

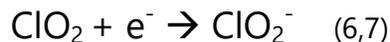
## Información técnico-científica sobre el *dióxido de cloro* y sus implicaciones para la salud

### 1) ¿Qué es el dióxido de cloro?: datos sobre propiedades físico-químicas

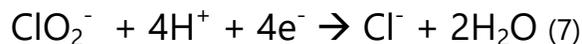
El dióxido de cloro (fórmula química  $\text{ClO}_2$ ) es un compuesto químico gaseoso a temperatura ambiente color rojizo a amarillo-verde que es altamente soluble en agua (3,01 g/L a 25 °C) y forma una solución acuosa amarilla-verde. (1–4) Tiene un olor desagradable similar al del cloro y el ácido nítrico. (1)

Se considera un gas peligroso que no existirá en el ambiente por periodos largos de tiempo debido a su naturaleza reactiva: si se libera al ambiente se degrada, al igual que al contacto con la luz solar (ésta lo degrada en gas cloro ( $\text{Cl}_2$ ) y oxígeno). (1,2) Al contrario, es estable en la oscuridad. (3,5) También se descompone en gas cloro y oxígeno al exponerse a un calor bajo, sonidos, llamas y presiones bajas a bajas concentraciones.(2)

De un modo análogo, por su naturaleza oxidante e inestable, reacciona rápidamente con otros compuestos en condiciones de demanda de oxidantes y forma el ión clorito, como se muestra en la reacción siguiente: (3,6,7)



El ión clorito es también un compuesto oxidante altamente reactivo (2,3) y puede reducirse aún más, lo que da lugar al ión cloruro, el producto final de degradación del dióxido de cloro, tal y como muestra la reacción a continuación: (7)



En el agua, en ausencia de agentes reductores, el dióxido de cloro se desproporciona o disocia en ión clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ) y, en menor medida, en ión clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ) (3,7) de la siguiente manera:

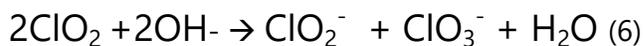


De tal modo, se dice que hay una gran interconversión entre estos agentes cuando se encuentran disueltos en agua (3). Un estudio epidemiológico determinó que en agua potable desinfectada con dióxido de cloro (ver más adelante la sección *Usos*) y

posteriormente almacenada, tal compuesto rápidamente desaparece en 2-4 horas y las concentraciones de clorito aumentan simultáneamente. (2,3)

Datos que corresponden al comportamiento en sistemas de aguas indican que aproximadamente del 30% al 70% del dióxido de cloro aplicado al agua que se tratará eventualmente forma clorito, mientras que menos del 20% forma clorato. (5)

Las soluciones acuosas en las que sólo se encuentra el dióxido de cloro no sufrirán ninguna hidrólisis apreciable cuando el pH se encuentre entre 2 y 10. (2,8) En una solución de agua pura, en ausencia de agentes reductores y de radiación ultravioleta el dióxido de cloro es estable, sin embargo, en agua normal la degradación a clorito y clorato ocurre en función de la basicidad de la solución y es catalizada por iones metálicos de transición como el hierro y el cobre, así como iones de hipobromito e hipoclorito. (5) La reacción que toma lugar en entornos básicos está a continuación:



Por ejemplo, en una solución alcalina se forma rápidamente una mezcla de clorito y clorato. Una concentración de dióxido de cloro entre los 5 y 10 mg/L (equivalentes a ppm en solución) a un pH de 12 tendrá una vida media de descomposición de 20 a 180 minutos. Ahora bien, la concentración de clorato será mayor a pH bajo (ácidos): se han formado un 10% y un 15% de clorato a partir del dióxido de cloro a pH de 4 y 7, respectivamente. A un pH de 10 los iones cloruro no se forman del todo. Soluciones diluidas neutrales o ácidas son estables si permanecen frías, bien selladas y protegidas de la luz. (2,6,8)

El dióxido de cloro también es reducido a clorito, clorato y cloruro por reacciones con componentes totalmente orgánicos. (5) Además, se dice que cuando entra en contacto con compuestos orgánicos e inorgánicos, del 50 al 70% se transformará a clorito y cloruro. (2)

Al igual que en el contexto del aire ambiente, las soluciones acuosas son el blanco de fotodescomposición parcial, pero en este caso se forma clorato a través de la descomposición fotolítica del dióxido de cloro y clorito preexistentes, tanto por la luz solar como por la luz fluorescente. (8) Otros autores mencionan que su naturaleza fotorreactiva producirá clorato, clorito y cloruro, especialmente en soluciones alcalinas. (5)

