

Impact of a Multifaceted Treatment
Against COVID 19 using repurposed
drugs with a Multi Mechanism
Approach.

The experience of Honduras.

Fernando Valerio, MD

Critical Care Medicine.

Hospital CEMESA. San Pedro Sula, Honduras

Opinion

The real face of COVID-19 in Honduras: a fight limited by low resources

La verdadera cara del COVID-19 en Honduras: una lucha limitada por bajos recursos

Rina Medina,^{a,1} Jandy Flores,^a Óscar Díaz,^b Fernando Valerio^c

- 4093 public hospital beds and 1573 in the Social Security System.
- 0.4 hospitales per 100,000 inhabitants.
- 9.5 hospital beds for each 100,000 inhabitants.
- 125 critical care beds for 9 million inhabitants.
- 6 physicians for every 10,000 inhabitants.
- 18 Adult & 27 Pediatric Critical Care specialists.

INNOVARE REVISTA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA VOL. 9, NO. 2, 2020



INNOVARE Revista de Ciencia y Tecnología

Sitio web: www.unitec.edu/innovare/



Honduras, el segundo país de América con la tasa de letalidad más alta por covid-19

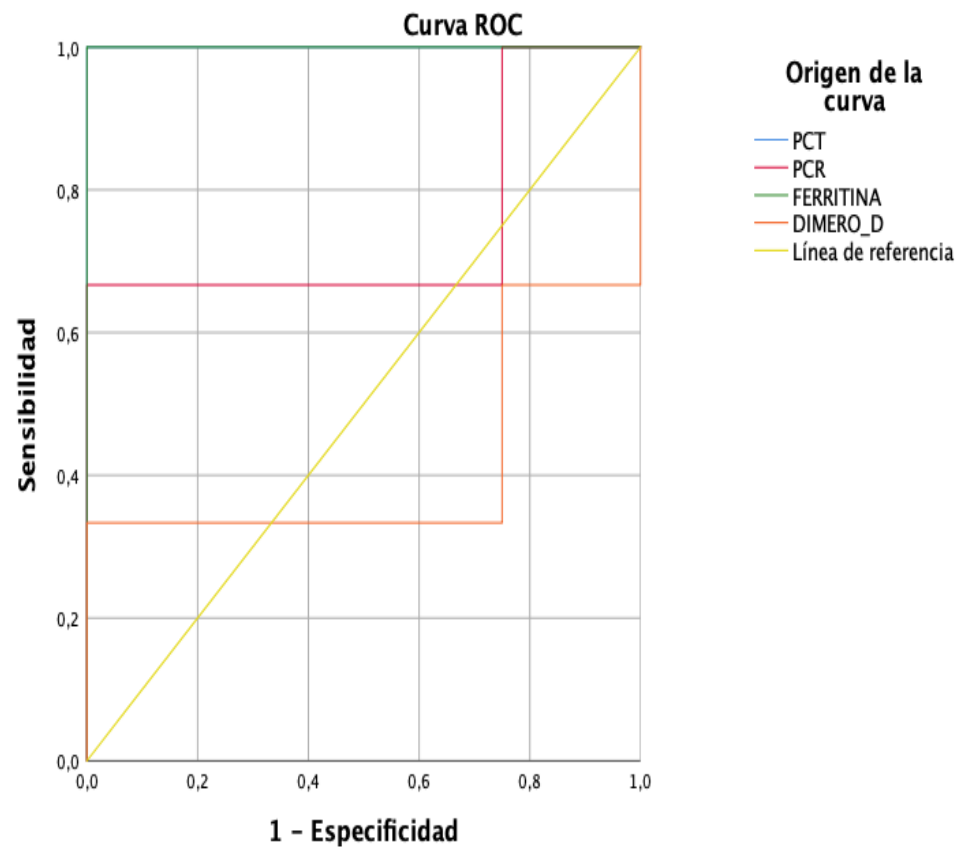
ACTUALIDAD

Coronavirus: Honduras entre los 30 países del mundo con mayor tasa de letalidad por covid-19



The prognostic value of acute phase reactants and the clinical characteristics of COVID -19 patients in Honduras ICU.

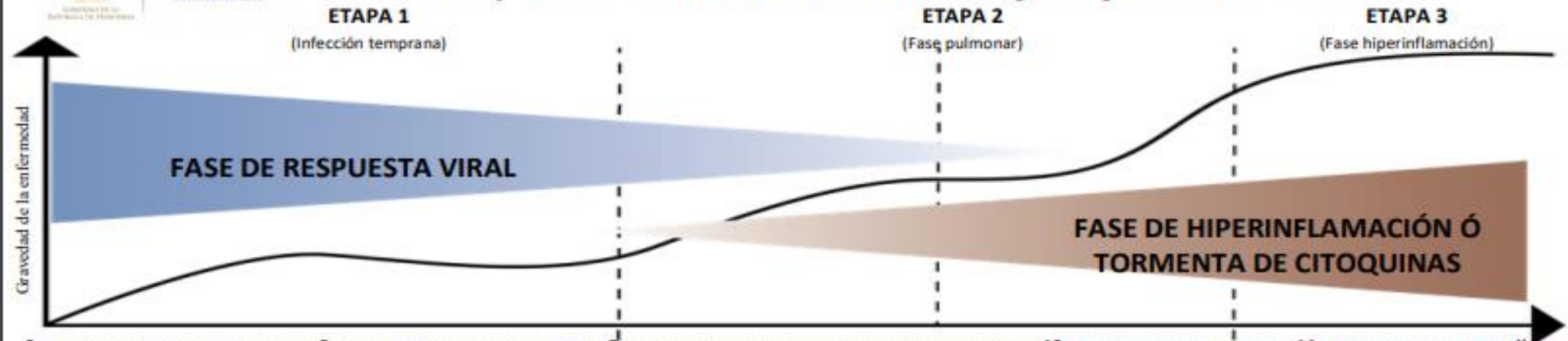
Fernando Valerio Pascua, MD,^a Oscar Diaz, MD,^b Rina Medina,MD^c , Jandy Flores, MD^c, Hector Pineda, MD^d, Brian Contreras, MD^e, Anupamjeet Sekhon, MD^e, Miguel Sierra- Hoffman, MD^f,



Parameters	Area under the Curve	P-value
Ferritin	1.0	0.034
CRP	0.75	0.28
PCT	1.0	0.034
D-Dimer	0.4	0.7

Prognostic value of acute phase reactants in COVID- 19 patients, with a negative outcome

