la dosis en los días uno y seis. Posteriormente de la toma del medicamento por vía oral el EIDD-1931 salió rápidamente en el plasma teniendo un tiempo máximo que va desde 1.00 y 1.75 horas después de la toma del medicamento en los días uno y seis. A continuación, las dosis de concentración plasmática se desvanecieron de manera monofásica en el primer día teniendo vidas medias que fueron desde 0.918 y 1.18 horas, pero también se perdieron en el sexto día en las personas a los que se les administro dosis menores de 400 mg BID mientras que en las personas con dosis que iban desde los 300 y 400 mg o los 600 y 800 mg BID se puso a visualizar una eliminación bifásica en el sexto día con una vida media mucho más corta. El molnupiravir a una dosis de administración de 600 mg 2 tomas al día no se pudo encontrar una fase de eliminación y por tal motivo no se logró evaluar la vida media de la mayoría de las personas. La vida media del molnupiravir fue de 7.08 horas en dosis de 800 mg BID con una concentración plasmática que va desde 1.843 y 1.10 y el tiempo máximo fue de 0.75 horas desde la administración del medicamento. (9)(10)

Manifestaciones clínicas

Sus manifestaciones son variadas e inespecíficas, se puede presentar desde infección asintomática hasta neumonía y enfermedades respiratorias agudas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), coagulopatías, trombosis y otras enfermedades y síndromes extrapulmonares, se puede manifestar también en algunos casos, un curso de la enfermedad benigna que puede deteriorarse muy rápidamente durante la segunda semana de la enfermedad, a menudo requiriendo oxigenoterapia suplementaria y cuidados intensivos (2). Los síntomas más frecuentes incluyen fiebre, tos seca, disnea, e irritación gastrointestinal, particularmente en personas mayores e inmunocomprometidas, las infecciones por coronavirus pueden conducir a una neumonía grave y, posteriormente, a la muerte del paciente (3).

Debido a la sintomatología que presenta esta enfermedad y a las complicaciones derivadas de la misma, existe una creciente necesidad de detección rápida, barata y precisa del virus en pacientes infectados, los pacientes sospechosos de COVID-19 admitidos en hospitales generalmente deben proporcionar muestras biológicas, como muestras de esputo/vías respiratorias inferiores, muestras nasofaríngeas hisopos, muestras de sangre y heces, para el diagnóstico de laboratorio, la OMS aconsejó a los equipos médicos que examinen preliminarmente a los sospechosos de contagio del virus y bacterias comunes que se sabe que causan enfermedades respiratorias. La OMS actualiza continuamente el estándar de oro para las pruebas de COVID-19 a medida que más técnicas se desarrollan para el diagnóstico de COVID-19. En general, el primer método de detección es la detección de material genómico viral a través de la transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), seguida de estudios radiológicos y pruebas serológicas (3).

Efectos adversos

Entre los efectos adversos más comunes que se dan es la cefalea y la diarrea estos síntomas fueron en menor proporción en los pacientes que fueron administrados molnupiravir (12.5%) en comparación a aquellos pacientes que fueron administrados placebo con un porcentaje de (18.8%) finalmente el 93.3% de los efectos adversos que se presentaron fueron de manera leve por ende mediante este estudio se demostró que molnupiravir fue bien tolerado.(9)

Dosis

Las dosis que se recomienda de este medicamento es 800 mg, es decir, cuatro cápsulas de 200 mg, por vía oral, cada 12 h durante 5 días, con o sin alimentos. Debe administrarse lo antes posible después de un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas(10)