Al estar disuelto en agua tiene un umbral de sabor y olor de 0,4 mg/L. (5,8,9) Otros autores reportan que podría ser menor: 0,2 mg/L. (5) Este umbral del olor disminuye cuando aumenta la temperatura o disminuye la presión, así como puede ocurrir cuando se evapora el gas a partir del agua fría potable (desinfectada con  $\text{ClO}_2$ ) cuando sale del grifo. (5)

A concentraciones que exceden el 10% v/v a 1 atm de presión se convierte en un explosivo. (2,5)

Cabe aclarar que el clorito es una especie iónica por lo que no se espera que se volatilice y no existirá en fase de vapor. (2)

## 2) Usos principales

- Gracias a sus propiedades oxidantes tiene funcionalidad como desinfectante del agua, un proceso importante de su potabilización. (1,3) Como desinfectante, cumple con la definición de agente químico que inhibe o elimina microorganismos. (10) Gracias a su alta reactividad tiene la capacidad de matar bacterias y otros microorganismos en el agua con una efectividad mayor que el gas cloro y en un rango de pH amplio. Además, no forma trihalometanos como sí ocurre con el cloro. (2)

Se cree que oxida directamente amino-ácidos como la tirosina, metionina o cisteína, presentes en las enzimas metabólicas o las proteínas de membrana de los microorganismos, lo cual interfiere con su estructura. (9,11) De hecho, se dice que como puede afectar varias proteínas a la vez previene que las células desarrollen resistencia. (11)

Tiene acción contra bacterias gram positivas y negativas, de tipo ácido graso, contra virus lipofílicos e hidrofílicos (en este caso a altas concentraciones), contra esporas virales, contra hongos, quistes amebianos y priones (a altas concentraciones). (10,11)

Es altamente efectivo a concentraciones muy bajas por un tiempo de contacto mínimo de 30 a 60 segundos. (1,3) Esta acción antimicrobiana ocurre a concentraciones del gas desde 1 mg/L a 30 mg/L. (11) En solución acuosa purificada se ha observado una actividad antimicrobiana in vitro mayor al 98% de reducción con 5 ppm y 20 ppm para bacterias y hongos, respectivamente. (12)

También se ha empleado para la descontaminación de edificios públicos (limpieza relacionada con presencia de esporas de ántrax) y para el lavado de frutas y verduras. Desde 1988 se registró como un agente esterilizante. Estas propiedades desinfectantes y esterilizantes las comparte con el clorito de sodio. (2)

- Agente blanqueador en plantas de celulosa que fabrican papel y productos derivados del papel. (2) También se emplea para el blanqueamiento de cueros, grasas, aceites, textiles y cera de abeja. (1,2)
- Desodorizante: sus dosis para control de olor y sabor suelen encontrarse en el rango de 0,07 a 2 mg/L. (1,5,9)
- Agente oxidante.(1,3)

- Reducción de cargas de compuestos halogenados orgánicos absorbibles en efluentes industriales. (3)
- Plantas de limpieza de contaminación generada en campos de aceite. (1)

Tomando en cuenta que sus principales productos de degradación, el clorito y el clorato, son de relevancia para sus implicaciones a la salud humana se enlistarán también algunos de sus usos: el clorito de sodio se utiliza en la producción de papel, textiles y productos de paja, así como en la manufactura de ceras y barnices. Por su lado, el clorato de sodio se emplea también en la producción de papel, en la manufactura de tintes, fósforos y explosivos, para el bronceado y acabado del cuero, así como en herbicidas. (5)

### 3) Consideraciones de su preparación

El dióxido de cloro no ocurre naturalmente en el ambiente por lo que se produce localmente en el sitio donde se utiliza. (2,5) Típicamente, se produce utilizando ya sea un método basado en ácido o un método electrolítico. En el método ácido, son necesarios compuestos de partida en combinación, como el clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2$ , la sal compuesta por el ión clorito y el ión sodio) con el ácido clorhídrico (HCl), el clorito de sodio con el tricloruro férrico o el clorito de sodio con el gas cloro. En el método electrolítico, los reactivos son cloruro de sodio acuoso o una solución salina saturada junto con hipoclorito de sodio. (12) También podría emplearse el clorato de sodio ( $\text{NaClO}_3$ ), que junto con el clorito, son agentes que bien pueden ser tanto precursores como productos de degradación del dióxido de cloro en solución acuosa (2,5) De hecho, justo estos dos compuestos se utilizan con frecuencia en su producción para la potabilización del agua. (5)

A continuación se muestra la reacción química que describe la producción mediante el método ácido con clorito de sodio y ácido clorhídrico:



Particularmente, también se señala la siguiente reacción, en la que no se especifica el ácido reactante. De hecho, es posible emplear también ácido cítrico para su producción, tal y como se indica para obtener el producto final "Solución Mineral Milagrosa" (MMS) que se comercializa informalmente con presuntas propiedades terapéuticas para múltiples enfermedades. (14)