Manejo clínico del COVID-19 en Honduras según etapas de la enfermedad



Fase de respuesta viral			II A		II B	Fase de Hiperinflamación o tormenta de citoquinas
<p>1A: Pacientes asintomáticos con pruebas rt-PCR (POSITIVA) y/o Prueba de tamiage rápido de Antígeno/anticuerpo (POSITIVA)</p> <p>Parámetros de laboratorio: En estos pacientes no es necesario la realización de exámenes complementarios</p> <p>Manejo: M-I • Autoaislamiento en el hogar con lavado frecuente y adecuado de manos, uso de alcohol gel, mascarilla y distanciamiento físico • Gárgaras con 15 ml cada 6 horas por 7 días con solución de Medicamento antitérmico / Lavados Nasales realizar 2 - 3 aspiraciones (0.5ml cada una) en cada fosa nasal c/6hrs x 7 días. • Acetaminofén 500 mg V.O. / día x 5 días. • Ivermectina 200 µg/kg V.O. / día x 3-5 días. • Zinc 50 mg V.O. c/ 12 horas x 10 días. • Hidroxicloroquina Base 310mg (Eq 400 mg) V. O. c/12 hrs Primer Día, Luego Base 330 mg (Eq 400 mg) c/día x 4 días para completar los 5 días. • Acetaminofén 500mg V.O. c/6 hrs o Ibuprofeno 600mg V.O c/8 hrs en caso de fiebre.</p>	<p>1B: Paciente sin signos de alarma ni factores de riesgo, laboratorialmente normal con síntomas leves.</p> <p>Parámetros de laboratorio: 1. Oximetría de Pulso: debe ser mayor de 94% 2. Hemograma seriado: normal, linfopenia con o sin neutrofilia 3. Proteína C Reactiva: Negativa 4. RX: Normal</p> <p>Manejo: M-A-I-Z-H • Autoaislamiento en el hogar con vigilancia médica, si no se puede realizar revisiones médicas diarias se debe referir al CETTE, las cuales deberán ser realizadas por los ESFAM o los ERR. • Gárgaras con 15 ml cada 6 horas por 7 días con solución de Medicamento antitérmico / Lavados Nasales realizar 2 - 3 aspiraciones (0.5ml cada una) en cada fosa nasal c/6hrs x 7 días. • Acetaminofén 500 mg V.O. / día x 5 días. • Ivermectina 200 µg/kg V.O. / día x 3-5 días. • Zinc 50 mg V.O. c/ 12 horas x 10 días. • Hidroxicloroquina Base 310mg (Eq 400 mg) V. O. c/12 hrs Primer Día, Luego Base 330 mg (Eq 400 mg) c/día x 4 días para completar los 5 días. • Acetaminofén 500mg V.O. c/6 hrs o Ibuprofeno 600mg V.O c/8 hrs en caso de fiebre.</p>	<p>1C: Paciente con factores de riesgo, sin signos de alarma y laboratorialmente normal.</p> <p>Parámetros de laboratorio: 1. Oximetría de Pulso: debe ser mayor de 94% 2. Hemograma seriado: normal, linfopenia con o sin neutrofilia 3. Proteína C Reactiva: Negativa 4. RX: Normal</p> <p>Manejo: M-A-I-Z-H • Autoaislamiento en el hogar con vigilancia médica, si no se puede realizar revisiones médicas diarias se debe referir al CETTE, las cuales deberán ser realizadas por los ESFAM o los ERR. • Gárgaras con 15 ml cada 6 horas por 7 días con solución de Medicamento antitérmico / Lavados Nasales realizar 2 - 3 aspiraciones (0.5ml cada una) en cada fosa nasal c/6hrs x 7 días. • Acetaminofén 500 mg V.O. / día x 5 días. • Ivermectina 200 µg/kg V.O. / día x 3-5 días. • Zinc 50 mg V.O. c/ 12 horas x 10 días. • Hidroxicloroquina Base 310mg (Eq 400 mg) V. O. c/12 hrs Primer Día, Luego Base 330 mg (Eq 400 mg) c/día x 4 días para completar los 5 días. • Acetaminofén 500mg V.O. c/6 hrs o Ibuprofeno 600mg V.O c/8 hrs en caso de fiebre.</p>	<p>IIA-1: Paciente sin factores de riesgo con signos de enfermedad respiratoria y parámetros inflamatorios alterados (PCR) (Manejo en CETTE u hospital)</p> <p>Signos de alarma: diseña, taquipnea Parámetros de laboratorio: 1. Oximetría de Pulso: mayor de 94% 2. Hemograma: linfopenia más pronunciada, neutrifilia ó ambas 3. Elevación de enzimas hepáticas. 4. Proteína C Reactiva: Positiva 5. RX: opacidades irregulares de vidrio esmerilado</p> <p>Manejo: M-A-I-Z-H + Antiinflamatorio-Anticoagulantes (A-A) Acetaminofén 500mg V.O. c/6 hrs en caso de fiebre o Ibuprofeno 600mg V.O c/8 hrs en caso de fiebre + Antiinflamatorios (Colchicina 1.5 mg V.O primera dosis, luego 0.5 mg V.O c/12 hrs + Prednisona 1-1.5mg/kg/día, o vía endovenosa Dexametasona o Metilprednisolona) + Anticoagulantes (Rivaroxabán 20 mg V.O. c/día o Apixabán 5mg V.O. c/12 hrs hasta 14 días) + Pronación voluntaria + Autoaislamiento en el hogar con vigilancia médica ó referencia a los CETTE si presenta signos de alarma y requiere estabilización + Cita control en el CETTE en 48 horas.</p>	<p>IIA-2: Paciente con factores de riesgo con signos de enfermedad respiratoria y parámetros inflamatorios alterados (PCR) (Manejo en sala de estabilización en CETTE u hospital)</p> <p>Signos de alarma: diseña, taquipnea Parámetros de laboratorio: 1. Oximetría de Pulso: mayor de 94% 2. Hemograma: linfopenia más pronunciada, neutrifilia ó ambas 3. Elevación de enzimas hepáticas. 4. Proteína C Reactiva: Positiva 5. RX: opacidades irregulares de vidrio esmerilado</p> <p>Manejo: M-A-I-Z-H + A-A • Ingreso a sala de estabilización CETTE según + Acetaminofén 500mg V.O. c/6 hrs en caso de fiebre o Ibuprofeno 600mg V.O c/8 hrs en caso de fiebre + Antiinflamatorios (Colchicina 1.5 mg V.O primera dosis, luego 0.5 mg V.O c/12 hrs + Prednisona 1-1.5mg/kg/día, o vía endovenosa Dexametasona o Metilprednisolona) + Anticoagulantes (Rivaroxabán 20 mg V.O. c/día o Apixabán 5mg V.O. c/12 hrs hasta 14 días) + Cita control en el CETTE en 48 horas luego del alta de sala de estabilización + Pronación Voluntaria • Si después de 24-48 no mejora, referir al hospital.</p>	<p>Paciente con o sin factores de riesgo, signos de alarma y parámetros inflamatorios alterados (manejo en área de estabilización de CETTE luego referencia a hospital)</p> <p>Signos de alarma: diseña, taquipnea, dolor torácico, signos disfunción orgánica Parámetros de laboratorio: Con una de las siguientes: 1. Oximetría de Pulso: menor de 94% 2. Hemograma seriado linfopenia más pronunciada, neutrifilia ó ambas 3. Proteína C Reactiva: Positiva 4. RX: opacidades irregulares de vidrio esmerilado 5. TAC de Tórax: opacidades en vidrio esmerilado</p> <p>Estabilización en los CETTE en la medida de lo posible, posteriormente: • Referencia inmediata al Hospital más cercano ser anexo 4. • Oxigenoterapia de 1-5 litros por naso cánula y escalar a oxígeno con mascarilla con reservorio máximo 15 litros + completar M-A-I-Z-H + Colchicina 1.5 mg V.O primera dosis, luego 0.5 mg V.O c/12 hrs + Dexametasona 20 mg IV o Metilprednisolona siempre manteniendo la conversión a Prednisona de 2mg/kg + Rivaroxabán 20 mg V.O. c/día o Apixabán 10 mg V.O. c/12 hrs hasta 20-45 días o Heparina BPM: Enoxaparina 1 mg S.C. /kg / día , de no contar con la disponibilidad de Heparina de BPM utilizar Heparina no fraccionada 5,000 UI por vía IV cada 6 horas para utilizarla en infusión IV si necesario controles o monitoreo de TTP</p>	<p>Paciente con SDRA y parámetros laboratoriales alterados (manejo estrictamente hospitalario)</p> <p>Parámetros de laboratorio: Con una de las siguientes: 1. Oximetría de Pulso: menor de 90% 2. Proteína C Reactiva: Positiva 4. RX: opacidades irregulares de vidrio esmerilado 5. TAC de Tórax: opacidades en vidrio esmerilado, consolidado, otros. 6. Dímero D: elevado 7. Ferritina y procalcitonina: elevada 8. Enzimas hepáticas: elevadas 9. TTP</p> <p>Manejo hospitalario: Completar M-A-I-Z-H + Antiinflamatorios + Anticoagulantes + Tocilizumab (en pacientes sin respuesta a antiinflamatorios durante 48-72 hrs o más) + Antibioticoterapia + Pronación voluntaria + Soporte ventilatorio (oxygeno alto flujo, ventilación no invasiva). Evitar en la medida de lo posible la intubación.</p>

