



Universidad de Valladolid



GRADO EN ENFERMERÍA

Trabajo Fin de Grado

IMPACTO DE MOLNUPIRAVIR EN PACIENTES CON INFECCIÓN ACTIVA DE SARS-CoV-2.

Iara San Martín Sánchez

Tutelado por: Dr. Diego Fernández Lázaro

Co Tutelado por: Nerea Sánchez Serrano

Soria, 26 de mayo de 2022

“El camino del progreso no es ni rápido ni fácil.” **(Marie Curie)**

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| Introducción | 1 |
| 1.1 Origen y evolución | 1 |
| 1.2 Epidemiología | 1 |
| 1.3 Transmisión | 2 |
| 1.4 Sintomatología | 2 |
| 1.5 Diagnóstico | 3 |
| 1.6 Tratamiento | 4 |
| 1.6.1. Inmunomoduladores | 5 |
| 1.6.2. Antiinflamatorios | 5 |
| 1.6.3. Profilaxis antitrombótica | 6 |
| 1.6.4. Fármacos con capacidad contra SARS-CoV-2 | 6 |
| 1.6.6. Antivirales | 7 |
| 1.7 Molnupiravir | 7 |
| Justificación | 8 |
| Objetivos | 8 |
| 3.1 Objetivo general | 8 |
| 3.2 Objetivos específicos | 8 |
| Material y métodos | 9 |
| 4.1 Estrategia de búsqueda | 9 |
| 4.2 Selección de artículos: Criterios de inclusión | 10 |
| 4.3 Evaluación de la calidad metodológica | 10 |
| Resultados | 12 |
| 5.1. Selección de estudios | 12 |
| 5.2 Descripción de los artículos seleccionados | 13 |
| 5.3 Resultados clínicos | 15 |
| Discusión | 23 |
| 6.1. Estado clínico | 23 |
| 6.2 Mortalidad y hospitalización | 24 |
| 6.3 Eficacia antiviral | 24 |
| 6.4 Efectos adversos y toxicidad | 25 |
| 6.5 Limitaciones de los estudios | 26 |
| 6.6 Papel de enfermería | 26 |
| Conclusiones | 27 |

ÍNDICE DE TABLAS

Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1 Síntomas del COVID-19, según la OMS..... | 3 |
| Tabla 2 Listado de fármacos usados en la lucha contra el COVID-19..... | 4 |
| Tabla 3 Evaluación de la calidad metodológica..... | 11 |
| Tabla 4 Características de los participantes e intervenciones del estudio..... | 13 |
| Tabla 5 Resumen de los estudios sobre la eficacia de la terapia con Molnupiravir..... | 15 |
| Tabla 6. Principales efectos adversos valorados y diferencia entre ambos grupos..... | 24 |

ÍNDICE DE FIGURAS

Figuras

Figura 1 Estructura química del Molnupiravir. Ridgeback Biotherapeutics 2021.....7

Figura 2 Selección de los estudios.....12

LISTADO DE ABREVIATURAS (ORDENADO ALFABÉTICAMENTE)

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ARN: Ácido Ribonucleico

ACV: Accidente cerebro vascular

COVID-19: Coronavirus de 2019

DeCS: Descriptores de las ciencias de la salud

DM: Diabetes Mellitus

EA: Evento adverso

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

GC: Grupo control

GI: Grupo Intervención

HTA: Hipertensión Arterial

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL-1: Interleucina-1

IL-1 α : Interleucina-1 α

IL-1 β : Interleucina-1

IRA: Insuficiencia Respiratoria Aguda

IRC: Insuficiencia Renal Crónica

MERS: Síndrome Respiratorio del Medio Oriente

NHC: β - D -N4-hidroxicitidina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PICO: Paciente-Intervención-Comparación-Resultados

PRISMA: Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Meta-Análisis

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

TFG: Trabajo final de grado

TVP: Trombosis Venosa Profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

1. Introducción

El 1 de diciembre de 2019 la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (China), informó de 27 casos de neumonía de origen desconocido, de los cuales 7 eran graves. Los síntomas fueron descritos el 8 de diciembre y el brote se localizó en un mercado en la ciudad de Wuhan, sin identificar la fuente de transmisión. El 7 de enero las autoridades chinas declararon agente causante del brote, un nuevo tipo de virus, al que llamaron SARS-CoV-2. El 12 de enero la secuencia genética fue compartida por los responsables sanitarios. Ante el aumento descontrolado de casos el Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional, declaró la situación como Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. La Organización Mundial de la Salud (OMS), el 12 de febrero nombra a dicha enfermedad como coronavirus 2019 (COVID-19) pero no es hasta marzo de 2020 cuando se declara pandemia, teniendo un efecto catastrófico en la demografía mundial (1).

1.1 Origen y evolución

Los coronavirus son una familia de virus que causan infección en los seres humanos y en una variedad de animales mamíferos y aves. Por razones desconocidas, estos virus pueden cruzar las barreras de especie, se trata de una enfermedad zoonótica y es esta la principal hipótesis de contagio que se baraja actualmente con el SARS-CoV-2 (2).

La OMS ha identificado cinco variantes más importantes del SARS-CoV-2 desde el comienzo de la pandemia (2):

- Alpha (B.1.1.7): 1ª variante descrita en el Reino Unido a finales de diciembre de 2020.
- Beta (B.1.351): Reportada por primera vez en Sudáfrica en diciembre de 2020.
- Delta (B.1.617.2): Registrada por primera vez en India en diciembre de 2020.
- Gamma (P.1) : Reportada por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021.
- Omicron (B.1.1.529): Descrita por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021.

1.2 Epidemiología

Desde que el virus responsable del COVID-19 se declaró pandemia mundial y hasta mayo del 2022, la OMS ha descrito 223 países afectados, más de 281 millones de casos y más de 5,4 millones de fallecimientos. EEUU es el país con una mayor cantidad de casos informados, seguido de Brasil e India (2).

La estimación actual de letalidad global por COVID-19 ronda el 2,2%, sin embargo, este dato no es igual en todos los grupos de población y varía significativamente entre países. Todas las personas infectadas tienen riesgo de desarrollar la enfermedad grave causada por el COVID-19, sin embargo existen factores de riesgo que aumentan dicha comorbilidad, entre los cuales se encuentran; edades superiores a 60 años, grado de dependencia moderado o severo (Barthel <60), tabaquismo, patologías previas como; obesidad, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y otras enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, enfermedades hepáticas, virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y cáncer. La gravedad de la enfermedad también varía en los

diferentes grupos étnicos, se describe una mayor afectación en minorías raciales en comparación con pacientes blancos, según un estudio de las hospitalizaciones por COVID-19 (2, 3).

En cuanto a las diferencias por sexo, los hombres presentan una mayor incidencia de ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI) que las mujeres (a partir de los 10 años). En cuanto a la letalidad de la enfermedad a partir de los 60 años, se observa el mismo patrón de sexo, los hombres tienen más riesgo de muerte que las mujeres (4).

En España desde el inicio de la pandemia se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 533.379 hospitalizaciones, 50.070 ingresos en UCI y 105.151 defunciones por COVID-19 (4).

1.3 Transmisión

En las últimas dos décadas, los coronavirus han causado tres grandes brotes a escala mundial: SARS (Síndrome Respiratorio Agudo Severo), MERS (Síndrome Respiratorio del Medio Oriente) y ahora el SARS-CoV-2 (COVID-19). La principal vía de transmisión del virus responsable del COVID-19, se realiza a través de las vías respiratorias, mediante microgotas que son expulsadas al hablar, toser o respirar. Otros modos de contagio son de forma indirecta, a través de objetos que hayan estado en contacto por personas infectadas, mediante aerosoles o transmisión fecal-oral. La propagación se realiza más fácilmente en espacios cerrados, con falta de ventilación y en lugares con aglomeraciones de personas. El virus SARS-CoV-2 tiene una tasa de reproducción más alta que otros virus de su misma familia, como el SARS-1 o el MERS, además, se ha comprobado la capacidad del virus del COVID-19 para propagarse en la fase asintomática, por lo que su transmisión resulta mucho más difícil de controlar (5).

1.4 Sintomatología

Los síntomas más comunes en la enfermedad COVID-19 son: Fiebre, dolor de cabeza, tos, dificultad respiratoria y dolor muscular. Otros signos descritos son: diarrea, vómitos y náuseas (en el 40% de los pacientes), afecciones cutáneas, rinitis, hipercoagulabilidad, alteraciones neurológicas, anosmia y ageusia (6,7) (Tabla 1). Si nos enfocamos en los síntomas analíticos, observamos un aumento de la proteína C reactiva (90% de los pacientes), aumento del lactato deshidrogenasa (60,1%) y aumento del dímero-D (58,4%) (3). El signo más comúnmente observable en una radiografía de tórax alterada es la neumonía secundaria por COVID-19, esto ocurre incluso en casos de pacientes asintomáticos. El examen de la placa demuestra opacidades bilaterales difusas, subpleurales, con broncogramas aéreos y márgenes mal delimitados, que se desarrollan o coexisten durante 1 a 3 semanas y desaparecen gradualmente en caso de mejoría clínica (8). Una de las complicaciones más frecuentes y mortales del COVID-19, es la liberación masiva de citocinas proinflamatorias, especialmente la interleucina 6 (IL-6), la cual sí presenta una tasa sérica elevada se correlaciona con insuficiencia respiratoria y resultados clínicos adversos (9).