Los iones de la reacción, el clorito y el cloruro, estarán presentes en la solución dependiendo del pH. (14)

Se señala que el proceso de producción del gas dióxido de cloro es determinante para lograr un producto final libre de impurezas. En este ámbito, es posible que existan impurezas en los productos que contienen dióxido de cloro derivado de reactivos impuros. Se ha identificado que las soluciones de ácido sulfúrico al 10% y clorito de sodio al 15% (empleadas para su fabricación) contienen 90% y 85% de impurezas desconocidas, respectivamente, por lo que el dióxido de cloro que se obtiene de la mezcla de estos agentes es altamente impuro e inapropiado para el contacto con humanos o alimentos, por la naturaleza nociva de tales impurezas. El ácido clorhídrico al 5% es también altamente impuro. (12)

También es posible que las impurezas sean los productos de degradación, como el clorito y el clorato, como se señalaba en la sección anterior. (12) Es posible que el contenido de estos iones que se encuentre residualmente en el agua potable se deba a una porción de ellos que no reaccionaron por completo inicialmente. (2)

A nivel industrial, el diseño y desempeño del generador de dióxido de cloro tienen un gran impacto en la cantidad de los iones clorito y clorato formados durante la producción del dióxido de cloro. Se requiere de una operación precisa y un mantenimiento apropiado del generador. Fugas pequeñas podrían conducir a la formación de material cristalino blanco que puede generar ignición si entra en contacto agentes reductores fuertes o si se topan con chispas, llamas, fricción o compresión. Se requiere de un balance y control apropiado de tales generadores para prevenir la formación y el acarreamiento de impurezas como los iones clorito, clorato, perclorato y el gas cloro. (8) El gas cloro, al contacto con material orgánico puede formar trihalometanos, los cuales son carcinógenos. (12) Además, en cuanto a saneamiento de aguas, la cantidad de los iones de degradación presentes dependen también de la dosis aplicada del dióxido de cloro. (15)

Cabe añadir que durante la manufactura y cautiverio del dióxido de cloro, el control del proceso es esencial, debido a su naturaleza explosiva y por su potencial nocivo en forma gaseosa. En este sentido se han establecido límites ocupacionales de  $0,3 \text{ mg/m}^3$  de concentración promedio expuesta por hasta 10 horas al día en una semana de 40 horas laborales (o bien 8 horas diarias en una jornada semanal de 40 horas) y también de  $0,9 \text{ mg/m}^3$  en exposiciones cortas de 15 minutos. (5,16) Estos valores de exposición se aplican también en muchos otros países. (1)

En conclusión, las condiciones y el método de producción del dióxido de cloro requieren de un grado de competencias técnicas para asegurar su pureza, su contención apropiada y una exposición no riesgosa. También se requiere de materias primas cuyas impurezas puedan ser determinadas y abordadas, por lo que la producción doméstica con compuestos no regulados y bajo condiciones no óptimas podría dar lugar a un producto altamente impuro y a una exposición nociva.

#### 4) Implicaciones para la salud humana

##### 4.1) Administración por la vía oral

###### 4.1.1) *Datos farmacocinéticos*

Como se detalló previamente, antes de una eventual administración por la vía oral de una solución acuosa de dióxido de cloro existe ya una interconversión entre él y sus productos de degradación, en especial el ión clorito al ser el producto predominante al contacto con el agua. Se dice también que esta interconversión continúa en el tracto gastrointestinal luego de una ingestión, de modo que lo que existe en el estómago es una mezcla de estos compuestos, junto con los productos de reacción de los contenidos gastrointestinales, pues el dióxido de cloro se reducirá a clorito, clorato y por último, cloruro. (3,5) En otras palabras, el dióxido de cloro es químicamente reactivo cuando se ingiere. (5)

Tanto el dióxido de cloro como el clorito actúan rápidamente cuando entran en el cuerpo o están en contacto con tejidos corporales húmedos, como las mucosas. (2,3) Por ser un oxidante fuerte y soluble en agua, el dióxido de cloro probablemente no será absorbido tal cual en una cantidad considerable, pues sufrirá reacciones reducción-oxidación en los tejidos biológicos, y por tanto, ***el ión clorito es la fuente más probable de exposición sistémica que ocurre tras una administración oral de dióxido de cloro y clorito.*** (2) Es por esta razón que el ión clorito en solución acuosa suele caracterizar las implicaciones a la salud y la toxicidad oral del dióxido de cloro. (2,3)

