



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“USO DE MOLNUIPIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE
COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA
ABRIL 2022”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico General

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Zurita Betancourt, Vanessa Katherine

Tutor: Dr. Esp. Romo López, Ángel Geovanny

Ambato – Ecuador

Junio 2023

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Artículo Científico sobre el tema:

“USO DE MOLNUPIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA ABRIL 2022” desarrollado por Zurita Betancourt Vanessa Katherine, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, junio 2023

EL TUTOR

ROMO LOPEZ ANGEL GEOVANNY

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión “**USO DE MOLNUIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA ABRIL 2022**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, junio 2023

LA AUTORA

Zurita Betancourt Vanessa Katherine

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dr. Esp. Ángel Geovanny Romo López con CC: 1802624534 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“USO DE MOLNUIPIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA ABRIL 2022”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, junio 2023

.....

Romo López Ángel Geovanny

CC: 1802624534

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Zurita Betancourt Vanessa Katherine con CC: 1804621694 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **“USO DE MOLNUPIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA ABRIL 2022”**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, junio 2023

.....
Zurita Betancourt Vanessa Katherine
C.C1804621694

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“USO DE MOLNUIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA ABRIL 2022”**, de Zurita Betancourt Vanessa Katherine, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, junio 2023

Para su constancia firman

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2 do Vocal



Casa Editora del Polo (CASEDELPO), hace constar que:

El artículo científico:

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

De autoría:

Vanessa Katherine Zurita B, Geovani Ángel Romo

Habiéndose procedido a su revisión y analizados los criterios de evaluación realizados por lectores pares expertos (externos) vinculados al área de experticia del artículo presentado, ajustándose el mismo a las normas que comprenden el proceso editorial, se da por aceptado la publicación en el **Vol. 8, No 3, Marzo 2023**, de la revista Polo del Conocimiento, con ISSN 2550-682X, indexada y registrada en las siguientes bases de datos y repositorios: **Latindex Catálogo v2.0, MIAR, Google Académico, ROAD, Dialnet, ERIHPLUS.**

Y para que así conste, firmo la presente en la ciudad de Manta, a los 12 días del mes de Febrero del año 2023.


Dr. Víctor R. Jama Zambrano
DIRECTOR

Dirección: Ciudadela El Palmar II Etapa Mz. E. No 6

Teléfono: 0991871420

Email: polodelconocimientorevista@gmail.com

www.polodelconocimiento.com

Manta – Manabí- Ecuador



Casa Editora del Polo (CASEDELPO), hace constar que:

El artículo científico:

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

De autoría:

Vanessa Katherine Zurita B, Geovani Ángel Romo

Ha sido publicado en el **Vol. 8, No 3, Marzo 2023**, de la revista Polo del Conocimiento con ISSN 2550-682X, indexada y registrada en las siguientes bases de datos y repositorios: **Latindex Catálogo v2.0, MIAR, Google Académico, ROAD, Dialnet, ERIHPLUS.**

Disponible en:

URL: <https://www.polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/5405>

Y para que así conste, firmo la presente en la ciudad de Manta, a los 21 días del mes de Marzo del año 2023.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'V. Jama Zambrano', written over a faint circular stamp.

**Dr. Víctor R. Jama Zambrano
DIRECTOR**

Dirección: Ciudadela El Palmar II Etapa Mz. E. No 6

Teléfono: 0991871420

Email: polodelconocimientorevista@gmail.com

www.polodelconocimiento.com

Manta – Manabí- Ecuador

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada:

Primeramente, a Dios, por tenerme aún con vida hasta este momento y darme las herramientas necesarias para poder culminar con mi formación académica y poder seguir adelante.

A mi esposo, a quien amo tanto y agradezco por tenerme tanta paciencia, por ser mi apoyo y por confiar en mí todos los días por estar a mi lado en todo momento y darme su amor, haciendo que me motive a seguir cumpliendo todo lo que me proponga y soñando juntos.

A mis hijas quienes han sido mi inspiración para realizar este proyecto ya que a pesar de que ha hecho que mi tiempo se acorte, por estar juntos a ustedes, día a día viéndolas crecer hoy podrán enorgullecerse sabiendo que mamá es una profesional.

A mi familia, quienes siempre han creído en mí y me han apoyado en todos los momentos difíciles ocurridos en aras de mi superación profesional

Zurita Betancourt Vanessa Katherine

AGRADECIMIENTO

En esta parte de mi vida tengo tanto por agradecer a Dios por haberme dado la oportunidad de tener a mi lado a las personas más importantes de mi vida: a mi familia a mis padres, a mi Esposo que es mi mayor motor mi mayor fuente de inspiración y mi gran equipo en este camino de la vida.

A mis hijas Vianka y Milena quienes fueron mi mayor fuerza, y quienes son lo más valioso en mi vida quienes sufrieron mi ausencia en su etapa de crecimiento en aras de obtener mi título profesional y de cosechar los frutos de todo nuestro esfuerzo.

A la Universidad Técnica de Ambato, por darme la oportunidad de ser parte del alumnado y adquirir conocimientos que me servirán a lo largo de mi carrera profesional.