La enfermedad tiene un mayor índice de mortalidad en hombres adultos de edad avanzada y sobre todo en aquellos que tenían antecedentes crónicos de otras enfermedades (10). En los niños, la enfermedad suele ser más leve o asintomática y en las mujeres embarazadas se presenta con menor virulencia, aunque los neonatos se ven mayormente afectados (11).

Cuando se produce la muerte, suele ser por: fallo multiorgánico, insuficiencia respiratoria o shock séptico (6).

Tabla 1. Síntomas del COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| Síntomas más habituales | Síntomas menos frecuentes | Síntomas del cuadro grave |
|---|---|--|
| <p>Tos</p> <p>Fiebre</p> <p>Cansancio</p> | <p>Pérdida del gusto y/o el olfato</p> <p>Congestión nasal</p> <p>Dolor de garganta</p> <p>Diarrea</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Dolor muscular y/o articular</p> <p>Erupciones cutáneas</p> <p>Conjuntivitis</p> <p>Náuseas y vómitos</p> <p>Escalofríos o vértigo</p> | <p>Disnea</p> <p>Pérdida del apetito</p> <p>Confusión</p> <p>Temperaturas >38°C</p> <p>Dolor u opresión en el pecho</p> |

1.5 Diagnóstico

La prueba más sensible y específica a la hora del diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa a tiempo real (RT-PCR). Consiste en la detección del ácido ribonucleico (ARN) viral (en este caso del SARS-CoV-2) para el diagnóstico microbiológico del COVID-19. Para la realización de la prueba se necesita una muestra de exudado nasofaríngeo. Esta prueba es posible gracias a la publicación del genoma completo de dicho virus. El procedimiento en laboratorio consta de dos partes, primero se extraen los ácidos nucleicos del ARN y después se hace una reacción de amplificación. Lo ideal sería que el proceso sea automatizado para aumentar la rapidez diagnóstica y disminuir errores humanos. La interpretación de la prueba debe hacerse con prudencia, existen circunstancias que favorecen la determinación de falsos negativos como puede ser una mala toma de la muestra o un retraso en el transporte, además si la sospecha clínica es evidente aunque el resultado sea negativo se recomienda repetir la PCR (12).

Otro método diagnóstico de la enfermedad son las pruebas de anticuerpos, Inmunoglobulina G (IgG) e Inmunoglobulina M (IgM), que detectan su presencia en respuesta al virus mediante la toma de una muestra sanguínea. Existen dos métodos para la detección; Por inmunocromatografía lateral (lo que se conoce como “kits rápidos”), poco fiables para el diagnóstico, y por técnica ELISA o inmunoquimioluminiscencia la cual permite conocer clase y subclase de inmunoglobulinas y analizar la respuesta inmunitaria frente al SARS-Cov-2 (12).

La última prueba de detección que actualmente está en auge por su rápido diagnóstico y su bajo coste es el test de detección de capturas en exudado nasofaríngeo u otras muestras de

vías respiratorias. Este detecta la presencia de proteínas virales (antígenos), expresados por el SARS-CoV-2. Es menos fiable que la PCR y solo detecta la infección en su periodo de replicación (12).

1.6 Tratamiento

Todavía no hay un tratamiento curativo para el COVID-19. La terapia se basa en tratamiento sintomático. Cuando la sintomatología es leve, se trata con antipiréticos y analgésicos, principalmente paracetamol por su mayor seguridad cardiovascular, renal y hemorrágica en comparación con los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Cuando la tos persistente produce insomnio o malestar se trata con antitusígenos como el dextrometorfano. Si empeora la clínica del paciente y aparecen síntomas de cierta gravedad el tratamiento farmacológico comienza a ser más selectivo, algunos de los fármacos utilizados quedan clasificados y reflejados en la Tabla 2 (13).

Tabla 2. Listado de fármacos usados en la lucha contra el COVID-19. Tabla de elaboración propia.

| | |
|--------------------------|--|
| ANTIVIRALES | Molnupiravir Paxlovid Umifenovir Remdesivir Lopinavir/ritonavir Favipiravir |
| INMUNOMODULADORES | Tocilizumab Ruxolitinib Anakinra Siltuximab Sarilumab |
| ANTIINFLAMATORIOS | Corticoesteroides Metilprednisolona Dexametasona Hidrocortisona |

| | |
|--|---|
| PROFILAXIS ANTITROMBÓTICA | Heparina de bajo peso molecular |
| FÁRMACOS CON EFECTO CONTRA SARS-CoV-2 | Antipalúdicos Cloroquina e hidroxicloroquina Citocinas Interferón-β 1b |
| ANTIBIÓTICOS | Azitromicina Amoxicilina Amoxicilina/ácido clavulánico |
| OTROS | Plasma convaleciente Hiperinmunoglobulina Vitamina C y D Colchicina Antipiréticos |

1.6.1. Inmunomoduladores

Una de las principales causas de muerte en los pacientes con COVID-19 es la inflamación producida por la tormenta de citocinas proinflamatorias como la IL-6. Para intentar combatirlo, se está empleando medicamentos biológicos como el Tocilizumab o Sarilumab, los cuales son anticuerpos monoclonales antagonistas del receptor IL-6 y han obtenido resultados óptimos. Se utilizan comúnmente como tratamiento para la artritis reumatoide. El Ministerio de Sanidad Español indica que las fases de la enfermedad en las que está recomendado el uso de inmunomoduladores, son aquellas en las que sea más probable frenar la liberación de citocinas inflamatorias (14). Anakinra es otro fármaco del grupo de los Inmunomoduladores, que se está empleando y ha mostrado buenos resultados en pacientes con Síndrome de Distrés respiratorio agudo (SDRA) grave e hiperinflamación pulmonar, este es un antagonista del receptor de Interleucina-1 (IL-1) recombinante y bloquea la actividad de las citocinas Interleucina-1α (IL-1α) e Interleucina-1β (IL-1β). Es utilizado comúnmente en trastornos autoinflamatorios (15).

1.6.2. Antiinflamatorios

Los corticosteroides están siendo utilizados en casos de infección grave por COVID-19 con la finalidad de disminuir los procesos inflamatorios. Los más utilizados para el tratamiento son la Dexametasona y la Metilprednisolona en dosis elevadas, que se va reduciendo gradualmente. Estos medicamentos se están utilizando en fases más avanzadas de la enfermedad, ya que su efecto inmunosupresor hace que aumente el tiempo de la eliminación

del virus. Los corticoides han demostrado ser eficaces contra la inflamación que provoca la tormenta de citocinas y reducen la mortalidad de los pacientes que presentan SDRA o precisan ventilación. Se desaconseja su uso en fases tempranas o leves de la infección (16, 17).

1.6.3. Profilaxis antitrombótica

Uno de los efectos en pacientes infectados con COVID-19, es la alteración de la coagulación, en la actualidad no existe un esquema específico para la profilaxis antitrombótica en este tipo de pacientes, por lo tanto, se utilizan las guías clínicas desarrolladas para la profilaxis convencional de la enfermedad tromboembólica venosa. Se usa como profilaxis, Heparina de bajo peso molecular, que evita la aparición de posibles trombos y reduce el riesgo de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda (TVP) provocada por el deterioro del endotelio de los vasos sanguíneos, ya sea por la respuesta inmune o por efecto del virus durante el SDRA (18).

1.6.4. Fármacos con capacidad contra SARS-CoV-2

El grupo de fármacos con capacidad contra el SARS-CoV-2, son los medicamentos de origen no antiviral pero que ejercen efecto contra el virus. Uno de ellos es el interferón- β 1b, una citocina empleada para tratar la esclerosis múltiple, que ha demostrado efectividad administrada de forma combinada con otros tratamientos (lopinavir/ritonavir) frente a diferentes virus de la familia coronavirus. Los ensayos realizados, no parecen arrojar resultados favorecedores frente al tratamiento del COVID-19 en fases avanzadas de la enfermedad, ya que tiene un efecto proinflamatorio, sin embargo, se centran en adoptar su uso ambulatorio, administrándolo mediante nebulizaciones y en la fase inicial de la enfermedad (19).

Otro fármaco clasificado dentro de este grupo es la cloroquina, tratamiento antipalúdico, empleado para tratar la malaria, artritis reumatoide y lupus eritematoso. La hidroxicloroquina, derivado de la cloroquina, produce menos efectos secundarios y presenta una mayor efectividad. Ambos tienen actividad antiviral pero su mecanismo de acción es incierto. La hidroxicloroquina fue uno de los primeros fármacos en emplearse contra el COVID-19 y algunos países la continúan empleando en pacientes hospitalizados, pero los estudios realizados demuestran una efectividad incierta frente al virus (20).