En animales de laboratorio se ha observado que el dióxido de cloro cambia rápidamente a iones clorito, que eventualmente se transforman en iones cloruro ( $\text{Cl}^-$ , como se observa en la reacción de reducción presentada anteriormente), el producto de degradación final (estos iones cloruro son en realidad normales en el organismo y están implicados en dinámicas fisiológicas). (1–3) En esta misma línea, otros autores añaden que una vez que el clorito y el clorato son ingeridos, son también rápidamente degradados al ión cloruro y consecuentemente no se consideran preocupaciones toxicológicas al exponerse

crónicamente a través del agua potable. (5)

Un estudio in vivo en que se instiló dióxido de cloro en el estómago de un mono condujo a la recuperación de sólo el 8% de los equivalentes de capacidad oxidante totales de tal compuesto, por lo que se sugirió que es rápidamente reducido en tal órgano a especies no oxidantes: probablemente el ión cloruro. (3)

Otro estudio demostró que el dióxido de cloro y el clorito se redujeron al contacto con la saliva en ión cloruro. (2,5) Ahora bien, otros estudios en ratas han estimado mediante tasas de excreción urinaria de cloro marcado que se absorbe al menos 30-35% del total del dióxido de cloro o clorito administrado mediante vía intragástrica (no se distingue en esa etapa si se trata del cloro en el dióxido de cloro, clorito o cloruro, pues el método de captación detecta cloro solamente, elemento común a todos estos compuestos, no obstante, según lo recientemente mencionado, la especie más probable es el clorito). Esto implica que el clorito se absorbe en cierta medida y se especula que ocurre a través de transporte pasivo (difusión) y no mediante transporte activo, por su naturaleza altamente oxidante. (2,13) Cabe añadir que este cloro marcado se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal. (2,3)

En los estudios de cloro marcado, éste alcanza picos plasmáticos entre 1 y 2 horas y es ampliamente distribuido en el organismo: pulmón, riñón, hígado, bazo, timo, testículos y médula ósea (de nuevo, no se distingue en esa etapa si se trata del cloro en el dióxido de cloro, clorito o cloruro). Luego de 72 horas de administración de una dosis de carga de dióxido de cloro, las concentraciones mayores se encontraron en torrente sanguíneo, estómago e intestinos delgados. En este mismo contexto, luego de una dosis de carga de clorito marcado, las concentraciones mayores de radioactividad se encontraron en torrente sanguíneo, estómago, testículos, piel, pulmones, riñones, intestino delgado, bazo, cerebro, médula ósea e hígado, inclusive en el cadáver. (3) Aunque no se localizó información específica sobre el metabolismo del dióxido de cloro, es razonable que, nuevamente, las reacciones de reducción-oxidación conduzcan a la formación del ión cloruro, pues existen en el organismo varios sistemas biológicos que se oxidan con facilidad. (2,5) Particularmente, el dióxido de cloro y el clorito podrían descomponerse mediante reacciones de reducción-oxidación con la saliva y contenidos estomacales, tal y como se ha mencionado anteriormente. (5)

El cloro marcado posterior a la administración del dióxido de cloro se aclara lentamente de la sangre y se elimina principalmente mediante la orina en la forma del ión cloruro, en menor medida en forma de ión clorito y en muy pequeña medida en ión clorato: aproximadamente, un 87% y un 80% del cloro marcado en la orina y en el plasma de ratas,

respectivamente, se encuentra en la forma del ión cloruro, un 11% y 21% en forma de clorito y un 2% en orina es ión clorato. Estos datos se obtuvieron 72 horas después de la administración de una dosis de carga de dióxido de cloro., (2) Otros autores señalan otra distribución de los “metabolitos” en la orina: de igual manera la mayoría del cloro marcado se encuentra en la forma de cloruro, con menores cantidades de clorato, mientras que el clorito rara vez se detecta. (5) No se detectó dióxido de cloro original en la orina. Un pequeño porcentaje del cloro marcado se excretó mediante las heces. (2,5) Un escenario similar se observa al estudiar la administración de clorito marcado: aproximadamente el 85% del cloro marcado que se recupera en la orina hasta 72 horas posterior a la administración de una dosis de carga se encuentra en forma del ión cloruro, mientras que el 15% restante se encuentra presente en forma de clorito. (3) Cabe decir que la eliminación desde el torrente sanguíneo se acorta en ratas que estuvieron expuestas a dióxido de cloro por dos semanas antes de administrárseles una dosis de carga de tal compuesto. (3)

A pesar de todos los datos anteriores, la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades de los EEUU (ATSDR, por sus siglas en inglés) no pudo identificar un modelo farmacocinético o farmacodinámico que ayudase a predecir el riesgo de exposición a ciertas dosis. (2)

**4.1.2) Datos sobre estudios de exposición por la vía oral en animales: efectos toxicológicos y aspectos de seguridad**

Para el 2004, la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR de los EEUU) había identificado 20 estudios confiables sobre efectos toxicológicos en animales en que se administrase dióxido de cloro o clorito por la vía oral. (2) La caracterización de dichos estudios se encuentra a continuación.