Actualizado el 11 de septiembre de 2020

MAIZ

MAIZ A-A-A

CATRACHO

Nota: Los exámenes complementarios pueden identificar la evolución de los pacientes a formas más severas de la enfermedad.

National TV

TSI

IN VIVO 30/30

5:45 PM

Gráfico de líneas que muestra dos series de datos a lo largo del tiempo. El eje vertical representa una métrica no especificada, y el eje horizontal muestra una línea de tiempo. Una línea superior (verde) y una línea inferior (naranja) muestran tendencias divergentes. Debajo del gráfico hay una tabla con varias columnas de datos.

Periodo	Series 1 (Verde)	Series 2 (Naranja)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

ESTUDIO 30/30

TSI

IN VIVO 30/30

5:44 PM

SAN PEDRO SULA

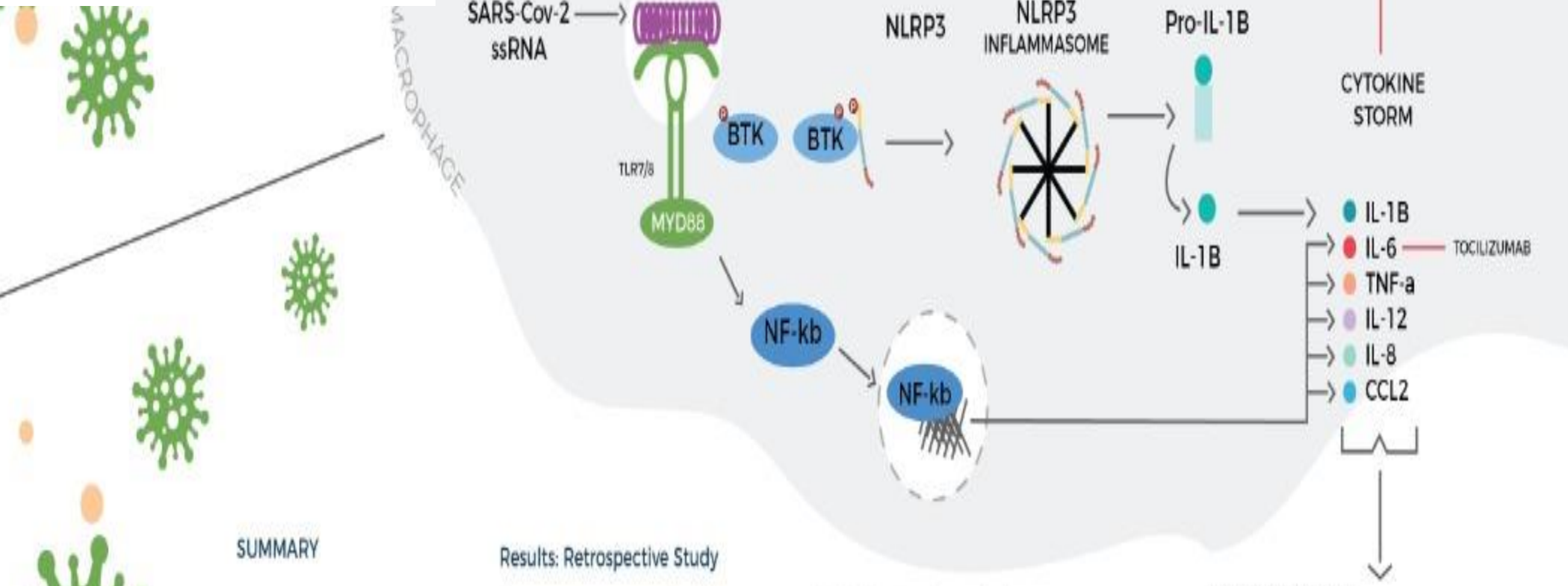
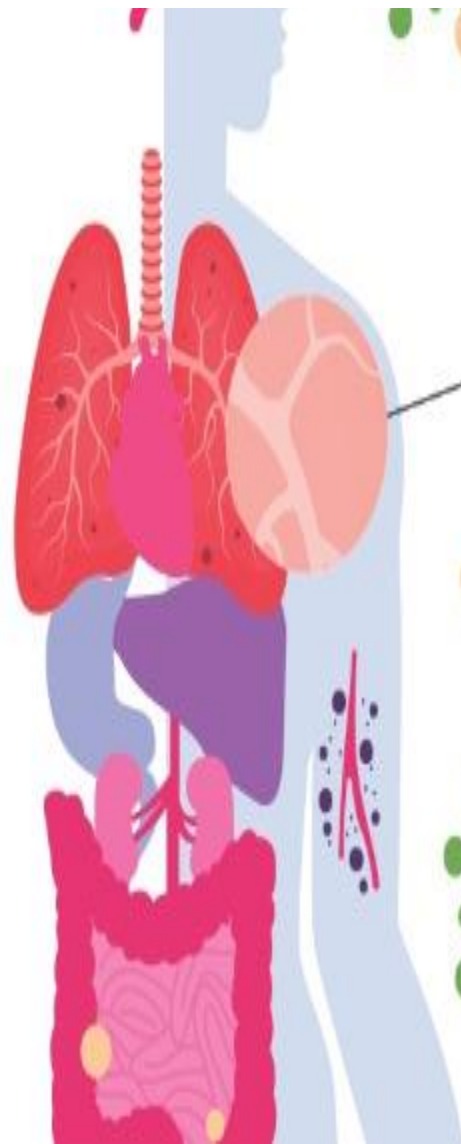
TEXAS, EE.UU.