1.6.5. Otros tratamientos

Transfusión de plasma convaleciente: Terapia que consiste en la transfusión de plasma sanguíneo, extraído de un paciente recuperado y transfundido a otro que cursa la enfermedad. Esta estrategia terapéutica se utilizó con éxito durante los brotes de SARS-CoV y MERS-CoV. Actualmente, series de casos han indicado que la infusión de dosis altas de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 grave, mejora el estado clínico y disminuye la carga viral de los pacientes (21).

Antibióticos: El uso sólo está recomendado en aquellos casos que exista coinfección bacteriana, se deben seguir las recomendaciones para adultos y el patrón de resistencia habitual del fármaco. Comúnmente se emplea amoxicilina o amoxicilina/clavulánico en el ámbito ambulatorio (13). Para el tratamiento hospitalario la azitromicina, ha sido un fármaco de los más utilizados en combinación con terapias antivirales. Por otro lado, este antibiótico cuenta con actividad antiinflamatoria (22).

1.6.6. Antivirales

No existe ningún fármaco antiviral específico frente al COVID-19, por lo que ha surgido la necesidad de reutilizar medicamentos antivirales con la esperanza de demostrar su eficacia. Algunos ensayos clínicos han arrojado resultados alentadores (23). Ejemplos de dichos antivirales són; el Remdesivir, análogo nucleósido que actúa inhibiendo el ARN de la polimerasa viral, desarrollado para combatir el virus del Ébola, cuyos resultados en estudios de fase III han sido prometedores y es considerado como opción de terapia en diferentes países (24, 25). El Lopinavir, inhibidor del aspartato proteasa viral, aprobado para el tratamiento del virus de VIH y cuyos resultados combinados con otros fármacos han evidenciado eficacia clínica (26). O el Molnupiravir, inhibidor de la enzima ARN-dependiente ARN Polimerasa (RdRp) (27).

1.7 Molnupiravir

El 4 de noviembre de 2021, Reino Unido anunció aprobar el Molnupiravir contra el COVID-19, convirtiéndose en el primer país del mundo en autorizar su uso. La aprobación se produjo un mes después de que la empresa farmacéutica anunciara la salida al mercado de Lagrevio, marca comercial del Molnupiravir. Presentaban el fármaco como alternativa para reducir a la mitad el riesgo de hospitalización en pacientes con síntomas leves o moderados de COVID-19. Esto suponía un cambio importante en las terapias antivirales, ya que las anteriores eran costosas y se debían administrar de manera hospitalaria, mientras que esta se indica para pacientes ambulatorios y la forma de administración oral facilita su utilización general (27).

Los fármacos antivirales tales como el Molnupiravir (o EIDD-2801) a menudo se dirigen a las polimerasas virales, actúa como análogo nucleósido, uniéndose a la cadena de ARN y terminandola. En ocasiones, la terminación de cadena no es efectiva contra el SARS-CoV-2, porque los coronavirus tienen una actividad de corrección exonucleolítica que puede eliminar los nucleótidos mal incorporados. El Molnupiravir es un profármaco análogo, cuyo metabolito activo es β -D-N-4-hidroxicitidina (NHC o EIDD-1931), que interfiere en la replicación de diferentes virus. Los ensayos bioquímicos muestran que se utiliza la forma activa de molnupiravir, NHC, como sustrato en lugar de trifosfato de citidina o trifosfato de uridina. Cuando el RdRp utiliza el ARN resultante como plantilla, NHC da lugar a productos de ARN mutados. El análisis estructural de los complejos RdRp-ARN que contienen productos de mutagénesis, muestra que el NHC puede formar pares de bases estables, esto demuestra cómo la polimerasa escapa a la revisión y sintetiza el ARN mutado. Debido al mecanismo de mutagénesis se puede explicar la actividad antiviral de amplio espectro de Molnupiravir (28).

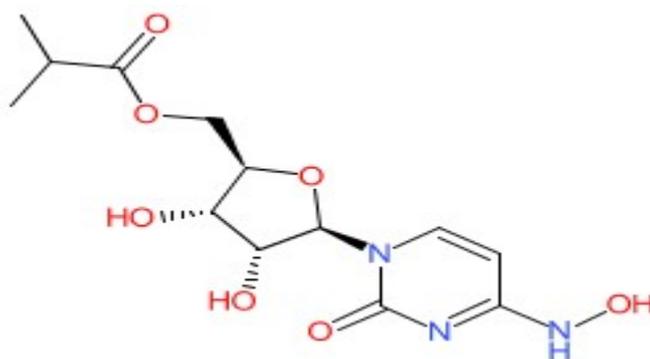


Figura 1. Estructura química del Molnupiravir. Ridgeback Biotherapeutics 2021.

2. Justificación

El 1 de diciembre de 2019 se marca como fecha del inicio de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2, desde su comienzo la sociedad se ha visto duramente impactada a nivel social, económico y sanitario. La falta de recursos tanto humanos como materiales, el desconocimiento de tratamientos eficaces contra el COVID 19, la destrucción económica y las bajas humanas han supuesto un reto a todos los niveles. La situación actual es algo más alentadora, sin embargo, la pandemia avanza, la aparición de nuevas variantes está a la orden del día y aún no existe un fármaco que presente alta eficacia contra el virus. Por todo lo anterior queda reflejada la necesidad de estudiar nuevas terapias farmacológicas, que sirvan como herramienta para el tratamiento de dicha enfermedad. La motivación que me llevó a realizar el presente Trabajo de Fin de Grado (TFG), es la importancia de actualizar los conocimientos sobre el tema para favorecer que el personal de enfermería junto con el equipo multidisciplinar, sea capaz de poder ofrecer respuesta a las necesidades de la población y actuar acordes a la nueva evidencia en el ámbito asistencial.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

1. Revisar críticamente la bibliografía existente sobre la eficacia del Molnupiravir en pacientes con infección activa por SARS-CoV-2.

3.2 Objetivos específicos

Para poder lograr la resolución del objetivo general, se describen los siguientes objetivos específicos:

1. Conocer las características, forma de administración y dosis del fármaco Molnupiravir en pacientes COVID-19 positivos.

2. Evaluar los efectos potenciales del tratamiento con Molnupiravir en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 activa.

3. Valorar la seguridad en la terapia con Molnupiravir en base a efectos adversos y toxicidad.

4. Analizar los resultados de los diferentes estudios en base a mejora clínica, mortalidad, hospitalización, progresión de la infección, resolución, respuesta inmunitaria y carga viral.

4. Material y métodos

Este estudio es una revisión sistemática realizada entre abril y mayo del 2022, sobre la evaluación del tratamiento con Molnupiravir en pacientes con infección por SARS-CoV-2 activa. Nuestra pregunta de investigación se definió utilizando el modelo PICO de acuerdo con los métodos estándar propuestos por las Directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Meta-Análisis (PRISMA) (29). La descripción del modelo PICO consta de: P(población): “adultos con infección activa por SARS-CoV-2 (ambulatorios y hospitalizados)”, I(intervención): “tratamiento con Molnupiravir”, C (comparación): “mismas condiciones con placebo, terapia simulada o sin intervención”, O (outcomes): “efecto sobre la

mortalidad, impacto sobre la hospitalización, reducción y eliminación de la carga viral, efectos adversos, toxicidad del fármaco, tasa de mejoría clínica, necesidad de oxigenoterapia, progresión clínica, tiempo de recuperación, tasa de recuperación sostenida, respuesta inmunitaria.”

4.1 Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una búsqueda estructurada utilizando las bases de datos MEDLINE (PubMed), Dialnet, Cochrane Library y SCOPUS para los artículos publicados desde el inicio de la base de datos hasta el 5 de mayo de 2022. Se restringió la búsqueda a artículos en inglés y español (**ANEXO I**).

Los términos utilizados en la búsqueda primaria estaban relacionados con el uso de la terapia de Molnupiravir en pacientes con infección por SARS-CoV-2 activa y los diferentes biomarcadores de resultado, así como una combinación de éstos con el índice Medical Subject Headings (MeSH) y operadores booleanos: (“COVID-19”, OR “SARS-CoV-2”, OR “SARS-CoV-2 Infection”) AND (“Molnupiravir”, OR “EIDD-2801/MK-4482”, OR “LAGREVIO”) AND (“patients hospitalized”, OR “mortality” OR “load reduction” OR “immune response” OR “progression response”) AND (“clinical trial”, OR “Interventional Studies”).

Se examinaron de forma independiente los títulos y los resúmenes, y se buscaron los textos completos de los artículos pertinentes. Los criterios de inclusión se evaluaron de forma independiente y los desacuerdos fueron resueltos con los tutores del TFG. Los registros adicionales se obtuvieron de las listas de referencias de los artículos pertinentes y de NEJEM Evidence, ClinicalTrials.gov, MedRxiv y Oxford Academic: Journals.

La estrategia de búsqueda queda reflejada en el Anexo I.