**Tabla 1.** Tipos de estudios en animales relacionados con el dióxido de cloro y el clorito identificados por la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades de los EEUU al 2004

Vía de exposición	Muerte	Sistémico			Inmuno-lógico	Neuro-lógico	Repro-ductivo	Desa-rrollo	Geno-tóxico	Cáncer
		Agudo	Intermedio	Crónico						
Inhalación	X	X	X							
Oral	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Dérmica		X	X				X			X

Traducido de: Agency for Toxic Substances & Disease Registry. Toxicological profile for chlorine dioxide and chlorite [Internet]. 2004

A continuación, se mostrarán los resultados más relevantes de algunos de esos estudios.

Se han observado retrasos en etapas críticas de neurodesarrollo en ensayos con ratas: crecimiento cerebral retrasado, comportamiento locomotor y exploratorio disminuido y respuesta de alerta auditiva alterada en las crías de madres expuestas por la vía oral durante la gestación y la lactancia, como respuestas observadas. También ocurrió alteración en los niveles de hormonas tiroideas con la exposición perinatal. (2)

Particularmente, el estudio de Gill et. al es relevante. Se emplearon dos generaciones de ratas para examinar efectos reproductivos, de desarrollo, neurológicos y hematológicos provocados por consumo de clorito de sodio en el agua a dosis de 3, 5,7 y 21 mg/kg/día para los machos, así como 29 mg/kg/día para las hembras (la generación F<sub>0</sub>). Este consumo se prolongó por 10 semanas antes y durante el apareamiento, así como durante la gestación y la lactancia para las hembras. Las crías (generación F<sub>1</sub>) se mantuvieron en un régimen prácticamente igual al de sus padres: 2,9, 6 o 23 mg/kg/día para los machos y 3,9, 8 o 29 mg/kg/día para las hembras. El apareamiento de la generación F<sub>1</sub> dio lugar a una generación (F<sub>2a</sub>) que estuvo en lactancia hasta el día post natal 21, sin embargo, por haber nacido pocas camadas en el grupo de las dosis intermedias, las ratas F<sub>1</sub> se volvieron a aparear para dar lugar a una segunda generación F<sub>2</sub> (la F<sub>2b</sub>). (2)

Como resultados para los grupos de dosis altas se obtuvieron: peso reducido de hígados en la generación F<sub>1</sub>, sobrevivencia reducida de crías y peso bajo al nacer y en la lactancia para las generaciones F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>, un peso del timo y el bazo menor en ambas generaciones, peso cerebral menor para los machos F<sub>1</sub> y las hembras F<sub>2</sub>, desarrollo sexual retrasado en las hembras F<sub>1</sub> y F<sub>2</sub>, así como parámetros eritrocitarios y conteos leucocitarios bajos en las ratas F<sub>1</sub>. En los grupos de dosis intermedias se obtuvieron pesos disminuidos de hígados en los machos F<sub>1</sub>. Para los grupos de dosis altas e intermedias se observó una disminución en la respuesta máxima a un estímulo de alerta auditiva al día post natal 24. A partir de estos resultados se obtuvo un NOAEL (término que alude al límite por debajo del cual no se observan efectos adversos) de 2,9 mg/kg/día y un LOAEL (nivel en el que se empiezan a observar efectos nocivos) de 5,7 mg/kg/día para una respuesta máxima a un estímulo de alerta auditiva disminuido y hepatotoxicidad al día post natal 24. (2)

Se determinó que tanto para el dióxido de cloro como para el clorito la toxicidad en neurodesarrollo es el efecto más sensible ante una exposición y esa es la razón por la cual este estudio de Gill et. al se eligió para calcular la dosis oral de referencia (RfD) por parte de la Agencia de Protección Ambiental de los EEUU (EPA, por sus siglas en inglés), entendida como la exposición en humanos que no conduce a un riesgo apreciable de

efectos de por vida, incluidos los grupos sensibles. La confianza en este cálculo se clasificó como mediana a alta. (3)

Asimismo, este estudio fue utilizado como base para establecer el consumo diario apropiado (ADI) por parte del Comité de Expertos en Aditivos de comidas de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2008 (JECFA, por sus siglas en inglés). Este ADI es empleado por la OMS como base para calcular el límite de contenido en el agua potable cuando se emplea dióxido de cloro como agente de desinfección. En este cálculo se indica que cualquier contenido de dióxido de cloro presente se reducirá a clorito y cloruro cuando se ingiera, por lo que el valor límite para la clorito protege contra la toxicidad asociada al dióxido de cloro. (5) Otros organismos de regulación de aguas se basan también en este NOAEL para calcular los límites de contenido en el agua potable (ver tabla 2 más adelante).

