



MOLNUPIRAVIR PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19

INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Washington, DC, junio del 2022

ÍNDICE

02	Descripción	04	Contraindicaciones	08	Aparición de nuevas variantes
02	Mecanismo de acción	04	Advertencias y precauciones especiales	08	Seguridad
03	Indicaciones	06	Dosis	08	Farmacovigilancia
03	Limitación de uso	06	Interacciones medicamentosas	09	Toxicidad preclínica
03	Duración del tratamiento	06	Conservación	10	Anexo
04	Reacciones adversas	07	Eficacia	11	Referencias

Esta publicación es una recopilación de la información y las recomendaciones de uso del molnupiravir para el tratamiento de la COVID-19 a partir de la bibliografía disponible.

DESCRIPCIÓN

El molnupiravir es un medicamento oral que facilita su uso ambulatorio con una amplia actividad contra los virus que contienen ácido ribonucleico (ARN); inhibe significativamente la replicación del SARS-CoV-2 y su potencia in vitro es similar a la del remdesivir (1, 2). Está indicado en pacientes con un test positivo por SARS-CoV-2 que presentan COVID-19 leve o moderada (no grave) pero que tienen factores de riesgo importantes asociados con una mayor probabilidad de progresión hacia COVID-19 grave o crítica (hospitalización o muerte) (3).

El molnupiravir no debe utilizarse como sustituto de la vacunación contra la COVID-19 ni como tratamiento preventivo de la infección por el SARS-CoV-2. Su uso ha sido aprobado por algunas autoridades reguladoras nacionales de medicamentos a nivel internacional (véanse las referencias).

MECANISMO DE ACCIÓN

El molnupiravir es un profármaco que se convierte en ribonucleósido β -D-N4-hidroxicitidina (NHC) en el plasma con rapidez. El NHC se distribuye en las células y la enzima quinasa lo transforma en ribonucleósido trifosfato (NHC-TP), que es farmacológicamente activo; la polimerasa del ARN viral lo incorpora al genoma viral, lo que da como resultado una acumulación de errores que conduce a la inhibición de la replicación del virus. Este mecanismo de acción se conoce como catástrofe de error viral (4).

INDICACIONES

El molnupiravir está indicado para el tratamiento de la COVID-19 leve o moderada (no grave o crítico) en pacientes con las siguientes características:

- De 18 años o mayores.
- Con diagnóstico confirmatorio positivo de COVID-19.
- Con mayor riesgo de hospitalización o muerte.
- En los 5 días posteriores a la aparición de los síntomas.
- Sin acceso a tratamientos antivirales alternativos o clínicamente apropiados (1, 2).

Los pacientes con mayor riesgo de hospitalización o muerte por COVID-19 incluyen a los siguientes (3):

- Personas inmunodeprimidas en quienes se prevé una menor respuesta inmunitaria a la vacuna contra la COVID-19 o contra la infección por el SARSCoV-2, independientemente de su estado de vacunación.
- Personas no vacunadas de 75 años o mayores.
- Personas con 65 años o más con factores de riesgo clínico adicionales, es decir, presencia de dos o más comorbilidades, hipertensión, obesidad (índice de masa corporal >30), diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad cerebrovascular, trombocitopenia, fumadores activos y cáncer).

LIMITACIÓN DE USO (1, 2, 5)

El molnupiravir **NO** debe utilizarse en los siguientes casos:

- **Pacientes con COVID-19 grave o crítico.**
- **Pacientes con síntomas durante más de 5 días.**
- **Niños, niñas y adolescentes (menores de 18 años).**
- **Personas embarazadas o en período de lactancia.**
- **Una vez administrado durante 5 días consecutivos.**

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

La **duración del tratamiento con molnupiravir es de 5 días**. Se debe indicar a los pacientes que no interrumpan el curso del tratamiento hasta completarlo (aunque sientan mejoría) para prevenir el desarrollo de resistencia antiviral y la pérdida de eficacia del fármaco a nivel poblacional (1, 2).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes en el grupo de tratamiento con molnupiravir en el ensayo MOVE-OUT fueron diarrea (2%), náuseas (1%) y mareos (1%), todas ellas de grado 1 (leve) o 2 (moderado) (5). Los eventos adversos graves que se presentaron en 7% de los pacientes que recibieron molnupiravir se relacionaron con la COVID-19 y no con el fármaco (4, 6).