Resultados

El molnupiravir es un nuevo agente antiviral por vía oral en desarrollo para el tratamiento de COVID-19, se revisó un estudio que ha podido demostrar que el Molnupiravir mejora la replicación de mutaciones de ARN viral en animales y humanos, este medicamento, es un profármaco de β -D-N4-hidroxicitidina (NHC, EIDD-1931), que se metaboliza intracelularmente a su trifosfato (NHC-TP) que puede servir como sustrato para las ARN polimerasas, mostrando un amplio espectro de

actividades antivirales contra varios ARN de sentido positivo y negativo del virus. Es así que el molnupiravir es un agente antiviral de administración oral el cual parece ser prometedor ya que este medicamento se dirige a la enzima denominada ARN polimerasa dependiente de ARN la cual es utilizada por el virus para la transcripción y replicación de su genoma de ARN viral. También se dio a conocer que el molnupiravir redujo significativamente el riesgo de hospitalizaciones o fallecimiento en pacientes con COVID 19 leve o moderado (4)(5)(6).

Después de la administración oral de molnupiravir, circula sistémicamente y se fosforila intracelularmente a NHC trifosfato. El trifosfato de NHC se incorpora al ARN viral mediante la ARN polimerasa viral y, posteriormente, desvía la polimerasa viral para incorporar guanosina o adenosina durante la replicación viral. Esto conduce a una acumulación de errores nocivos en todo el genoma viral que finalmente hacen que el virus no sea infeccioso y sea incapaz de replicarse. El NHC o Molnupiravir puede aumentar las mutaciones de transición de G a A y de C a U en la replicación de coronavirus, con una dosis de 800 mg de molnupiravir dos veces al día, siendo segura y bien tolerada en participantes con infección por SARS CoV-2. (7)(11).

Taylor & Francis Group publicó en el 2022, un estudio de 2440 pacientes con COVID-19 y el resultado fue de 0,22 (Intervalo de Confianza (IC) 95 %, 0,10–0,48) en el grupo de molnupiravir (8). En un ensayo publicado el 2021 por el Dr. Singh se estableció que molnupiravir redujo significativamente el riesgo de hospitalización o muerte en adultos con COVID-19 leve o moderado, con una dosis de molnupiravir de 800 mg dos veces al día en comparación con el placebo con un valor de p de rango logarítmico = 0,013, en pacientes con COVID-19 de leve a moderado (9).

El New England Journal of Medicine publicó en febrero del 2022 un ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con molnupiravir iniciado dentro de los 5 días después de la aparición de signos o síntomas en adultos no hospitalizados y no vacunados con COVID -19 leve a moderado, confirmado por laboratorio y al menos un factor de riesgo para enfermedad grave de COVID-19, los participantes en el ensayo fueron asignados al azar para recibir 800 mg de molnupiravir o placebo dos veces al día durante 5 días, donde se concluyó que el tratamiento temprano con molnupiravir redujo el riesgo de hospitalización o muerte en adultos en riesgo, no vacunados para COVID-19, la superioridad de molnupiravir se demostró en el análisis intermedio; el riesgo de hospitalización por cualquier causa o muerte hasta el día 29 fue menor con molnupiravir (28 de 385 participantes [7,3 %]) que con

placebo (53 de 377 [14,1 %]) con una diferencia, $-6,8$ puntos porcentuales; un IC del 95%, $-11,3$ a $-2,4$; una $P = 0,001$. (10).

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews publicó en febrero del 2022 una revisión bibliográfica sistemática en bases de datos médicos digitales, donde se concluyó que el Molnupiravir es un agente útil en adultos no vacunados que tienen un mayor riesgo de gravedad, incluida la hospitalización cuando se usa dentro de los 5 días del inicio de los síntomas, un curso de 5 días es seguro sin efectos secundarios a corto plazo, con una diferencia de riesgo absoluto de $3,0\%$, un IC 95% , $5,9$ a $0,1\%$; una P de $0,02$ (12).