4.2 Selección de artículos: Criterios de inclusión

La selección de los estudios se basó en los siguientes criterios: 1) Adultos con infección por SARS-CoV-2 activa excluyendo estudios en animales y/o in vitro); 2) Estudios que evaluaron los efectos de administración de Molnupiravir; 3) Ensayos clínicos, randomizados y no randomizados, estudios pre-post test (excluyendo registros editoriales, revisiones, notas y cualquier otro estudio no original); 4) Estudios con información sobre la administración de Molnupiravir (dosis, frecuencia y modo); 5) Estudios que evaluaron como cualquier resultado (primario, secundario o de seguridad): Efecto sobre la mortalidad, impacto sobre la hospitalización, reducción de la carga viral, eliminación del SARS-CoV-2, efectos adversos, toxicidad del fármaco, tasa de mejoría clínica, necesidad de oxigenoterapia, progresión clínica, tiempo de recuperación, tasa de recuperación sostenida, respuesta inmunitaria. 6) Calidad metodológica de los estudios mayor o igual a 10 puntos según el formulario de revisión crítica de McMaster para estudios cuantitativos (30). Se excluyeron todos los registros que no cumplieran estos criterios.

4.3 Evaluación de la calidad metodológica

Con la finalidad de medir la calidad metodológica de los ensayos seleccionados, se empleó el Formulario de Revisión Crítica de McMaster para estudios cuantitativos (30). Esta evaluación se realizó para comparar la calidad de cada una de las publicaciones y conocer la puntuación conjunta de los estudios. La valoración se llevó a cabo a través de un formulario

formado por 16 ítems que responden a las siguientes cuestiones; Exposición clara del propósito del estudio (ítem 1), literatura relevante (ítem 2), diseño del estudio apropiado (ítem 3), descripción de la muestra y tamaño de esta (ítems 4 y 5), obtención de consentimiento informado (ítem 6), instrumentos de medición confiables y válidos (ítems 7 y 8), descripción detallada de la intervención (ítem 9), significado de los resultados (ítem 10), análisis de los resultados (ítem 11), importancia clínica (ítem 12), informe de abandonos (ítem 13), conclusiones apropiadas (ítem 14), implicaciones prácticas (ítem 15), limitaciones o sesgos (ítem 16). Las 16 cuestiones se responden “SÍ= 1 punto” o “NO= 0 puntos”. Las puntuaciones se dividen en 5 categorías: calidad metodológica pobre (≤ 8); calidad metodológica aceptable (de 9 a 10 puntos); calidad metodológica buena (de 11 a 12 puntos); calidad metodológica muy buena (de 13 a 14 puntos); calidad metodológica excelente (≥ 15 puntos) (30).

Los estudios evaluados mediante el formulario McMaster (30) reflejado en la Tabla 3 obtuvieron puntuaciones entre 11 y 14 puntos. La calidad metodológica mínima fue de 68,75 % y máxima de 87.5 %. De los 6 estudios, 4 alcanzaron una calidad “muy buena” y 2 “buena”. No se han excluido artículos por no alcanzar el umbral mínimo

Tabla 3. Evaluación de la calidad metodológica

| Referencia | Ítems | | | | | | | | | | | | | | | | T | % | CM |
|---|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | | | |
| Arribas, et al., (31), 2021 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 12 | 75 | B |
| Fischer, et al., (32), 2021 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 14 | 87.50 | MB |
| Caraco, et al., (33), 2021 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 14 | 87.50 | MB |
| Bernal, et al., (34), 2021 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 13 | 81.25 | MB |
| Khoo, et al., (35), 2021 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 13 | 81.25 | MB |
| Ridgeback Biotherapeutics, (36) 2020 Online | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 11 | 68.75 | B |
| Total | 6 | 6 | 6 | 6 | 1 | 1 | 6 | 6 | 5 | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 1 | | | |

Legenda de abreviaturas; (T): total de ítems cumplidos; (CM): calidad metodológica; (1): criterio cumplido; (0): criterio no cumplido; (MB): calidad metodológica muy buena; (B): calidad metodológica buena; (A): calidad metodológica aceptable.

5. Resultados

5.1. Selección de estudios

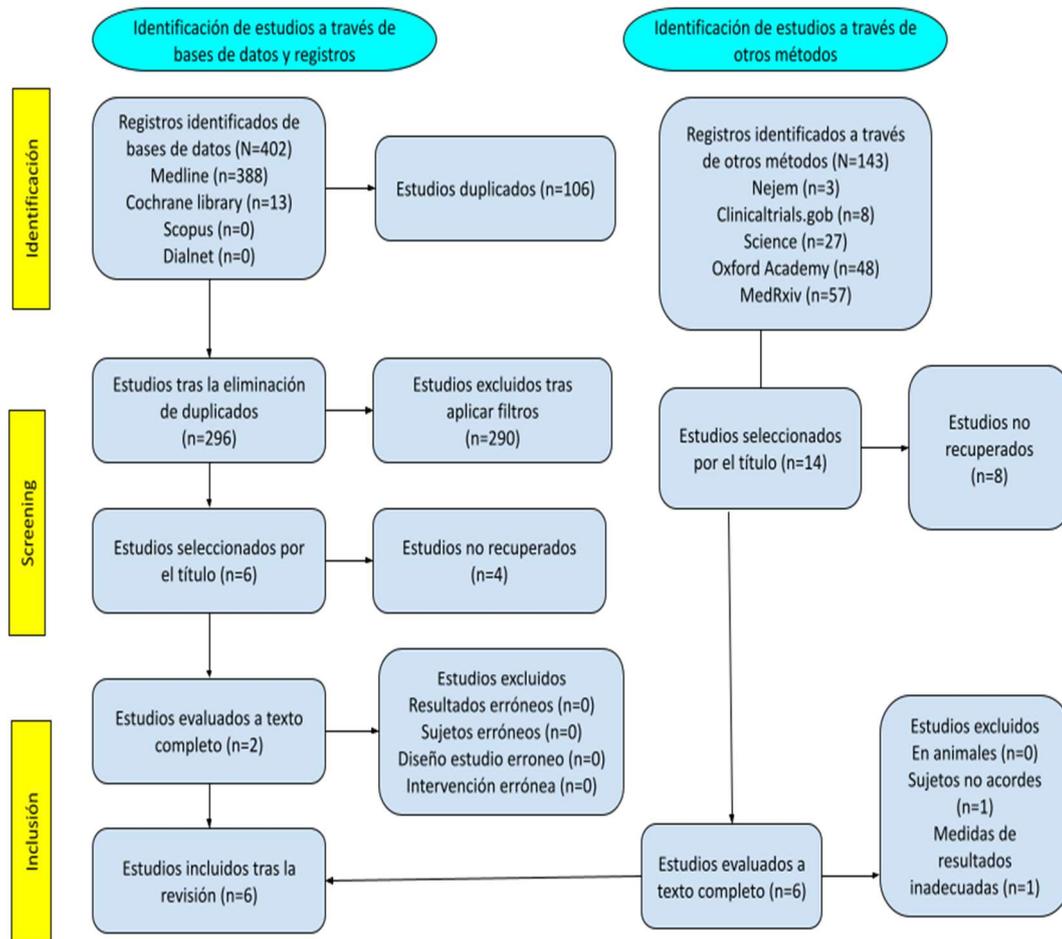


Figura 2. Selección de los estudios. Elaboración propia.

El diagrama de flujo anterior representa la literatura de búsqueda (Figura 2). En primer lugar, se realizó una investigación a través de las bases de datos PUBMED, Cochrane, Dialnet y SCOPUS con un resultado de 402 artículos. Además, también se consultaron otros recursos (MedRxiv, clinicaltrials.gov, NEJEM Evidence, Oxford Academic. Journals, SCIENCE) que ofrecieron 143 análisis. En definitiva, identificamos un total inicial de 545 estudios. En cuanto a las bases de datos, tras la eliminación de duplicados nos quedamos con un total de 296 artículos de los cuales solo 6 son seleccionados en cuanto al título y sólo dos se incluyen en la revisión. Si tenemos en cuenta la búsqueda en otros recursos el total de estudios seleccionados por título es de 20 (6 procedentes de bases de datos y 14 de otras fuentes), de los cuales tras ser evaluados a texto completo son seleccionados 8 artículos (2 de las bases y 6 de otras fuentes). Las razones para las exclusiones después de la revisión de texto completo fueron, sujetos no acordes (n = 1) y medidas de resultados inadecuadas (n = 1), ambas exclusiones pertenecen a estudios procedentes de otras fuentes.

5.2 Descripción de los artículos seleccionados

En la Tabla 4 se describen los diferentes estudios seleccionados en función del tipo de paciente, gravedad clínica, presencia de factores de riesgo, dosis de Molnupiravir, frecuencia de administración y duración del tratamiento, duración del estudio, forma de administración, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización y presencia previa de anticuerpo contra la nucleocápside del SARS-CoV-2.