CONTRAINDICACIONES

El uso de molnupiravir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o alergia a este principio activo o alguno de los excipientes (4, 6).

Advertencias y precauciones especiales



Uso durante el embarazo

Actualmente no se dispone de datos en humanos sobre la seguridad del molnupiravir durante el embarazo. Aun cuando la COVID-19 representa un riesgo significativo, tanto para las personas embarazadas como para el feto, su mecanismo de acción y los datos preclínicos en animales justifican un enfoque precavido; por tanto, se recomienda evitar su uso durante el embarazo (1, 2).

No obstante, cuando se disponga de otros tratamientos, en el caso de personas embarazadas con COVID-19 que presenten un alto riesgo de desarrollar la enfermedad grave, si se ha superado la embriogénesis (más de 10 semanas de gestación), podría considerarse el uso del molnupiravir, una vez valorados los riesgos potenciales, y si la paciente los conoce y manifiesta su acuerdo (4, 7).

Uso durante la lactancia

Se desconoce si la administración de molnupiravir a personas durante el período de lactancia puede causar efectos adversos en los lactantes a través de la leche. Por lo tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con molnupiravir y durante los 4 días posteriores a la dosis final (1, 2, 5).

Uso en pacientes pediátricos

La eficacia y la seguridad del molnupiravir no se han evaluado en menores de 18 años. Debido a los efectos potenciales sobre el crecimiento de los huesos y los cartílagos, no se recomienda su uso en este grupo de edad (1, 2, 5).

Uso en personas en edad reproductiva

En el caso de las mujeres y otras personas con aparato reproductor femenino, se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con molnupiravir (3). Es aconsejable que se abstengan de mantener relaciones sexuales o, en su defecto, utilicen métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento y hasta 4 días después de recibir la última dosis de molnupiravir (1, 2, 5). En caso de que mantengan relaciones sexuales con penetración con una pareja sexual que reciba tratamiento con molnupiravir o que lo recibió recientemente, se recomendará utilizar un método anticonceptivo confiable durante 3 meses después de que se complete la última dosis del medicamento (1, 2).

En el caso de los hombres y otras personas con aparato reproductor masculino, se les debe informar sobre el potencial efecto genotóxico temporal de molnupiravir en la producción de espermatozoides (1, 2). Deben abstenerse de mantener relaciones sexuales con penetración o usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento y hasta, al menos, 3 meses después de recibir la última dosis de molnupiravir (1, 2, 5).

El riesgo potencial de genotoxicidad a largo plazo puede ser mayor en los pacientes más jóvenes que en los de mayor edad; por lo tanto, debe limitarse el uso en adultos jóvenes que no tengan un riesgo alto de desarrollar la enfermedad grave (1, 2).

DOSIS

El tratamiento con molnupiravir debe iniciarse dentro de los 5 días posteriores al comienzo de los síntomas de COVID-19. **La dosis recomendada es de 800 mg cada 12 horas durante 5 días**, que puede tomarse con o sin alimentos. No se requiere ajuste de dosis en el caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática, o en mayores de 65 años (1, 2, 4, 5).

Se recomienda que el paciente ingiera las cápsulas enteras de molnupiravir; pero en los casos en que no sea posible y que no se disponga de tratamientos alternativos, puede prepararse una solución oral (5) (véanse las instrucciones de preparación al final de esta publicación).