La agencia ATSDR utilizó también este estudio de neurodesarrollo para fijar un límite de riesgo mínimo por la vía oral para exposición intermedia, el cual resultó en un valor de 0,1 mg/kg/día. Este fue calculado de un modo distinto a los parámetros de la EPA y la JECFA. Cabe añadir que la ATSDR no estableció un límite de riesgo mínimo por la vía oral para los escenarios de exposición aguda (14 días o menos) o crónica (más de 1 año) porque no había, para el 2004, estudios en humanos ni en animales disponibles para el contexto agudo y tampoco había estudios humanos para el escenario crónico. Para éste último, los estudios en animales identificaron LOAEL más altos que los observados para los efectos de desarrollo de modo que no se tomaron en cuenta. Esto es relevante porque los límites de estos periodos no necesariamente protegen contra los efectos de salud que se podrían observar por un uso agudo en repetidas ocasiones (asma, bronquitis crónica o reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo) o que son en esencia lentos en desarrollarse. (2)

Con respecto a la carcinogenicidad y genotoxicidad la evidencia es muy limitada: los estudios disponibles en animales no parecieran ser concluyentes, ya sea porque cuentan con limitaciones metodológicas que hacen compleja la derivación de conclusiones o porque sus resultados son contradictorios. En ambos casos, no hay reportes específicos sobre la relación de estos dos fenómenos con los humanos. (2)

En el ámbito de alteraciones tiroideas se observó que en estudios de ratas que estuvieron expuestas perinatalmente a agua con dióxido de cloro se observó actividad exploratoria reducida en las crías a una dosis materna de hasta 13 mg/kg/día en los días 36 a 39

posterior al nacimiento en un estudio y a los días 15 a 20 en el otro. En el primero de los estudios se detectó que hubo una captura significativamente mayor de T3 en las ratas macho con respecto a los controles en los días 37 y 38, diferencia que no se detectó en el día 42. En el segundo estudio, al día 21 post parto las crías mostraron niveles séricos de T4 bajos y de T3 elevados con respecto a los controles. En este último estudio se observó una disminución de peso y menores actividades en días específicos, de hecho los autores determinaron una correlación significativa entre los niveles de T4 y la actividad locomotora. (2)

Un estudio de exposición subcrónica realizado en monos verdes africanos con dosis de 0, 25, 50, 100, 200 y 400 ppm por 4-6 semanas demostró una respuesta dosis-dependiente de estrés oxidativo en la hematopoyesis que condujo a hemoglobina disminuida, conteo eritrocitario disminuido y metahemoglobina aumentada. Los autores estimaron que la dosis utilizada en el grupo de los 400 ppm fue de 58,4 mg/kg/día. En este grupo hubo una reducción significativa de los niveles séricos de la hormona tiroidea T4, efecto que no se observó en el grupo de los 44 mg/kg/día. (3)

Este mismo estudio se realizó con concentraciones de 0, 30, 100 y 200 ppm de dióxido de cloro, también por 4-6 semanas. Tales valores se corresponden con dosis de 3,5 mg/kg/día y 9,5 mg/kg/día respectivamente. En el grupo de exposición a los 200 ppm se observó eritema y ulceración de la mucosa oral, secreciones nasales y un comportamiento de evasión de la toma del agua. De hecho, en este grupo la exposición se detuvo después de una semana por signos de deshidratación. Se observó también una reducción de los niveles séricos de T4 en el grupo de los 100 ppm luego de 6 semanas de exposición. Como resultado, se definió un NOAEL de 30 ppm o 3,5 mg/kg/día y un LOAEL de 100 ppm. (3)

Se ha especulado que el dióxido de cloro aumenta los enlaces del yodo de la dieta al tejido gastrointestinal y sus contenidos, lo que conduce a una deficiencia funcional de yodo. Aun no se conoce del todo si estas interacciones tienen un rol en los efectos reproductivos, de desarrollo y neurodesarrollo a través de la función tiroidea de la madre o directamente en el embrio en sí mismo. (3) Se piensa que tanto el dióxido de cloro como el clorito pueden ejercer sus efectos tóxicos mediante el eje neuroendocrino. (2)