Tabla 4. Características de los participantes e intervenciones del estudio.

| | | |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Tipo de paciente | - Ambulatorios | - 5 artículos (32-36) |
| | - Hospitalizados | - 1 artículo (31) |
| Clínica de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 activa | - Leves | - 4 artículos (31, 33-35) |
| | - Moderados | - 3 artículos (31, 33-34) |
| | - Graves | - 2 artículos (31, 34) |
| | - No reporta datos | - 2 artículos (32, 36) |
| Presencia de personas con factores de riesgo de enfermedad grave por Covid-19 | - Cáncer activo | - 2 artículos (33-34) |
| | - Obesidad | - 3 artículos (32-34) |
| | - IRC | - 2 artículos (33-34) |
| | - EPOC | - 2 artículos (33-34) |
| | - Afección cardíaca grave | - 2 artículos (33-34) |
| | - DM | - 2 artículos (33-34) |
| | - Anemia drepanocítica | - 1 artículo (33) |
| | - Inmunodeprimidos | - 1 artículo (33) |
| | - Mayores de 60 años | - 1 artículo (34) |
| | - No especifica factores | - 2 artículos (31-32) |
| | - No reporta | - 2 artículos (35-36) |

| | | |
|--|---|--|
| Dosis de Molnupiravir administrada | <ul style="list-style-type: none"> - 200mg - 300mg - 400mg - 600mg - 800mg | <ul style="list-style-type: none"> - 4 artículos (31-33, 36) - 1 artículo (35) - 4 artículos (31-33, 36) - 1 artículo (35) - 5 artículos (31-32, 34-36) |
| Frecuencia de la administración | <ul style="list-style-type: none"> - cada 12h | <ul style="list-style-type: none"> - 6 artículos (31-36) |
| Duración del tratamiento | <ul style="list-style-type: none"> - 5 días | <ul style="list-style-type: none"> - 6 artículos (31-36) |
| Forma de administración | <ul style="list-style-type: none"> - Oral | <ul style="list-style-type: none"> - 6 artículos (31-36) |
| Duración del estudio | <ul style="list-style-type: none"> - 28 días - 29 días | <ul style="list-style-type: none"> - 3 artículos (32, 35-36) - 3 artículos (31, 33-34) |
| Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización | <ul style="list-style-type: none"> - = o < 5 días - > 5 días - = o < 3 días - > 3 días - < 7 días - No reporta datos | <ul style="list-style-type: none"> - 3 artículos (31, 33, 35) - 2 artículos (31, 33) - 1 artículo (34) - 1 artículo (34) - 1 artículo (32) - 1 artículo (36) |
| Presencia previa de anticuerpos contra la nucleocápside del SARS-CoV-2 | <ul style="list-style-type: none"> - Positivo - Negativo - Desconocido - No reporta | <ul style="list-style-type: none"> - 4 artículos (31-34) - 2 artículos (31, 34) - 1 artículo (31) - 2 artículos (35-36) |

Leyenda de abreviaturas; IRC: Insuficiencia renal crónica. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. DM: Diabetes mellitus. ARN: ácido ribonucleico.

5.3 Resultados clínicos

Las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática aparecen en la Tabla 4. El número total de participantes al inicio del estudio fue de 2461, de los cuales todos presentaban una PCR positiva en SARS-CoV-2 en el momento de inicio del estudio, 304 son pacientes hospitalizados (31) y 2157 son ambulatorios con sintomatología leve o moderada (32-

36). El protocolo de las intervenciones varió en cuanto a dosis de administración, sin embargo, en todos los estudios se administró el fármaco durante el mismo periodo de tiempo (5 días), con la misma frecuencia (cada 12 horas) e idéntica vía de administración (oral). El volumen de fármaco administrado varió entre 200 mg (31-33, 36), 300 mg (6), 400 mg (31-33, 36), 600 mg (6) y 800 mg (31-36).

La Tabla 5 resume los estudios incluidos en la presente revisión y muestran información sobre los autores, el año de publicación, el país, el diseño del estudio, la población, los biomarcadores clínicos, los resultados y las conclusiones de los estudios seleccionados.

Tabla 5. Resumen de los estudios sobre la eficacia de la terapia con Molnupiravir.

| Autor/es - año - país | Diseño del estudio | Participantes (tamaño y características de la muestra inicial, retiradas y tamaño de la muestra final del grupo) | Intervención | Parámetros analizados | Resultados y conclusiones GI vs GC |
|--------------------------------------|---|---|---|---|--|
| Arribas, et. al., (31), 2021, España | Ensayo clínico fase II/III, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego | <p><u>Población estudio:</u></p> <p>N=304 (GI: n = 218, GC: n = 75);</p> <p><u>Gravedad:</u> Leves (GI: n=32, GC: n = 9) Moderados (GI: n = 95, GC: n = 36) Severos (GI: n = 99, GC: n = 33)</p> <p><u>Procedencia:</u> Norteamérica = 46; Latinoamérica = 86; Asia = 13; Europa + Oriente M. + África = 159</p> <p><u>Edad:</u> ≥ 18 años</p> <p><u>Sexo:</u> n = 172♂; n = 132♀</p> <p><u>Duración de la sintomatología:</u> Igual o menor de 5 días = 71. Mayor de 5 días = 232</p> <p><u>Tto. previo o durante con Remdesimir:</u> N= 72 (GI: n = 52, GC n = 20)</p> <p><u>Tto. previo o durante con glucocorticoides:</u> N =204 (GI: n = 147, GC n = 57)</p> | Dosis oral cd. 12 horas 200 mg 400 mg 800 mg Duración: 5 días | <p>-Tasas de error de SARS-CoV-2 ARN durante la replicación</p> <hr/> <p>-Reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 ARN (Días; 3, 10, 15)</p> <hr/> <p>-Tiempo medio de recuperación (9 días)</p> <hr/> <p>-Tasa de recuperación sostenida</p> <hr/> <p>-Mortalidad</p> <hr/> <p>-Toxicidad hepática, pancreática, hematológica</p> | <p>↑*GI vs GC</p> <hr/> <p>↔GI vs GC</p> <hr/> <p>↔ GI vs GC</p> <hr/> <p>↔ GI vs GC</p> <hr/> <p>↑ GI vs GC</p> <hr/> <p>↔ GI vs GC</p> |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|-------------|
| Fischer II, et al.,(32), 2021, EEUU | Ensayo clínico fase II, multicéntric o, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo | <u>Población estudio:</u> | Dosis oral cd. | -Eliminación viral (SBG: GI 200 y GI 400) | ↔ GI vs GC |
| | | N = 202 (GI: n = 140, GC: n = 62) | 12 horas | | |
| | | <u>Procedencia:</u> EEUU | 1ª Parte: 200 mg | -Eliminación viral (SBG: GI 800) | ↑* GI vs GC |
| | | <u>Raza:</u> Asiatico = 6; Negro o Afroamericano = 11 ; Blanco= 176 Otro = 5; Múltiple = 4 | 2ª Parte: 200 mg, 400 mg, 800 mg | -Tiempo de eliminación viral (SBG: GI 200 y GI 400) (Dia: 1, 3, 5) | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Edad:</u> 18 - 82 | Duración: 5 días | -Tiempo de eliminación viral (SBG: GI 800) (Dia: 1, 3, 5) | ↑* GI vs GC |
| | | <60 años: (GI: n = 57, GC: n = 14) | | -Aislamiento viral (SBG: GI 200) (Dia: 1, 3, 5) | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Sexo:</u> n = 98 ♂; n = 104 ♀ | | -Aislamiento viral (SBG: GI 400 y GI 800) | ↓*GC vs GC |
| | | | | Reducción carga viral (SBG: GI 200) | ↔ GI vs GC |
| | | | | Reducción carga viral (SBG: GI 400 y GI 800) | ↑*GI vs GC |
| | | -Tiempo hasta la recuperación sostenida | ↔ GI vs GC | | |