En **caso de olvido de una dosis** dentro de las 10 horas posteriores a la hora habitual, el paciente tomará la dosis respectiva tan pronto como sea posible, y la siguiente dosis en el horario acostumbrado. Si han pasado más de 10 horas, no tomará la dosis olvidada y esperará a la hora correspondiente a la dosis siguiente. No se debe tomar doble dosis para compensar los olvidos (1, 2).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Hasta el momento, no se han identificado interacciones farmacológicas con el molnupiravir (1). El profármaco molnupiravir y el NHC no son inhibidores o inductores de los principales mecanismos de metabolización de fármacos, enzimas o transportadores; por ello, se considera improbable una potencial interacción del molnupiravir o el NHC con los medicamentos concomitantes (1, 2, 4, 5).

Para verificar interacciones específicas entre el molnupiravir y otros medicamentos o clases de medicamentos, se recomienda utilizar el verificador de interacciones de medicamentos COVID-19 de la Universidad de Liverpool (en inglés):

<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.

CONSERVACIÓN

Almacenar el medicamento en su embalaje original, a una temperatura de entre 2 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F) (7) y no exceder los 30 °C (86 °F) (5), alejado del calor, la luz y la humedad (4-6, 9).

EFICACIA

El beneficio del uso del molnupiravir en pacientes con mayor riesgo de hospitalización o muerte se ha estimado en 60 hospitalizaciones menos por cada 1000 pacientes, y un mayor beneficio de supervivencia absoluta previsto (aunque esto último aún no se ha podido cuantificar por falta de datos) (1, 2).

La eficacia y la seguridad del molnupiravir se evaluaron en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento denominado MOVE-OUT, que incluyó 1433 participantes sin vacunar con una edad mediana de 43 años (4, 6, 9). En este estudio, la tasa de hospitalización o muerte hasta el día 29 fue aproximadamente 31% menor con molnupiravir que con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [HR por su sigla en inglés]: 0,69; intervalo de confianza [IC] de 95%: 0,48 a 1,01). Se informó de una muerte en el grupo del molnupiravir (mortalidad por todas las causas a los 29 días: 0,1%) y de 9 muertes en el grupo del placebo (mortalidad por todas las causas a los 29 días: 1,3%); el riesgo de muerte fue menor en 89% (IC de 95%: 14 a 99) con molnupiravir que con placebo (10).

La administración de molnupiravir en dosis de 800 mg cada 12 horas a pacientes que comenzaron el tratamiento dentro de los 5 días del inicio de los síntomas proporcionó una reducción estadísticamente significativa en la tasa de hospitalización o muerte (6).

Eficacia frente a variantes de preocupación

El molnupiravir demostró actividad en ensayos in vivo contra las variantes alfa y beta, y en ensayos in vitro contra las variantes delta y ómicron. Actualmente no se dispone de datos sobre la actividad in vivo contra las variantes delta u ómicron (1, 2). Tampoco se dispone de datos suficientes para determinar la posible resistencia del SARS-CoV-2 al molnupiravir. Aunque parece no haber una base molecular para la pérdida de actividad, existe una incertidumbre residual sobre si una mayor tasa de replicación o transmisión puede afectar la eficacia del fármaco (1, 2).

La resistencia al fármaco aparece a través de la variabilidad inherente en las secuencias virales que se producen espontáneamente a medida que el virus se replica; algunas de ellas ejercen una presión selectiva que le confiere al virus ventajas de supervivencia en presencia del fármaco. Se ha constatado que puede haber un mayor riesgo de resistencia en pacientes inmunodeprimidos debido a una replicación más prolongada del virus en este grupo. También puede haber un mayor riesgo de resistencia en pacientes con mala adherencia al tratamiento, en quienes se presentan concentraciones subóptimas del fármaco (1, 2, 4, 5).

APARICIÓN DE NUEVAS VARIANTES

Existe la posibilidad de que la mutagénesis aleatoria resultado del mecanismo de acción del molnupiravir aumente la diversidad de las secuencias virales y, por ende, la aparición más rápida de nuevas variantes del SARS-COV-2 (1, 2).