Virtual Education

The slide on the screen is titled "Modelo temporal del COVID-19 en Honduras según etapas de la enfermedad" and is divided into three stages: ETAPA 1 (infección temprana), ETAPA 2 (fase asintomática), and ETAPA 3 (fase hiperinflamatoria). It features a graph of "Cantidad de la infección" over time, showing a blue area for "FASE DE RESPUESTA VIRAL" and a brown area for "FASE DE HIPERINFLAMACIÓN O TORMENTA DE CITOQUINAS". Below the graph is a table with columns for "E1", "E2", and "E3", detailing clinical and laboratory findings for each stage.

ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3
FASE DE RESPUESTA VIRAL		FASE DE HIPERINFLAMACIÓN O TORMENTA DE CITOQUINAS
ETAPA 1 infección temprana	ETAPA 2 fase asintomática	ETAPA 3 fase hiperinflamatoria
FASE DE RESPUESTA VIRAL		FASE DE HIPERINFLAMACIÓN O TORMENTA DE CITOQUINAS
E1	E2	E3
FASE DE RESPUESTA VIRAL		FASE DE HIPERINFLAMACIÓN O TORMENTA DE CITOQUINAS

A multi-mechanism approach reduces length of stay in the ICU for severe COVID-19 patients



SUMMARY

Results: Retrospective Study

Outcome	MMA N = 35	SOC N = 30	Mean difference	P-value	95% CI
LOS in ICU (mean days)	7.3	14.2	6.9 days	0.003	2.49-11.3
Mortality (%)	5(14)	12(40)	-	0.01	-

*LOS: length of stay, ICU: intensive care unit, MMA: multi-mechanism approach, SOC: standard of care, CI: confidence interval. Unadjusted analysis showing significant difference in mortality and length of stay reduction (between the survivors).

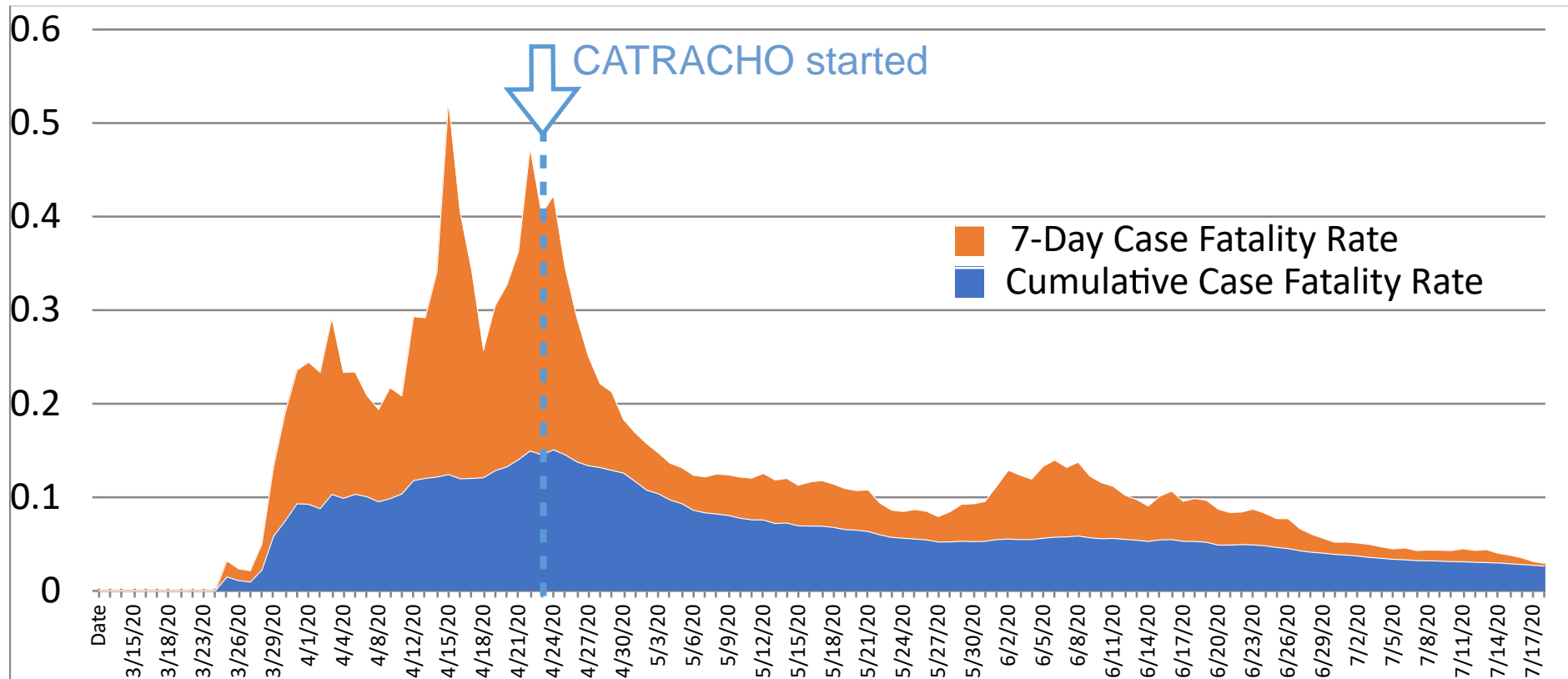
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245025.t004>