En plasma, el molnupiravir se elimina rápidamente escindida a EIDD-1931, y después de que se distribuye en diferentes tejidos, es transformado en el 5'-trifosfato EIDD-1931, el 5'-trifosfato es un sustrato para la RdRp codificada por virus y provoca un error catastrófico en la replicación después de la integración en la cadena de ARN emergente, y cuando la tasa de mutaciones en el virus va más allá de un umbral tolerable, el virus se extingue, el Molnupiravir se absorbe bien y la concentración plasmática de EIDD-1931 muestra una farmacocinética lineal dependiente de la dosis después de administración de $50-1600$ mg. La tasa de absorción es más lenta cuando se toma con alimentos, pero el grado de absorción es similar tanto para los estados en ayunas como para los alimentados (13)(14).

El Dr. Fischer publicó en el 2021, un estudio sobre la efectividad del molnupiravir aplicado a 202 pacientes, donde el $92,5\%$ de los participantes que recibieron 800 mg de molnupiravir lograron la eliminación del ARN viral en comparación con el $80,3\%$ de los que recibieron placebo al final del estudio. El virus infeccioso fue detectado en hisopos del $1,9\%$ del grupo de 800 mg de molnupiravir en comparación con el $16,7\%$ del grupo de placebo en día 3 de tratamiento, con una $p = 0,016$ (15).

Un estudio publicado en la revista médica Elsevier en el 2021 sobre la eficacia del uso del molnupiravir para el tratamiento en los pacientes con infección por SARS CoV-2, demostró que en modelos de cultivo celular, el tratamiento de molnupiravir inhibió eficazmente la replicación viral y la producción de virus infecciosos de los tres coronavirus estacionales, este experimento de tiempo de adición del fármaco indica la especificidad de molnupiravir en la inhibición de los componentes virales, también establecieron que, la combinación de molnupiravir con el inhibidor de la proteasa GC376 da como resultado una actividad antiviral mejorada (16).

El Molnupiravir recibió su primera aprobación el 4 de noviembre de 2021 en el Reino Unido para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en adultos con SARS-CoV-2 (17). El

Molnupiravir está registrado para su aprobación y tiene autorización de uso de emergencia para el tratamiento de COVID-19 en varios países, incluidos EE. UU., Japón y los países del Reino Unido (18)(19)(20).

Indicaciones

Las indicaciones para el uso del molnupiravir están en dependencia de la dosis recomendada, que es de 800 mg por vía oral cada 12 horas durante 5 días, se indica la toma del medicamento tan pronto como sea posible después de que se haya realizado un diagnóstico de COVID-19 y dentro de los 5 días de la aparición de los síntomas. Es importante que se finalice el curso de tratamiento completo de 5 días y haya un aislamiento continuo de acuerdo con las recomendaciones de salud pública para maximizar la eliminación del virus y minimizar la transmisión del SARS-CoV-2. No se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Se debe recomendar la utilización de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante todo el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de molnupiravir. No se recomienda amamantar durante el tratamiento ni durante los 4 días posteriores a la última dosis de molnupiravir. Una persona en período de lactancia puede considerar interrumpir la lactancia y puede considerar extraerse leche y desecharla durante el tratamiento y durante 4 días después de la última dosis de de molnupiravir (10).

Contraindicaciones

No se han identificado contraindicaciones en función de los datos disponibles limitados sobre el uso de emergencia del molnupiravir, sin embargo, no se recomienda el uso de molnupiravir durante el embarazo. Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, con el uso de molnupiravir. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe discontinuar molnupiravir de inmediato. El molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años porque puede afectar el crecimiento de los huesos y los cartílagos (10).

Conclusion

La información recolectada sobre el beneficio de la utilización del Molnupiravir en el tratamiento de los pacientes con enfermedad por COVID-19, establece que el molnupiravir es el primer fármaco antiviral oral que demuestra un beneficio significativo en la reducción de hospitalización o muerte en casos leves de COVID-19 con un IC de 95% en los artículos utilizados, lo que significa que podría ser un arma importante en la batalla contra el SARSCoV-2.