En los ensayos clínicos realizados con pacientes tratados con molnupiravir, se observó una mayor tasa de mutación de SARS-COV-2 en comparación con los pacientes que recibieron placebo, en términos de cambios de nucleótidos en el ARN viral y su traducción a cambios de aminoácidos. Aún no se ha determinado la relevancia clínica de este hallazgo, que forma parte del seguimiento que debe realizarse con el uso del molnupiravir (5).

SEGURIDAD

Los datos de seguridad de molnupiravir, tanto en pacientes como a nivel poblacional, son reducidos. Además, siguen siendo desconocidos los riesgos a largo plazo relacionados con la genotoxicidad, la aparición de resistencia y la aparición de nuevas variantes (1, 2).

Como antiviral ribonucleósido mutagénico, existe un riesgo teórico de que el molnupiravir sea metabolizado por la célula humana e incorporado al ADN, lo que podría provocar mutaciones. Sin embargo, con base en los resultados de los estudios de genotoxicidad disponibles a la fecha y la duración del tratamiento de 5 días, se ha establecido que el riesgo de genotoxicidad del molnupiravir es bajo.

En relación con los potenciales efectos de molnupiravir en la médula ósea, parece no haber evidencia clínica cuando el tratamiento se limita a 800 mg cada 12 horas durante un máximo de 5 días (1, 2, 4-7).

FARMACOVIGILANCIA

El molnupiravir es un medicamento recientemente autorizado y por este motivo se precisan más datos de seguridad procedentes estudios de posautorización y farmacovigilancia activa que permitan completar la información de seguridad disponible en este momento (1, 2).

El personal de salud debe documentar todas las sospechas de reacciones adversas que se presenten en los pacientes tratados y notificarlas al sistema nacional de farmacovigilancia (1, 2, 3). Para acceder a más información sobre la vigilancia en el protocolo de monitoreo de seguridad del molnupiravir de la OMS, consúltese el siguiente enlace (en inglés): https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Therapeutics-safety_monitoring-molnupiravir-2022.1.

TOXICIDAD PRECLÍNICA

En los estudios realizados en ratas en desarrollo, se observó un aumento del grosor de la placa de crecimiento asociado con una menor formación de hueso. Por ello, el molnupiravir no debe administrarse a los pacientes pediátricos (1, 2).

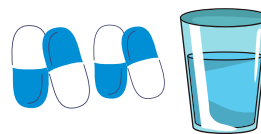
En la descendencia de animales preñados que recibieron molnupiravir, se observó letalidad embriofetal y teratogenicidad; por lo tanto, no debe administrarse a personas embarazadas o en período de lactancia. Además, se detectaron concentraciones bajas de NHC en crías de rata de 10 días de edad, lo que sugiere que el NHC puede estar presente en la leche materna, por lo que no debe administrarse a las personas que estén amamantando (1, 2, 4-6).

Se carece de datos sobre el efecto del molnupiravir en la espermatogénesis que permitan cuantificar los riesgos para el embrión o el feto concebido por progenitores que estén recibiendo o hayan recibido molnupiravir recientemente (1, 2, 7).

Los datos de toxicología genética demostraron que el molnupiravir es mutagénico in vitro, pero no existe evidencia de mutagenicidad en modelos animales. Se desconoce si puede ser cancerígeno en humanos (1, 2).