| | |
|--|------------|
| -Síntesis de anticuerpos (prueba de IgA, IgM e IgG). (Día: 1, 7, 28) | ↑*GI vs GC |
| -Tasas de error durante la replicación | ↑*GI vs GC |
| -Tasa de hospitalización | ↓*GI vs GC |
| -Riesgo de mortalidad | ↓*GI vs GC |
| -Mortalidad | ↓*GI vs GC |
| -EA leves; Mareo, insomnio, dolor de cabeza y ↑ alanina aminotransferasa | ↔ GI vs GC |
| -EA graves; hipoxia, ACV, IRA | ↔GI vs GC |
| -Toxicidad hepática, pancreática, hematológica | ↔ GI vs GC |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|--------------|---|-------------|
| Caraco et al., (33), 2021, Israel | Ensayo clínico fase II/III, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego | <u>Población estudio:</u> | Dosis oral | -Reducción de la carga viral (SBG: GI comienzo de S/S después del 5º día) | ↔ GI vs GC |
| | | N = 302 (GI: n = 228, GC: n = 74) | cd. 12 horas | | |
| | | <u>Raza:</u> Indio americano = 11; Asiático = 1; Blanco = 216; Negro = 22; Múltiple = 51 | 200 mg | -Reducción de la carga viral (SBG: GI comienzo de S/S anterior o el 5º día) | ↑* GI vs GC |
| | | <u>Edad:</u> 18-84 | 400 mg | | |
| | | <60 años: (GI: n = 57, GC: n = 14) | 800 mg | - Progresión clínica (EPC de la OMS) | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Sexo:</u> n = 289 ♂; n = 143 ♀ | Duración: | | |
| | | <u>Duración de la sintomatología:</u> Igual o menos de 5 días = 202. Mayor de 5 días = 100 | 5 días | -Tiempo hasta la progresión de los S/S | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Factor/es de riesgo para enfermedad grave por Covid 19:</u> N=227 (GI: n = 173, GC: n = 54) | | -Tiempo para la recuperación sostenida | ↔ GI vs GC |
| | | | | -Tasa de hospitalización | ↓* GI vs GC |
| | | | | -Mortalidad | ↓* GI vs GC |
| | | -EA | ↔ GI vs GC | | |
| | | -EA graves | ↔ GI vs GC | | |
| | | -Toxicidad hepática, pancreática, hematológica | ↔ GI vs GC | | |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|--------------------------------------|-----------------------------|---|------------|
| Bernal et al. (34) 2021, Colombia | Ensayo clínico de fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo | <p><u>Población estudio:</u></p> <p>N = 1433 (GI: n = 716, GC: n = 717)</p> <p><u>Gravedad:</u> Leves (GI: n = 395, GC: n = 390). Moderados (GI: n=315, GC: n = 323). Severos (GI: n = 6, GC: n = 4)</p> <p><u>Edad:</u> ≥ 18 años</p> <p><50 años: (GI: n = 232, GC: n = 252)</p> <p><u>Sexo:</u> n = 698 ♂; n = 735 ♀</p> <p><u>Duración de la sintomatología:</u> Igual o menos de 3 días (GI: n = 342, GC: n = 342)</p> <p><u>Factor/es de riesgo para enfermedad grave por COVID-19:</u> N=1424 (GI: n = 712, GC: n = 712)</p> | Dosis oral 800 mg cd. 12 horas | - Riesgo de hospitalización | ↓*GC vs GC | |
| | | | | Duración: 5 días | -Tasa de hospitalización | ↓*GC vs GC |
| | | | | | -Riesgo de mortalidad | ↓*GC vs GC |
| | | | | | -Mortalidad | ↓*GC vs GC |
| | | | | | -Progresión clínica (EPC de la OMS) | ↓*GC vs GC |
| | | | | | -Tasa de recuperación sostenida | ↑*GI vs GC |
| | | | | | -Reducción de la carga viral de SARS-CoV-2 ARN (Días; 3, 5, 10) | ↑*GI vs GC |
| | | | | | -EA | ↔ GI vs GC |

| | | | | | |
|---|--|--|----------------------------|--|------------------------------|
| Khoo et al., (35), 2021, Reino Unido | Ensayo clínico de fase I, adaptativo bayesiano, controlado, aleatorizado, de etiqueta abierta, de aumento de dosis | <u>Población estudio:</u> | Dosis oral | -Saturación de O2 en sangre | ↑ GI 800 vs GC |
| | | N=18 (GI: n=12, GC: n = 6) | cd 12 horas | | |
| | | <u>Gravedad:</u> Leves asintomáticos; (GI: n = 3, GC: n = 3). Leves sintomáticos; (GI: n = 8, GC: n = 3). Leves sintomáticos con asistencia sanitaria; (GI: n= 1, GC: n = 0) | 300 mg 600 mg 800 mg | - Saturación de O2 en sangre | ↔ GI 300 vs GI 600 vs GC |
| | | <u>Procedencia:</u> Inglaterra + Escocia + Irlanda del Norte + Gales | Duración: 5 días | -Mejoría clínica (Escala ordinal de COVID-19 de la OMS, FLU-PRO y NEWS-2) (Día: 15 y 29). | ↑ GI 800 vs GC |
| | | <u>Etnia:</u> Blancos N = 18 | | -Mejoría clínica (Escala ordinal de COVID-19 de la OMS, FLU-PRO y NEWS-2), (Día: 15 y 29). | ↔ GI 300 vs GI 600 vs GC |
| | | <u>Edad:</u> 22-80 | | -Tasa de TLD basándose en el modelo bayesiano de dosis-toxicidad. (Día: 7, 28) | ↔ GI 800 vs GI 600 vs GI 300 |
| | | <u>Sexo:</u> n = 5 ♂ n = 13 ♀ | | -EA | ↔ GI vs GC |
| <u>Duración de la sintomatología:</u> Igual o menor de 5 días | | | | | |

| | | | | | |
|--|--|--|----------------------------|--|----------------------------------|
| Ridgeback Biotherapeutics, (36), 2022, EEUU, Online | Ensayo aleatorizado , doble ciego, controlado con placebo, de fase IIa | <u>Población estudio:</u> N = 202 (GI: n = 140, GC: n = 62) | Dosis oral cd. 12 horas | - EA leves (mareo e insomnio) | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Procedencia:</u> EEUU | 200 mg 400 mg 800 mg | -EA graves (ACV, IRA, hipoxia, trastornos en SN, torácicos, mediastínicos o respiratorios) | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Raza:</u> Asiático = 6; Negro o Afroamericano = 11; Blanco= 176 Otro = 5; Múltiple = 4 | Duración: 5 días | | |
| | | <u>Edad:</u> ≥ 18 años | | -Mortalidad | ↔ GI vs GC |
| | | <u>Sexo:</u> n = 98 ♂; n = 104 ♀ | | | -Eliminación viral (SBG: GI 800) |
| | | | | -Eliminación viral (SBG: GI 200 y GI 400) | ↔ GI vs GC |

Leyenda de abreviaturas; GI: Grupo intervención; GC: Grupo control; SBG: Subgrupo; S/S: Signos y síntomas; GI 800: Grupo intervención tratado con 800 mg de Molnupiravir; GI 600: Grupo intervención tratado con 600 mg de Molnupiravir; GI 300: Grupo intervención tratado con 300 mg de Molnupiravir; GI 200: Grupo intervención tratado con 200 mg de Molnupiravir; EA: Eventos adversos; ♂: Hombre; ♀: Mujer; N: Número total de participantes; n: Número de participantes de un grupo; ↑: Aumento; ↓: Disminución; ↑*: Aumento significativo; ↓*: Disminución significativa; ↔: Sin variación; mg: Miligramos; EPC: Escala de progresión clínica; OMS: Organización Mundial de la Salud; ACV: Accidente cerebrovascular, IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; SN: Sistema nervioso; IgA: Inmunoglobulina A; IgM: Inmunoglobulina M; IgG: Inmunoglobulina G; TLD: Toxicidad limitante de la dosis; ARN: Ácido ribonucleico; Tto: Tratamiento

6. Discusión

El propósito de este estudio fue revisar sistemáticamente la literatura científica sobre el impacto del Molnupiravir en el paciente con infección activa por COVID-19 y realizar un análisis para determinar el efecto general. El mecanismo de acción del fármaco es actuar haciéndose pasar por un componente básico del ARN viral que la enzima polimerasa del virus incorpora en nuevas hebras de ARN viral en lugar de la citidina, con un resultado denominado “catástrofe de error viral”, lo que repercute directamente en inhibiendo la replicación (31-34, 36). Los estudios reflejaron la hipótesis de que la eficacia del Molnupiravir está directamente relacionada con el estado leve y ambulatorio de los pacientes (31-36). La seguridad del fármaco se midió principalmente en eventos adversos (EA) descritos posteriormente en la Tabla 6 y toxicidad hepática, pancreática, hematológica, ambas variables fueron iguales en el grupo intervención en comparación con el grupo control (31-36). La eficacia clínica en cuanto a la mejoría sintomatológica, la recuperación sostenida y la progresión de la enfermedad reflejan cómo la dosis Molnupiravir 800 mg parece tener mejores resultados en comparación con otras dosis y grupo control (33-35). Molnupiravir demostró también reducir las tasas de hospitalización y muerte (32-34, 36).

6.1. Estado clínico

Las variables de mejoría clínica y recuperación sostenida (resolución de la enfermedad sin recidivas) se valoraron en 3 investigaciones (31, 34-35). Una de ellas arrojó una supuesta mejora de los sujetos tratados con dosis más altas de Molnupiravir (800 mg) en comparación con otros grupos (300 mg, 600 mg y control) (35). Otra indica una tasa de recuperación superior en los sujetos tratados con Molnupiravir en comparación con el grupo control (34) pero no hay diferencias entre dosis. La última no reporta diferencias significativas (31). Esto explica cómo los participantes ambulatorios se benefician de este tratamiento debido a que el Molnupiravir frena la progresión viral (34-35), mientras que los hospitalizados, con una evolución evidente de la enfermedad no reportan mejoras significativas (31). Por otro lado, se valora la hipótesis de que las dosis de 300 y 600 mg sean seguras, pero no tan eficaces como la dosis más alta (800 mg), (35).

La progresión es el tiempo que pasa desde el diagnóstico hasta el empeoramiento o diseminación del virus. Esta variable fue analizada por dos estudios (33-34). Ambos utilizan la escala de progresión clínica de la OMS, escala de 11 ítems, para evaluar dicha variante (33-34). Un ensayo indica que los resultados son similares en los participantes tratados con Molnupiravir en comparativa con el grupo control (33), mientras que el otro indica una disminución de la progresión en el grupo intervención (34). La diferencia en ambos estudios radica en que en uno de ellos ninguno de los participantes estaba vacunados y por lo tanto la progresión de la enfermedad en el grupo placebo fue mayor (34), sin embargo, en el estudio donde los participantes si estaban vacunados al tener cierta inmunización y tratarse de una muestra de participantes relativamente pequeña no se observan diferencias (33).