Referencias

1. Ferrer R. Pandemia por COVID-19 : el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva* [revista en Internet] 2020 [acceso 14 de abril de 2021]; 44(6): 323-324. 2020;(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151426/pdf/main.pdf>
2. Zarenezhad E, Marzi M. Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19. *Med Chem Res* [Internet]. 2022;31(2):232–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00044-021-02841-3>
3. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021;15(6):102329. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>
4. Singla S, Goyal S. Antiviral activity of molnupiravir against COVID-19: a schematic review of evidences. *Bull Natl Res Cent* [Internet]. 2022;46(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00753-9>
5. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann Med* [Internet]. 2022;54(1):516–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35118917/>
6. Fischer WA, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):1–11.

7. Sumardika IW, Purnamasidhi CAW, Darwinata AE, Purnama GV, Jerry J, Adiputra IKH, et al. Molnupiravir: a novel efficacious antiviral candidate to COVID-19. *Res Soc Dev.* 2021;10(15):e281101423014.
8. Imran M, Arora MK, Mohammed S, Asdaq B, Khan SA, Ali AM, et al. *Discovery , Development , and Patent Trends on Molnupiravir : Molecules.* 2021;26:5795.
9. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10(1):1–7.
10. Syed YY. Molnupiravir: First Approval. *Drugs [Internet].* 2022;82(4):455–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01684-5>
11. Sharma A. Farouk I. Kummur S. COVID-19: A review in the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *MDPI. [Internet]* 2021 [Citado enero 2022]. 539-47. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v13020202>
12. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *Journal of Biological Chemistry [Internet]* 2021 [Citado enero 2021]. 297. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100770>
13. Green A. Curtis H. Higgins R. Smith R. Mehrkar A. Inglesby P. Mahalingasivam V. Drysdale H. DeVito N. Croker R. Rentsch C. Bhaskaran K. Andrewa C. Bacon S. Davy S. Dillingham I. Evans D. Fisher L. Hickman C. Hopcroft L. Hulme W. Nab L. Massey J. Morley J. Morton C. Park R. Walker A. Ward T. Trends, regional variation and clinical characteristics of recipients of antivirals and neutralising monoclonal antibodies for non-hospitalised COVID-19: a descriptive cohort study of 23.4 million people in Open SAFELY. *MedRxiv. [Internet]* 2022 [Citado enero 2022] disponible en: <https://doi.org/10.1101/2022.03.07.22272026>
14. Lee C-C, Hsieh C-C, Ko W-C. antibiotics Molnupiravir-A Novel Oral Anti-SARS-CoV-2 Agent. *[Internet]* 2021 [Citado enero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111294>

15. Khoo SH, Fitzgerald R, Fletcher T, Ewings S, Jaki T, Lyon R, et al. Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. *J Antimicrob Chemother.* [Internet] 2021 [Citado enero 2021];76(12):3286-95. Disponible en: doi:10.1093/jac/dkab318
16. Holman W, Holman W, McIntosh S, Painter W, Painter G, Bush J, et al. Accelerated first-in-human clinical trial of EIDD-2801/MK-4482 (molnupiravir), a ribonucleoside analog with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. *Trials.* [Internet] 2021 [Citado enero 2021];22(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05538-5>
17. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *The new england journal of medicine.* [Internet] 2022 [Citado febrero 2022]. 386(6). Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMoa2116044
18. Calvin J. Egor P. Raymond F. Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *JBC.* [Internet] 2021 [Citado febrero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100770>
19. Awadhesh K. Akriti S. Ritu S. Anoop M. An updated practical guideline on use of molnupiravir and comparison with agents having emergency use authorization for treatment of COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* [Internet] 2022 [Citado febrero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102396>
20. Reza S. Pourhanifeh M. Hamblin M. Shahrzad M. Mirzaei H. RdRp inhibitors and COVID-19: Is molnupiravir a good option?. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 146. [Internet] 2022 [Citado febrero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112517>

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).