ANEXO

PREPARACIÓN DE UNA SOLUCIÓN ORAL DE MOLNUPIRAVIR



La recomendación es tragar las cápsulas de molnupiravir; si el paciente no puede tragar las cápsulas y no se dispone de tratamientos alternativos, se puede preparar una solución oral, de acuerdo con las siguientes instrucciones (5):

- Abrir 4 cápsulas de 200 mg (equivalentes a la dosis de 800 mg) y transferir el contenido a un recipiente o jeringa.
- Agregar aproximadamente 40 ml de agua al recipiente o jeringa.
- Disolver el contenido de la cápsula en el agua removiéndolo durante 3 minutos. Es posible que el contenido insoluble de la cápsula no se diluya por completo y que en la solución preparada se observen partículas enteras; se pueden administrar por vía oral.
- Esta preparación debe proporcionarse lo antes posible, en un lapso de máximo 2 horas. Antes, la solución se mezclará durante 1 minuto para volver a obtener la suspensión.
- La solución oral se administrará con equipo de protección personal según las normas locales.
- Para la eliminación de desechos peligrosos o biopeligrosos, se deben seguir los procedimientos locales.
- Lavarse las manos después de proporcionar la dosis.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Drugs to prevent COVID-19. Washington, DC: OMS; 2022 [consultado el 22 de marzo del 2022]. Disponible en: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/rec/E85WNb>.
2. Organización Mundial de la Salud. Practical information: molnupiravir, 28 de febrero del 2022. Washington, DC: OMS; 2022 (consultado el 22 de marzo del 2022). Disponible en: https://files.magicapp.org/guideline/d0e93c4f-ac0c-4cfb-bb72-1309caefaadb/files/Molnupiravir_Practical_Information_sheet_28Feb2022_r419344.pdf.
3. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones sobre el uso de antivirales, anticuerpos monoclonales y otras intervenciones para el manejo de pacientes con COVID-19 en América Latina y el Caribe, 1 de marzo del 2022. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55799>.
4. Administración de Alimentos y Medicamentos. Fact sheet for healthcare providers: Emergency use authorization for LAGEVRIO™ (molnupiravir) capsules. White Oak: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155054/download>.
5. Gobierno de Australia Occidental, Departamento de Salud. Drug Guideline - Molnupiravir (Lagevrio®), 17 de marzo del 2022. East Perth: NWA; 2022. Disponible en: https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0006/702816/Drug-guideline-use-of-molnupiravir-capsules-for-COVID-19.PDF.
6. Agencia Europea del Medicamento. Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. 27 de enero del 2022. Ámsterdam: EMA; 2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf.
7. Institutos Nacionales de la Salud. COVID-19 Treatment Guidelines, molnupiravir, 24 de febrero del 2022. Bethesda: NIH; 2022. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/molnupiravir/>.
8. Administración de Alimentos y Medicamentos. Fact Sheet for Patients and Caregivers, Emergency Use Authorization (EUA) Of LAGEVRIO™ (molnupiravir) capsules For Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). White Oak: FDA; 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/155055/download>.
9. Gobierno de Australia, Departamento de Salud. Information for patients, family and carers: molnupiravir, febrero del 2022. East Perth: NWS; 2022. Disponible en: https://www.cec.health.nsw.gov.au/_data/assets/pdf_file/0008/702818/Information-for-patients-family-and-carers-molnupiravir.PDF.
10. Bernal AJ, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, González A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022; 386:509-520. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>.
11. Gobierno del Reino Unido. Package leaflet: Information for the patient. Lagevrio 200 mg hard capsules. Molnupiravir, noviembre del 2021. Londres: Gobierno del Reino Unido; 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1030415/PIL_Lagevrio.pdf.
12. Sistema Nacional de Salud del Reino Unido. Who can and cannot take molnupiravir. 21 de diciembre del 2021. Londres: NHS; 2021. Disponible en: <https://www.nhs.uk/medicines/molnupiravir/who-can-and-cannot-take-molnupiravir/>.

OPS/HSS/MT/COVID-19/22-0021

© Organización Panamericana de la Salud, 2022. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Esta publicación tiene como objetivo que los profesionales de la salud conozcan los beneficios y riesgos potenciales del molnupiravir, un medicamento para tratar la COVID-19, que puedan tomar decisiones fundamentadas sobre el tratamiento de sus pacientes y brindarles la información necesaria para su uso correcto. Además, busca fomentar la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos al sistema nacional de farmacovigilancia.

www.paho.org/es