Inpatient Treatment

	Intervention	Purpose	Dose	Duration	Comments
Inpatient (CATRACHO)	Dexamethasone	Anti-inflammatory	0.2-0.4 mg/kg IV daily	5-7 days	May substitute methylprednisolone (1-2 mg/kg/day divided every 6 hours)
	Colchicine	Anti-inflammatory	1 mg orally every 12 hours first day, then 0.5 mg orally every 12 hours	5 days	Adjust for renal function
	Tocilizumab	Anti-inflammatory rescue	4-8 mg/kg IV	Once. May repeat X 1 in 3 days if inadequate response	Second dose for worsening acute phase reactants and ventilation parameters
	Ivermectin	Immunomodulation (IL-6 inhibition)	200 micrograms/kg orally on a full stomach	5 days	
	Zinc	Anti-viral	50 mg q 12 hours	10 days	
	Azithromycin	Anti-viral	500 mg po q day	5 days	
	Low molecular weight heparin	Anticoagulant	1 mg/kg every 12 hours subcutaneously	14 days	Alternative apixaban or rivaroxaban orally
	Hi flow oxygen and pronation	Oxygenation	Pulse oximetry above 92%	Until no longer required	

Outpatient treatment

MAIZ	Outpatient	Sodium hypochlorite 0.25% + Hydrogen peroxide	Anti-septic	3 mouthwashes (without swallowing) and 2 nasal sprays every 6 hours	7 days	
		Azithromycin	Anti-viral	500 mg po q day	5 days	
		Ivermectin	Immunomodulation (IL-6 inhibition)	200 micrograms/kg orally on a full stomach	5 days	
		Zinc	Anti-viral	50 mg q 12 hours	10 days	
MAIZ-AA		Prednisone	Anti-inflammatory	1-1.5 mg/kg daily	7 days	If not improved after 7 days of MAIZ. Additional 3 days per inflammatory markers
		Colchicine	Anti-inflammatory	1 mg orally first dose, then 0.5 mg orally every 12 hours	7-10 days	If not improved after 7 days of MAIZ. As tolerated
		Rivaroxaban	Anticoagulant	20 mg po q day	14 days	If not improved after 7 days of MAIZ. Alternative apixaban 5 mg q day orally



The cumulative case fatality rate is the cumulative ratio of COVID-19 deaths to known cases. The 7-Day Case Fatality Rate is ratio of the sum of COVID-19 deaths and sum of known cases for the day and the previous six days. The CATRACHO protocol was first implemented on April 23, 2020.



Chi-squared analysis

- Partitioned COVID deaths and cases into pre-CATRACHO (<April 24) and post-CATRACHO (\geq April 24).

	Deaths	Survivals
Pre-CATRACHO	76	432
Post-CATRACHO	773	30685

```
> chisq.test(table)
```

Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction

```
data: table
```

```
X-squared = 297.48, df = 1, p-value < 2.2e-16
```

p-value is effectively zero: 2.2×10^{-16}



Table 1. Partitioned COVID-19 deaths and cases into Pre-MMA (<April 24th) and post-MMA (>April 24th)




	Deaths	Survivals	Total	Case fatality rate (%)
Pre-MMA	76	432	508	14.5
Post-MMA	773	30685	31,458	2.4

Projection of lives saved

- 4/23: 510 cases, 46 deaths, 14-day case fatality rate = 0.099
- 9/10: 65218 cases, 2034 total deaths, 14-day case fatality rate = 0.027
- $(65218 - 510 \text{ cases}) \times 0.099 \text{ rate on } 4/23 = 6406 \text{ projected deaths after } 4/23$
- $6406 \text{ projected} - (2034 - 46 \text{ actual deaths after } 4/23) =$
- **4418 Lives Saved (Estimated) by reduction of the case fatality rate with MMA**



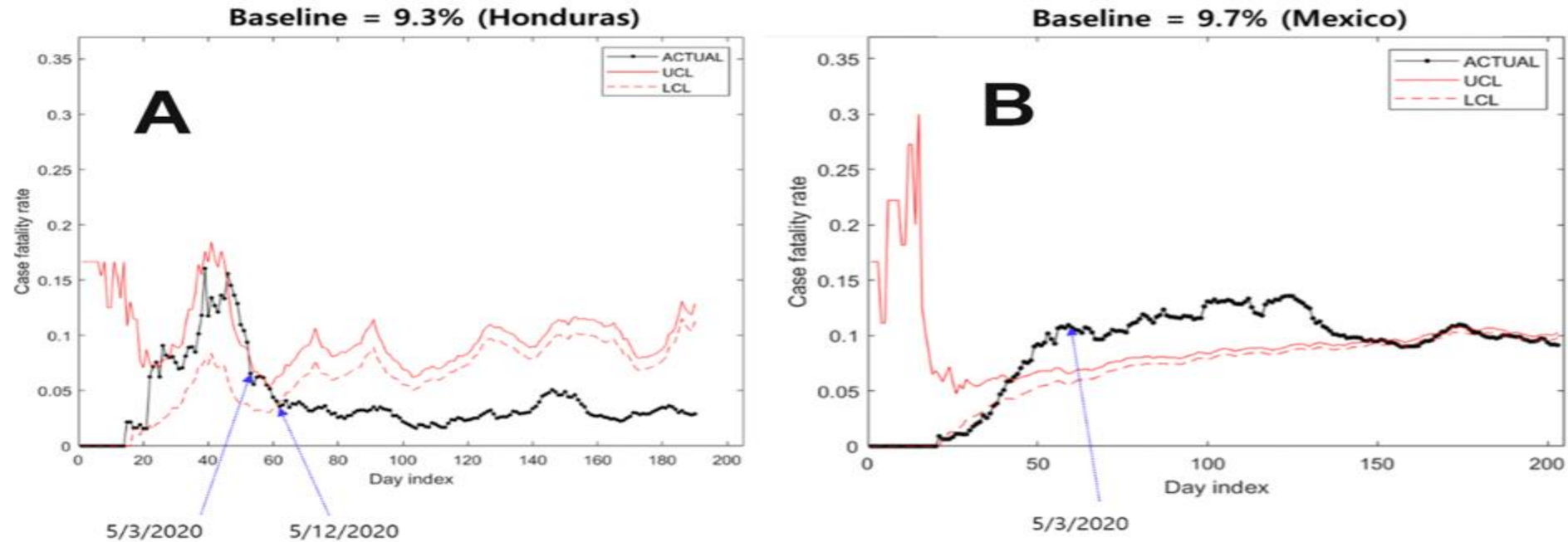
Early multidrug treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) and decreased case fatality rates in Honduras

 Sidney Ontai, Li Zeng, Miguel Sierra Hoffman, Fernando Valerio Pascua,  Vincent VanBuren,  Peter A McCullough

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260223>

FIGURE 2:

Shewhart control chart upper and lower control limits for 14 day rolling average case fatality rate. Control limits were calculated using a baseline which was the average case fatality as of May 3, 2020 for Honduras (A) and Mexico (B); and as of June 10, 2020 for Honduras (C).