La necesidad de oxigenoterapia solo fue valorada por uno de los estudios (35). El cual midió la saturación de oxígeno en sangre para definir si los participantes precisaban o no de este tratamiento. Los resultados apuntaron a que los individuos tratados con dosis más altas de Molnupiravir (800 mg) tienen mejores valores en comparación con otros grupos (300 mg, 600

mg y control), (35). Lo que nos indica que el fármaco frena la evolución a una enfermedad más grave y otorga beneficios respecto al placebo en la necesidad de utilización de oxigenoterapia.

6.2 Mortalidad y hospitalización

Se midieron las tasas de mortalidad en 5 de los estudios incluidos en esta revisión (31-34, 36). Cuatro de los cuales se trataban de pacientes ambulatorios (32-34, 36). De estos, tres demostraron disminuir significativamente las muertes tras el tratamiento con Molnupiravir respecto a su grupo de control (32-34), y uno no obtuvo diferencias significativas (36). Sin embargo, el ensayo de Arribas et al. (31), el cual se realiza con pacientes hospitalizados informa sobre la mayor incidencia de mortalidad en el grupo en tratamiento con Molnupiravir. Esto pone de manifiesto la hipótesis de que Molnupiravir sería efectivo en las fases iniciales de la enfermedad donde la sintomatología es leve y ambulatoria pero no en estados avanzados.

Otra variante estudiada en 3 artículos es la tasa de hospitalización (32-34). En todos se habla de la reducción significativa del número de participantes ambulatorios hospitalizados en el grupo intervención comparado con el grupo control (32-34). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del fármaco, que induce a errores durante la replicación viral por lo que bloquea la expansión del virus en sus estados iniciales y con ello la progresión de la enfermedad, disminuyendo así el riesgo de hospitalización y muerte (32).

6.3 Eficacia antiviral

El mecanismo de acción del Molnupiravir, está relacionado con la interferencia durante la fase de replicación viral. Dos estudios observaron las tasas de error durante la replicación del virus en sus investigaciones (31-32). Ambos coinciden con el aumento de errores durante el proceso de replicación viral en aquellos participantes tratados con Molnupiravir en comparación con los no tratados con este fármaco (31-32).

En 5 artículos se mide la reducción y eliminación de la carga viral del SARS-CoV-2 mediante muestras nasofaríngeas (31-34, 36). Uno de ellos no refleja diferencias entre cohortes (31). Este coincide con el estudio en pacientes hospitalizados (31), lo que nos sugiere que en este tipo de pacientes donde la fase de replicación inicial ya ha ocurrido y la progresión de la enfermedad es evidente el fármaco no es efectivo. Otra investigación indica una reducción de la carga en el grupo en tratamiento con Molnupiravir en comparación con el grupo control (34). El estudio de Fischer II et al. (32) indica diferencias según la dosis administrada; mientras que las dosis de 400 y 800 mg reflejan una reducción, la dosis de 200 mg no presenta variaciones respecto al grupo control. Lo mismo ocurre con otro estudio, mientras que la dosis de 800 mg si presenta beneficios antivirales la de 200 mg y 400 mg no tiene diferencias significativas en comparación con el grupo placebo (36). Este dato pone de manifiesto que la dosis más eficaz en el tratamiento sería la de 800 mg. Por último, el estudio de Caraco et al. (33) apunta a similitudes entre cohortes en aquellos participantes con una sintomatología superior a los 5 días de evolución mientras que aporta una reducción de la carga en los sujetos cuya sintomatología de evolución es igual o inferior a los 5 días. Por lo tanto, se ratifica de nuevo que un tratamiento precoz de la infección produce beneficios en la eliminación del virus mientras que un tratamiento de la infección más tardío refleja la inutilidad del mismo.

6.4 Efectos adversos y toxicidad

Los 6 estudios evalúan los EA que sufren los pacientes, tanto si reciben Molnupiravir como si no (31-36). Algunos dividen los EA en leves (mareo e insomnio) y graves (ACV, IRA, hipoxia o EA de grado 3 o superior) (32, 36). Los resultados de todos los ensayos arrojan un porcentaje similar de EA en las diferentes dosis administradas y en ambos grupos (intervención vs control), (31-36). En cuanto a la toxicidad del fármaco, un ensayo que estudia la toxicidad limitante de la dosis para cantidades de 300, 600 y 800 mg de Molnupiravir refleja la inocuidad en las dosis utilizadas (35). Otros tres, investigan sobre el grado de toxicidad a nivel hepático, pancreático y hematológico, afirman encontrar una similitud entre el grupo intervención y control (31-33), por lo que no existe toxicidad en las dosis de fármaco estudiadas. Todos los resultados relatados anteriormente ponen de manifiesto la seguridad en las dosis de Molnupiravir estudiadas. Los EA analizados se reflejan en la Tabla 6.

Tabla 6. Principales efectos adversos valorados y diferencia entre ambos grupos.

| Ensayo | Principales efectos adversos | Diferencia frente a su control |
|--------------------------------------|--|---|
| Arribas, et. al., (31), 2021, España | EA (Alt. sanguíneas, linfáticas, cardíacas y vasculares, gastrointestinales, hepatobiliares, alérgicas, metabólicas y nutricionales, musculoesquelética, tópicas, neoplásicas, renales y urinarias, psiquiátricas, respiratorias, torácicas mediastínicas, oculares y del sistema nervioso, lesiones, intoxicaciones, infecciones e infestaciones) | Porcentaje total: Similar en ambos grupos |
| Fischer II, et al., (32), 2021, EEUU | EA. leves: Mareos e insomnio Cualquier EA que sea de grado 3 o superior Cualquier EA que lleve a la interrupción del tto. o a la muerte (no específica) Cualquier EA que sea serio | Porcentaje total: Similar en ambos grupos |

| | | |
|---|---|--|
| Caraco et al., (33), 2021, Israel | Cualquier EA (no especifica) Cualquier EA grave (no especifica) Cualquier EA que lleve a la interrupción del tto. o la muerte (no especifica) | Porcentaje total: Similar en ambos grupos |
| Bernal et al. (34) 2021, Colombia | Cualquier EA (diarrea, náuseas, mareos, neumonía por COVID-19 y neumonía bacteriana) Cualquier EA grave (no especifica) Cualquier EA que lleve a la interrupción del tto. o la muerte (no especifica) | Porcentaje total: Similar en ambos grupos |
| Khoo et al., (35), 2021, Reino Unido | EA (Alt. cardiacas, gastrointestinales, musculoesqueléticas, tóxicas, renales y urinarias, psiquiátricas, respiratorias, torácicas y mediastínicas, oculares, óticas y del sistema nervioso, lesiones, intoxicaciones, infecciones e infestaciones, dolor y fatiga) | Porcentaje total: Similar en ambos grupos |
| Ridgeback Biotherapeutics, (36), 2022, EEUU, Online | EA. leves: Mareos e insomnio EA. graves: ↓ Saturación de oxígeno, ACV, IRA, hipoxia | Porcentaje total: Similar en ambos grupos |
| Abreviaturas: EA: Efecto adverso; ↑ aumento; ↓ descenso; ACV: Accidente cerebrovascular; IRA: Insuficiencia respiratoria aguda; SN: Sistema nervioso; Alt: Alteraciones; tto: tratamiento | | |

6.5 Limitaciones de los estudios

La principal limitación de esta investigación es la falta de ensayos clínicos publicados sobre el fármaco. No ha sido posible encontrar estudios de fase III bien desarrollados y con resultados finales. Por otro lado, realizar estudios con muestras poblacionales más grandes, mejor definidas y homogéneas proporcionarían un sesgo menor en los estudios y conclusiones más certeras.

6.6 Papel de enfermería

El paradigma enfermero contribuye a un continuo desarrollo de las bases teóricas de la profesión a través de la práctica y la investigación. La involucración de los profesionales de enfermería en sus cuatro campos de actuación (asistencial, docente, gestor e investigador)

sustenta un papel fundamental a la hora de mejorar nuestra profesión y visibilizarla. La nueva enfermedad por COVID-19 ha supuesto un gran reto para los profesionales de enfermería convirtiéndolos junto con el equipo multidisciplinar en la primera línea de batalla. Ante la ausencia de un tratamiento específico y eficaz contra el SARS-CoV-2 resulta necesario investigar acerca de nuevas opciones terapéuticas que nos ayuden a ampliar los conocimientos y mejorar las condiciones de salud de nuestros pacientes. Gracias a la base de conocimientos científicos obtenidos durante nuestra formación, la cual debemos seguir desarrollando a nivel cognitivo y aptitudinal, se ha podido llevar a cabo la realización de este proyecto de investigación. Esto propiciará un aumento de nuestras cualidades como enfermeros, a partir de las que podremos responder y brindar los cuidados individualizados en función de las necesidades de cada paciente.

7. Conclusiones

- El tratamiento con Molnupiravir no se muestra eficaz en pacientes hospitalizados por COVID-19.

- El fármaco Molnupiravir tiene un impacto positivo en el tratamiento del paciente ambulatorio infectado por SARS-CoV-2.