Con respecto a efectos hematológicos observados en ratas macho después de exposición oral a ambos compuestos por 20 horas al día se ha observado fragilidad osmótica a dosis de 10 mg/kg/día y 100 mg/kg/día luego de 2, 4, 7 o 9 meses de exposición, así como en el grupo de 1 mg/kg/día luego de 9 meses. También se observó que los conteos de eritrocitos disminuyeron en los grupos de 0,1 mg/kg/día y 100 mg/kg/día luego de 9 meses de exposición y que en general en todos los grupos a los 9 meses hubo disminución

de hematocrito y niveles de hemoglobina que no tuvieron patrones relacionados con la dosis. Un estudio similar se realizó en ratas durante 1 año, expuestas al agua también por 20 horas al día, a concentraciones de clorito de 1 mg/kg/día y 10 mg/kg/día. Ambos grupos de dosis experimentaron un aumento en la concentración de la hemoglobina corpuscular media a los 7 meses (pero no a los 9 meses), así como fragilidad osmótica disminuida después de 7 a 9 meses. A pesar de lo anterior, los autores no determinaron una alteración consistente relacionada con el tratamiento.

Es por lo anterior que se comenta que el grado en que se han reportado cambios hematológicos observados en animales expuestos a ambos compuestos no parecieran ser dependientes de la cantidad de exposición y por ende, la significancia toxicológica de esos cambios aún no está del todo clara. Por razones equivalentes, para los cambios en la dinámica tiroidea también se repite este escenario: no está claro aún cómo ocurren estos eventos toxicológicos. (2)

En cuanto a estudios reproductivos también se reportó escasez en el reporte de la ASTDR en el 2004, no se identificó ningún estudio propio en humanos y se concluyó que se requieren aún más estudios toxicológicos para establecer la toxicidad reproductiva del dióxido de cloro y clorito. Entre los estudios animales se abordaron los siguientes: un estudio reportó una morfología y motilidad alteradas del esperma de ratas con la exposición oral a clorito de sodio a dosis bajas de 9 mg clorito/kg/día por 66 a 76 días de exposición (efecto no observado a una dosis de 0,9 mg/kg/día). Otro estudio demostró una síntesis significativamente menor de ADN testicular en ratas macho expuestas por 3 meses a dióxido de cloro y clorito a dosis de aproximadamente 1,3 mg/kg/día y 0,13 mg/kg/día, respectivamente. Esta relación también se observó en grupos expuestos por 3 semanas a concentraciones 10 veces mayores de cada compuesto y de hecho, se observó una menor cantidad de implantes en las hembras que se habían apareado con los machos que tomaron agua con la dosis de 13 mg/kg/día de dióxido de cloro. (2)

Es interesante el caso de un estudio en el cual se expusieron ratas a consumo de agua con dióxido de cloro por 90 días a concentraciones tan bajas como 2 mg/kg/día en machos y 8 mg/kg/día en hembras, las cuales presentaron lesiones nasales como hiperplasia de células de Goblet e hiperplasia de cornetes nasales. Estos daños se atribuyeron a inhalación de los vapores liberados a partir de la solución de dióxido de cloro, pues la ocurrencia debido a una exposición sistémica era menos probable. (2)

Un estudio más reciente tuvo el objetivo de evaluar la efectividad antimicrobiana y la seguridad de una solución de dióxido de cloro obtenida mediante un método electroquímico especial, sin uso de clorito y con una purificación. Lo anterior, tomando en

cuenta que estas soluciones pueden implicar una eventual exposición humana y por ende, implicaciones para su salud, como por ejemplo la desinfección de alimentos o espacios físicos, ya que se ha observado que otros métodos de producción conllevan al contenido de impurezas con potencial nocivo. En el estudio se evaluaron síntomas clínicos y variación de peso de ratones varones expuestos a tomar agua durante 90 días (exposición que se clasificó de subcrónica) a concentraciones de 5, 10, 20 y 40 ppm obtenidas por dilución de una solución madre. Esta solución madre de dióxido de cloro resultó en aproximadamente 2000 ppm con pH de 2,2. Los autores no observaron comportamientos anormales ni cambios en peso al comparar los grupos experimentales contra el grupo control, por lo que concluyeron que tales concentraciones no eran tóxicas para los animales. (12) Debe señalarse que no incluyeron entre sus resultados un reporte de la estimación de consumo diario, es decir, un volumen de la solución consumida o una dosis en mg/kg/día, de modo que no es posible comparar la exposición con la de otros estudios, como los expuestos anteriormente.