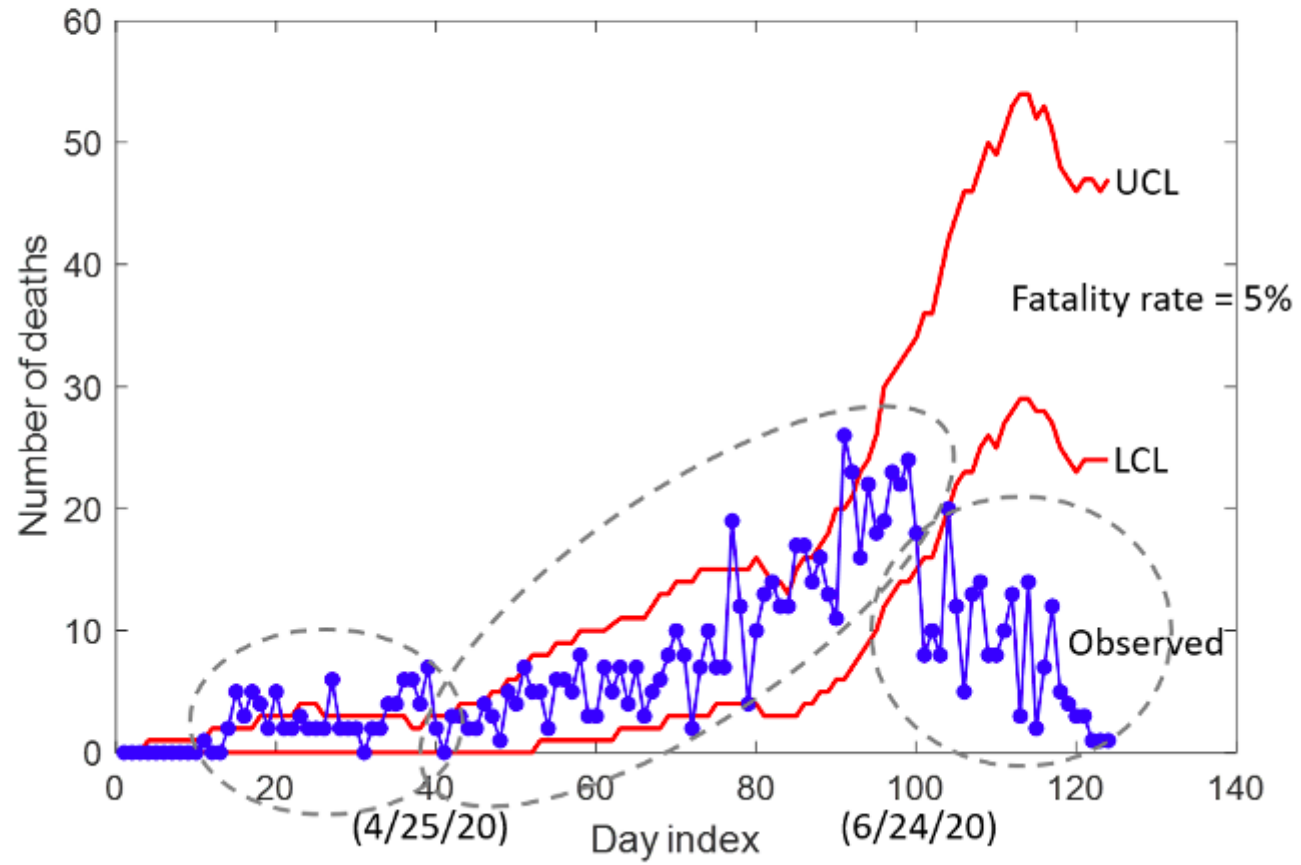


2. Death count data in SPC perspective

Totally 124 days. Day index is used in the figure.