- El Molnupiravir aporta mejoras significativas en la mortalidad y tasa de hospitalización de los pacientes ambulatorios afectados por COVID-19

- La administración de Molnupiravir en pacientes con menor severidad de la enfermedad COVID-19 produce un aumento de la recuperación y una disminución de la progresión clínica.

- El tratamiento precoz con Molnupiravir resulta fundamental para la obtención de beneficios clínicos.

- La dosis de Molnupiravir con mejores resultados estudiados es de 800 mg cada 12 horas durante 5 días.

- La forma de administración oral del Molnupiravir supone un avance, siendo más accesible a nivel poblacional en comparación con otras terapias de exclusividad hospitalaria.

- No se han descrito un mayor número de efectos adversos relacionados con la administración de Molnupiravir en las dosis de 200, 300, 400, 600 y 800 mg respectivamente.

Referencias

- 1) Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 1 Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir de 11 de febrero [Internet] 2020 (citado 2022 Mayo 17). Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%201_11febrero2020_ISCIII.pdf
- 2) Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- 3) Gil-Rodrigo A, Miró O, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Evaluación de las características clínicas y evolución de pacientes con COVID-19 a partir de una serie de 1000 pacientes atendidos en servicios de urgencias españoles. Emergencias. 2020; 32: 233-241.
- 4) Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe nº 128. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir del 10 de mayo [Internet]. 2022 [citado 2022 Mayo 17]. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20n%C2%BA%20128%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2010%20de%20mayo%20de%202022.pdf>
- 5) Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. Trends Immunol. 2020; 41 (12): 1100-15.
- 6) Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020; 395 (10223): 507-13.
- 7) Vaira LA, Salzano G, Fois AG, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2020; 10 (9): 1103-4.
- 8) Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020; 20 (4): 425-34.
- 9) Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. 2020 ;368 (6490):473-4.
- 10) Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol. 2021; 31 (1): 1-10.
- 11) Caparros-Gonzalez, R. A. (2020). CONSECUENCIAS MATERNAS Y NEONATALES DE LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS COVID-19 DURANTE EL EMBARAZO: UNA SCOPING REVIEW. Rev Esp Salud Pública, 94, 1–9.
- 12) Gestoso-Pecellín L, García-Flores Y, González-Quintana P, Marrero-Arencia JL. Recommendations for use of the diverse tests for detection of SARS-CoV-infection. Enferm Clin. 2021; 31(1):40–8.
- 13) Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para el COVID-19. FMC Form Medica Contin en Aten Primaria. 2021; 28(1):40–56.
- 14) Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in Infectious

- Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Med Intensiva*. 2021;45 (2):104-21.
- 15) Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2 (6):325-31.
 - 16) Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med*. 2021;16 (2):281-308.
 - 17) Navas-Blanco JR, Dudaryk R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. *BMC Anesthesiol*. 2020;20 (1):177.
 - 18) Grupo de Análisis Científico de Coronavirus del Instituto de Salud Carlos III. Problemas de coagulación y trombos en pacientes con covid-19 [Internet]. Madrid; 2020. Disponible en: https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-06/PROBLEMAS%20DE%20COAGULACI%C3%93N%20Y%20TROMBOS%20EN%20PACIENTES%20CON%20COVID-19_0.pdf
 - 19) Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (2): 122-23.
 - 20) Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clin Rheumatol*. 2020; 39 (8): 2461-65.
 - 21) Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117 (17): 9490-96.
 - 22) Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 108 (2): 201-11.
 - 23) Delang L, Neyts J. Medical treatment options for COVID-19. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9(3):209-14.
 - 24) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *MBio*. 2018; 9 (2): e00221-18.
 - 25) Lamb YN. Remdesivir: First Approval. *Drugs*. 2020; 80 (13): 1355-63.
 - 26) Qu J, Li G, Wang J, He G, Huang J, Chen Y, et al. Comparative effectiveness of Lopinavir/Ritonavir-based regimens in COVID-19. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021; 48 (2): 203-10.
 - 27) Ledford, H. (2021). COVID antiviral pills: what scientists still want to know. *Nature*, 599, 358–359.
 - 28) Kabinger, F., Stiller, C., Schmitzová, J. et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol* 28, 740–746 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41594-021-00651-0>
 - 29) Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n160.

- 30) Law, M.; Stewart, C.; Pollock, N.; Letts, L.; Bosch, J.; Westmorland, M. Guidelines for Critical Review of Qualitative Studies; McMaster University Occupational Therapy Evidence-Based Practice Research Group: Hamilton, ON, Canada, 1998; pp. 1–9
- 31) Ghosn, J., Brown, M. L., Zhang, Y., Ph, D., Gao, W., Ph, D., Assaid, C., & Ph, D. (2022). *Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19*. 1(2), 1–13. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100044>
- 32) li, W. A. F., Jr, J. J. E., Holman, W., Cohen, M. S., Fang, L., Szewczyk, L. J., Sheahan, T. P., Baric, R., Mollan, K. R., Wolfe, C. R., Duke, E. R., Azizad, M. M., Borroto-esoda, K., Wohl, D. A., Coombs, R. W., Loftis, A. J., Alabanza, P., Lipansky, F., & Painter, W. P. (2022). *CORONAVIRUS A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus*. 7430(January), 1–11.
- 33) Caraco, Y., Crofoot, G. E., Moncada, P. A., Galustyan, A. N., Musungaie, D. B., Payne, B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Brown, M. L., Williams-diaz, A., Gao, W., Ph, D., Strizki, J. M., Ph, D., Grobler, J., & Ph, D. (2022). *Phase 2/3 Trial of Molnupiravir for Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Adults*. 1(2), 1–10. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100043>
- 34) Reyes, V. D., Quirós, A. M., Caraco, Y., Diaz, A. W., Brown, M. L., Du, J., Pedley, A., Assaid, C., Strizki, J., Grobler, J. A., Shamsuddin, H. H., & Tipping, R. (2019). *Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients*. 1–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
- 35) Fitzgerald, R., Fletcher, T., Ewings, S., Jaki, T., Lyon, R., Downs, N., Walker, L., Tansley-hancock, O., Greenhalf, W., Woods, C., Reynolds, H., Marwood, E., Mozgunov, P., Adams, E., Bullock, K., Holman, W., Bula, M. D., Gibney, J. L., Saunders, G., ... Griffiths, G. (2021). *Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study 1,2*. August, 3286–3295. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab318>
- 36) Seguridad, tolerabilidad y eficacia de molnupiravir (EIDD-2801) para eliminar la detección de virus infecciosos en personas con COVID-19 [Internet] 2022. [citado 2022 Mayo 17]. Disponible en : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405570>

ANEXOS

ANEXO I. Bases de datos y otros recursos utilizados para la revisión sistemática.

| Términos de búsqueda | Artículos encontrados | Artículos tras aplicar filtros | Artículos leer título | Artículos seleccionados | Base de datos y otros recursos |
|---|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------------|
| MOLNUIRAVIR AND COVID-19 | 174 | 5 | 4 | 2 | Medline |
| MOLNUIRAVIR OR LAGREVIO OR EIDD-2801/MK-4482 AND SARS-CoV-2 | 138 | 5 | 0 | 0 | Medline |
| MOLNUIRAVIR AND patients hospitalized | 34 | 3 | 0 | 0 | Medline |
| MOLNUIRAVIR AND SARS-CoV-2 AND MORTALITY | 13 | 1 | 0 | 0 | Medline |
| MOLNUIRAVIR AND SARS-CoV-2 AND IMMUNE RESPONSE | 18 | 0 | 0 | 0 | Medline |
| MOLNUIRAVIR AND SARS-CoV-2 AND VIRAL LOAD REDUCTION | 3 | 0 | 0 | 0 | Medline |
| MOLNUIRAVIR AND SARS-CoV-2 AND DISEASE PROGRESSION | 8 | 1 | 0 | 0 | Medline |
| MOLNUIRAVIR AND SARS-CoV-2 | 1 | 0 | 0 | 0 | Dialnet |
| MOLNUIRAVIR AND COVID-19 | 7 | 2 | 1 | 0 | Cochrane library |
| MOLNUIRAVIR AND SARS-CoV-2 | 6 | 2 | 1 | 0 | Cochrane library |

| | | | | | |
|---|----|----|---|---|---------------------------|
| MOLNUPIRAVIR AND CLINICAL TRIAL AND SARS-CoV-2 | 0 | 0 | 0 | 0 | SCOPUS |
| MOLNUPIRAVIR AND PATIENTS HOSPITALIZED AND COVID-19 | 3 | 2 | 2 | 2 | NEJEM Evidence |
| MOLNUPIRAVIR AND Interventional Studies AND SARS-CoV-2 Infection | 8 | 8 | 4 | 1 | clinicaltrials.gov |
| MOLNUPIRAVIR AND SARS-CoV 2 | 27 | 4 | 1 | 1 | SCIENCE |
| MOLNUPIRAVIR AND SARS-CoV-2 | 43 | 12 | 2 | 0 | Oxford Academic: Journals |
| MOLNUPIRAVIR AND CLINICAL TRIAL | 5 | 2 | 1 | 0 | Oxford Academic: Journals |
| SARS-CoV-2 AND molnupiravir | 57 | 57 | 4 | 2 | MedRxiv |