Zurita Betancourt Vanessa Katherine

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

USO DE MOLNUPIRAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID 19 EN ADULTOS DESDE ENERO 2020 HASTA ABRIL 2022”

Autor: Zurita Betancourt Vanessa Katherine

Tutor: Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny

Fecha: Junio 2023

RESÚMEN

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.

Materiales y Métodos: 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, TRATAMIENTO MOLNUPIRAVIR COVID 19, OPCIONES TERAPÉUTICAS COVID 19.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL CAREER

Author: Zurita Betancourt Vanessa Katherine

Tutor: Dr. Esp. Romo López Ángel Geovanny

Date: June 2023

ABSTRACT

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: For the preparation of 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 under 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 items used, which means it could be an important weapon in the battle against SARSCoV-2

Keywords: MOLNUPIRAVIR, SARS-COV-2, COVID 19, MOLNUPIRAVIR COVID 19 TREATMENT, COVID 19 THERAPEUTIC OPTIONS.

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 nascente, 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)

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica de información de literatura científica publicada entre enero 2020 a abril 2022 sobre la eficacia del tratamiento con molnupiravir en 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.

RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES

Recursos

Humanos: Investigador y tutor a cargo.

Institucionales:

- Bases de datos bibliográficos y citas de artículos de revistas científicas como Scopus, Springer, disponibles en la biblioteca virtual de la Universidad Técnica de Ambato.

- Publicaciones en revistas científicas recopilando información de las bases de datos de Medline, Intra Med, PubMed, The Cochranre, SciELO, OMS, OPS New England Journal of Medicina, Elsevier, Infomed y otras revistas con buena evidencia científica.

Materiales:

- Literatura disponible actual en revistas científicas, artículos, libros, etc.
- Artículos Científicos disponibles en Medline, Intra Med, PubMed, The Cochranre.
- Computador con conexión a internet

Económicos: autofinanciado por el autor.

METODOLOGÍA

La información es obtenida de publicaciones en revistas científicas médicas como: The Cochranre, 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.

DESARROLLO Y RESULTADOS

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 2este 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 ; producirá una unión errónea de productos de sRNA positivos provocando una mutagénesi 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 chickungunya, 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)

Farmacocinética

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 hora 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 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).

CONCLUSIÓN

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.

CAPITULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Este trabajo realizado previo a la obtención del título de Médico, es una revisión bibliográfica basada en información médica actualizada publicada en revistas médicas, facultades de medicina, sitios oficiales del Ministerio de Salud del Ecuador y de la Organización Mundial de la Salud en un período de tiempo desde Enero del 2019 hasta Abril del 2022, sobre el uso del molnupiravir en el tratamiento de COVID 19 en adultos

desde enero del 2019 hasta abril del 2022, dentro de la información recolectada se revisaron 40 artículos publicados en bases de datos médicas y 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, de los cuales se seleccionaron 20 artículos utilizados con evidencia científica para la fundamentación de este trabajo.

RECOMENDACIONES

- La principal recomendación es la continua búsqueda e investigación de la eficacia del molnupiravir como tratamiento en pacientes con COVID 19, durante la evolución continua de esta enfermedad.
- Es importante el estudio de la variación de eficacia del molnupiravir como tratamiento en pacientes con COVID 19, que ya fueron vacunados contra el virus y en los pacientes que no fueron vacunados contra el virus.
- Los medios y las técnicas de bioseguridad son una recomendación constante para la prevención de la enfermedad por COVID 19, y para frenar los contagios de la misma.

MATERIALES DE REFERENCIA

Referencias Bibliográficas del Marco Teórico

1. Zarenezhad E, Mahrokh M. MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH Review on molnupiravir as a promising oral drug for the treatment of COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00044-021-02841-3>
2. McIntosh JA, Benkovics T, Silverman SM, Huffman MA, Kong J, Maligres PE, et al. Engineered Ribosyl-1-Kinase Enables Concise Synthesis of Molnupiravir, an Antiviral for COVID-19. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00608>
3. PETERSON S, LOFTUS B, RICHARDSON D, DODSON R, KHALAK HG, et al. Enhanced Reader.pdf. Vol. 388, Nature. 2018. p. 539-47.
4. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Götte M. Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. Vol. 297, Journal of Biological Chemistry. 2021.
5. Molnupiravir - A Step toward Orally Bioavailable Therapies for Covid-19 _ Enhanced Reader.pdf.
6. Lee C-C, Hsieh C-C, Ko W-C. antibiotics Molnupiravir-A Novel Oral Anti- SARS-CoV-2 Agent. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111294>
7. 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. 2021;76(12):3286-95.
8. 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. 2021;22(1):1-7.
9. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literaturef. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev [Internet]. 2021;15(6):102329. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329>
10. 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,
11. Butherford JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2021 Dec 16;NEJMoa2116044. doi: 10.1056/NEJMoa2116044. Epub ahead of print. PMID: 34914868; PMCID: PMC8693688

Referencias Bibliográficas del Artículo Científico

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 literaturef. 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. Kummer 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](https://doi.org/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 Nonhospitalize Patients. *The new england journal of medicine*. [Internet] 2022 [Citado febrer 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>