40th day = 4/25/2020

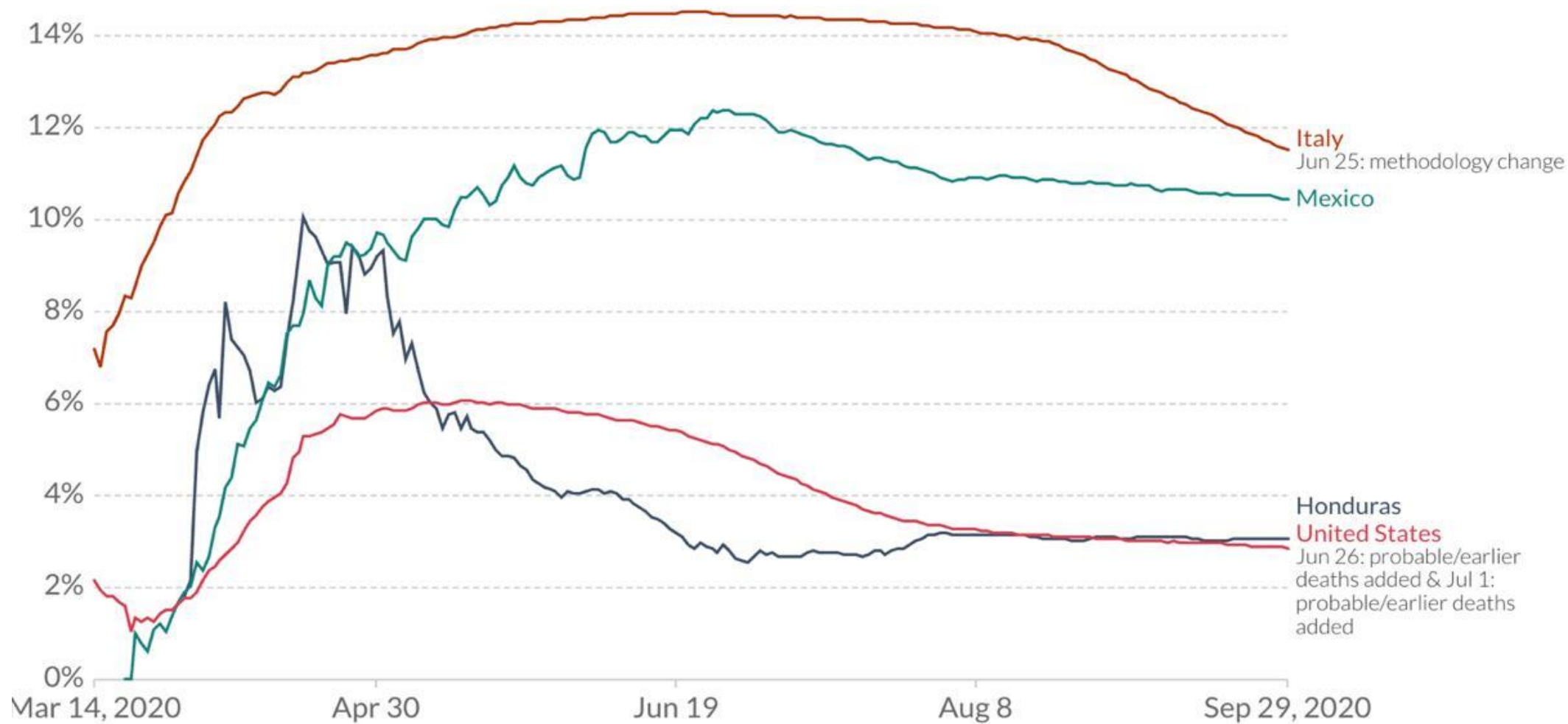
100th day = 6/24/2020



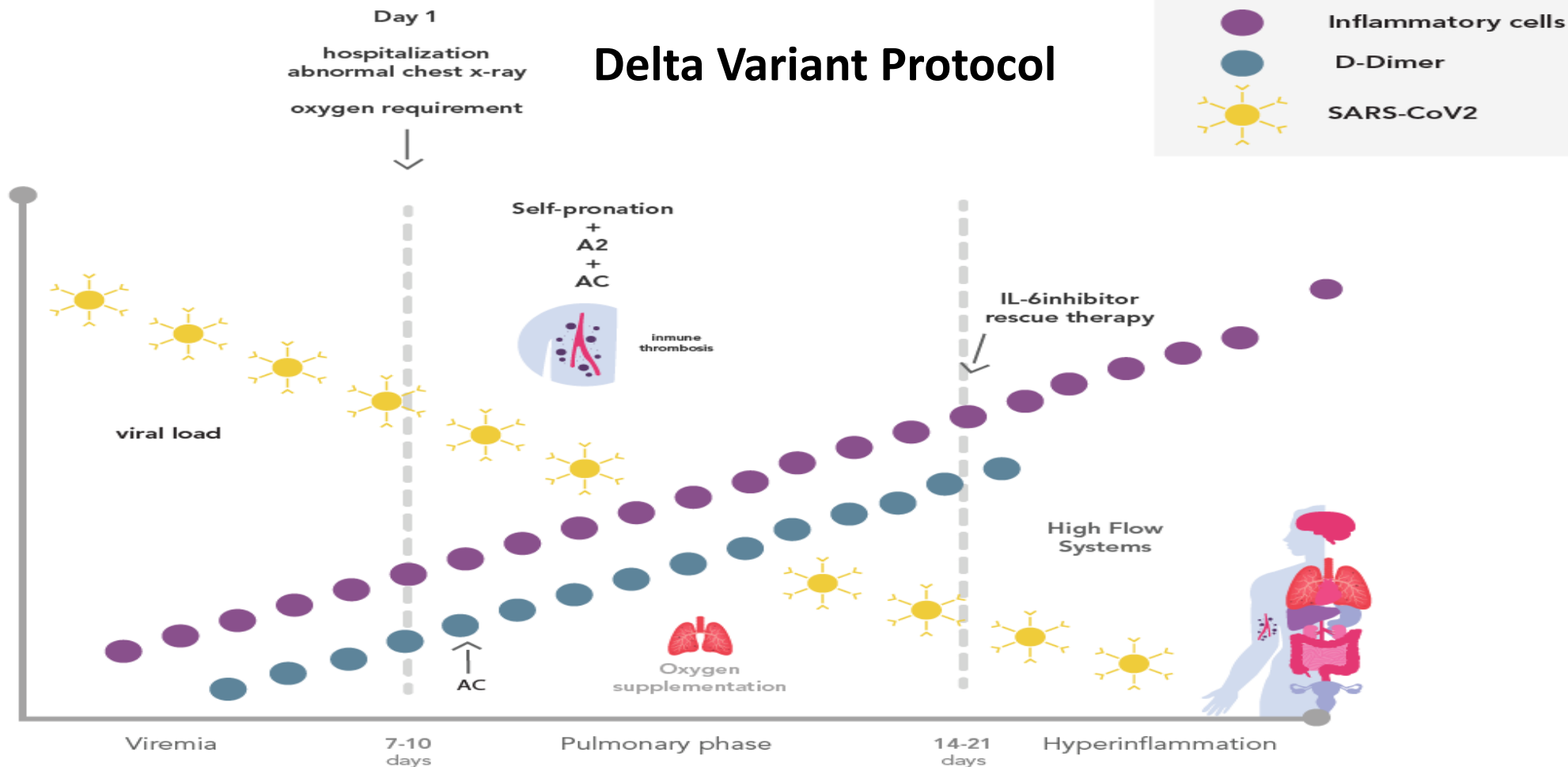
Case fatality rate of the ongoing COVID-19 pandemic

The Case Fatality Rate (CFR) is the ratio between confirmed deaths and confirmed cases. During an outbreak of a pandemic the CFR is a poor measure of the mortality risk of the disease. We explain this in detail at OurWorldInData.org/Coronavirus

[+](#) Add country



Delta Variant Protocol



Ivermectin 0.4mg-0.6 mg/kg for 5 dys.
 Colchicine 0.5 mg BID for 14 days.
 Aspirin 100 per day for 14 days
 Fluvoxamine 50 mg BID for 3 days, the
 100 mg BID to complete 10-14 days.
 Famotidine 40 mg BID for 14 dyas

Apixaban 5 mg PO BID for 14 days
 Prednisolone 1 mg/kg for 5 días.
 If no Improvement
 Methilprednisolone 250-500 mg for
 3 days

→ High flow therapy
 IL-6inhibitor rescue
 therapy

Results:

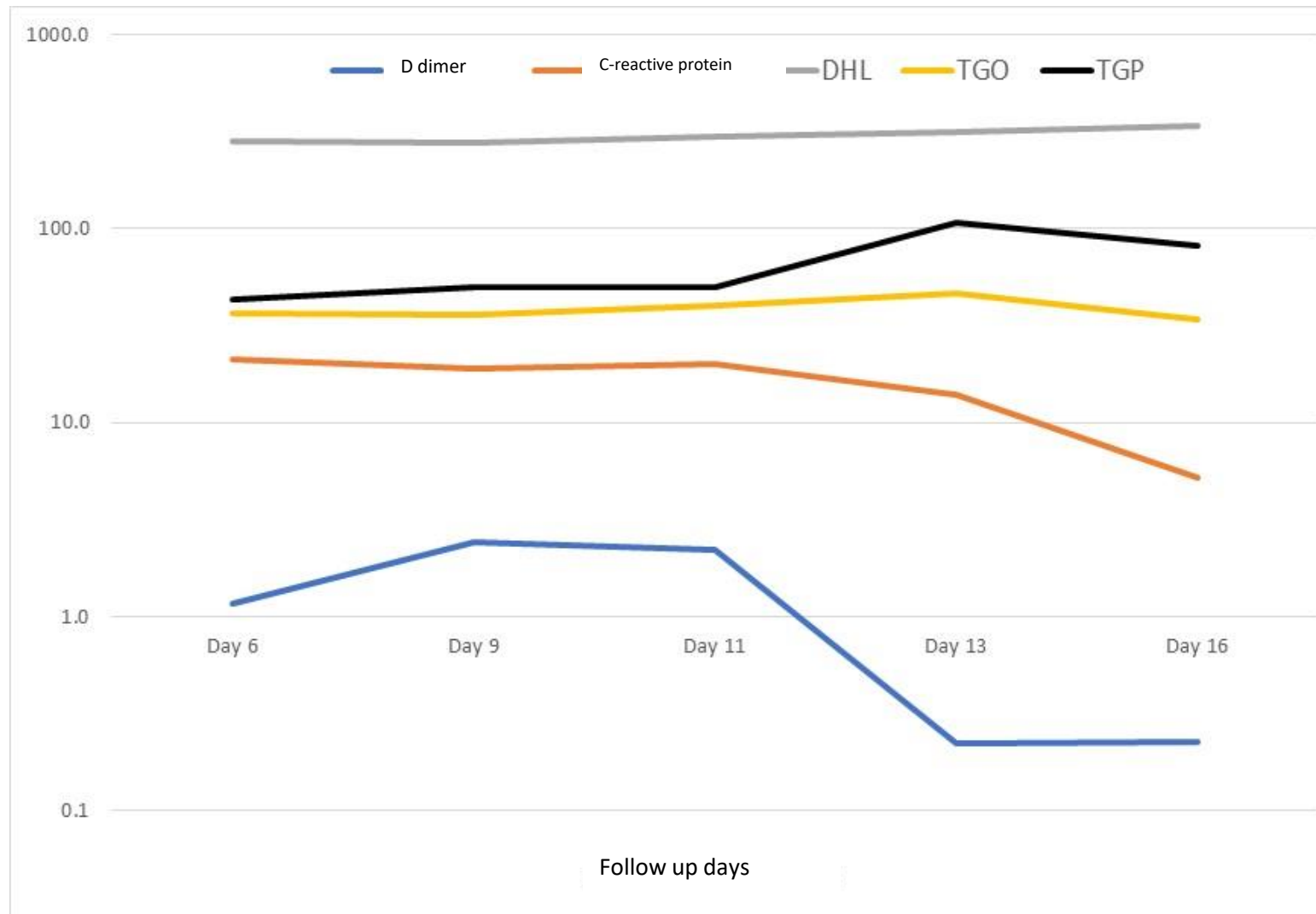
- 415 patients, 208 men (50.1%) and 207 women (49.9%)
- Average age 47.4 (46.8 men and 47.9 women $p = 0.5$).
- 94 were above 60 yo: 45 (22.2%) men and 49 (24.1%) women.
- 254 (61%) had no vaccination, and 161 (38.7%) had at least 1 vaccine and 102 (24.5%) had completed vaccine (Astra Zeneca, Pfizer, Moderna, JJ) .
- 116 (28.0%) had a BMI greater than 30 and 176 (47.8%) had at least 1 comorbidity.

Results

- 1 death (**0.2%**, 95%CI 0.04-1.2%) (50 yo unvaccinated female ,took steroids since day 2 with moderate disease, sat 93-94%)
- **3.3%** (14) patients required Oxygen supplement. (95% IC: 2.0-5.5%)
- **6.1%** (27) patients required hospitalization. (95% IC: 4.2-8.7%)
- The average hospital stay was **5.9 days** Median 5.5, Range 0-15).

- **Significant Risk Factors to Require Hospitalization.**
- Significant
- Elderly (RR = 2.3, 95% CI: 1.1-4.7, p = 0.02)
- Have comorbidities (RR = 2.0, 95% CI: 0.9-4.5, p = 0.03)
- Vaccinated at the time of the study: (RR = 0.2, 95% CI: 0.08-0.6, p = 0.0009) / Protector
- Late start Fluvoxamine/Ivermectin(> 3 days): (RR = 3.8, 95% CI: 1.5-10.0, p = 0.001)

Biomarkers:



Research Projects



UNAH

FACULTAD DE CIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

MAESTRÍA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y ZONÓTICAS

CONSTANCIA DE RESOLUCIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN No. 04-2021

Por este medio, el Comité de Ética de Investigación de la Maestría de Enfermedades Infecciosas y Zoonóticas (CEI-MEIZ), hace CONSTAR que el proyecto de investigación:

Título: “Impacto de la fluvoxamina en pacientes con COVID-19: estudio abierto, controlado y aleatorizado”

Presentado por los Investigadores: Dr. Miguel Sierra Hoffman (Investigador principal), Dra. Tannya Díaz Mendoza, Dr. Huber Valenzuela Cervantes, Dra. Alejandra Esther Flores Salgado, Dra. Anita Lewis, Dra. Silvia Portillo, Dr. Fernando Valerio Pascua y Dr. Elsa Palau (Coinvestigadores).



UNAH

FACULTAD DE CIENCIAS

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

MAESTRÍA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y ZONÓTICAS

CONSTANCIA DE RESOLUCIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN No. 02-2021

Por este medio, el Comité de Ética de Investigación de la Maestría de Enfermedades Infecciosas y Zoonóticas (CEI-MEIZ), hace CONSTAR que el proyecto de investigación:

Título: “Ensayo clínico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo para determinar la eficacia de Clorfeniramina en Spray nasal en la recuperación clínica y reduciendo el tiempo de negativización del PCR nasofaríngeo en pacientes adultos con COVID-19”

Presentado por los Investigadores: Dr. Fernando Valerio Pascua (Investigador principal) y Dr. Carlos Alberto López (Co-investigador).

Institución (es): Hospital CEMESA, SPS.

Thanks