#### 4.1.3) *Mecanismos de toxicidad*

Tal y como ya se ha expuesto, debido a su alta reactividad es improbable que se absorba después de una exposición por la vía oral de modo que llegue a implicar un potencial para causar toxicidad sistémica directamente. (2)

#### **Gastrointestinales**

Junto con el ión clorito, por sus propiedades oxidantes pueden causar irritación local. Además, datos humanos y animales indican que la exposición oral a cantidades relativamente altas de dióxido de cloro o clorito podrían resultar en irritación del tracto digestivo: la severidad es probablemente dosis-dependiente. (2)

Se proponen varios mecanismos mediante los cuales puede ocurrir la toxicidad del clorito de sodio luego de una ingestión: 1) se produce una reacción química luego del contacto con el líquido gástrico (con contenido ácido, ver nuevamente reacción de formación presente en la sección *Consideraciones de su preparación*) lo cual conlleva a la producción del dióxido de cloro que conduce a un efecto caústico oxidante sobre las mucosas gástricas. 2) Su toxicidad intrínseca es muy similar a la del ión hipoclorito ( $\text{ClO}^-$ ), pero más intensa: se trata de un irritante agresivo gracias a su efecto pro-oxidante mediante el cual provoca la desnaturalización de las proteínas del epitelio gástrico (particularmente con los grupos tiol) y puede provocar quemaduras químicas esofágicas y gástricas cuando se absorbe a dosis importantes. Estos efectos pueden ocurrir inmediatamente o poco tiempo después. Otros efectos posibles son la irritación de garganta y faringe. (13)

### ***Hematológicas***

El dióxido de cloro y el clorito podrían estar involucrados en efectos sistémicos hematológicos como la metahemoglobinemia, efectos que se relacionan con sus propiedades oxidativas. (2,3) La metahemoglobina se produce cuando la hemoglobina se oxida. (13) Niveles aumentados de metahemoglobina en la sangre reducen la habilidad del oxígeno para unirse con la hemoglobina. (2)

Producto de los estudios en ratas que condujeron a anomalías hematológicas, los autores sugirieron que la fragilidad osmótica observada podría ser el resultado de enlaces disulfuro entre la hemoglobina y la membrana celular como producto del estrés oxidativo. (2) Se cree que el clorito es la especie intermedia, nuevamente, que es la responsable de los efectos hematológicos observados con el dióxido de cloro. Estudios, de hecho, han comprobado que el clorito tiene una capacidad mayor para producir metahemoglobina que el dióxido de cloro, así como también una capacidad mayor para disminuir el glutatión sanguíneo y alterar los eritrocitos. (2,3) De un modo análogo, estudios in vitro han mostrado que cantidades suficientes de glutatión pueden prevenir la fragilidad osmótica inducida por el dióxido de cloro, probablemente por evitar tal formación de puentes disulfuro. Es decir, el glutatión actúa como protector contra el daño celular oxidativo.

En un estudio se determinó que tanto el dióxido de cloro como el clorito pueden inducir la actividad de la oxidasa de glutatión, lo cual resulta en niveles de glutatión disminuidos e implica un rol debilitado ante el daño celular oxidativo. Un estudio in vitro que pretendía elucidar el mecanismo mediante el cual ocurre el daño celular inducido por el clorito demostró que el fenómeno más posible es el agotamiento del glutatión de las células de mamíferos, mientras que la formación de niveles pequeños de hidroperóxidos al contacto con fosfolípidos no era tan probable. Estos hallazgos muestran que el daño celular inducido por el clorito puede más probablemente ocurrir por la interacción con compuestos de tiol que con los lípidos de la membrana celular.(2)

### ***Endocrinos***

Se han observado cambios en hormonas tiroideas y en rasgos de neurodesarrollo reportadas en animales de laboratorio que fueron expuestos al dióxido de cloro o clorito a través de sus madres en el periodo pre y postparto y también directamente al dióxido de cloro específicamente (en el caso de los cambios tiroideos), sin embargo, los mecanismos que podrían mediar tales efectos no están claros aún. Se especula que los efectos en hormonas tiroideas podrían estar mediados por el eje neuroendocrino. (2)

### ***Reproductivos y en neurodesarrollo***

Estudios en animales han demostrado consistentemente efectos en desarrollo mediante exposición uterina a través del consumo de las madres o del consumo directo de las crías en el periodo postnatal a una dosis de 14 mg/kg/día. Estos efectos incluyen desarrollo cerebral alterado, actividad locomotora y exploratoria disminuida, así como un mayor consumo de la hormona T3. Estos datos indican que el efecto crítico del dióxido de cloro es, de hecho, la toxicidad en neurodesarrollo. (3)

Este efecto crítico en neurodesarrollo se repite para el clorito, para el cual en un estudio en ratas expuestas en el útero se observó que a 6 mg/kg/día de consumo en sus madres sufrieron un menor peso del hígado disminuido y respuesta de alerta auditiva disminuida. (3)

Aún con los eventos anteriores, se desconoce cuál es el mecanismo mediante el cual el dióxido de cloro y el clorito inducen estos fenómenos. Se cree que podrían estar relacionados con sus propiedades oxidativas, pero aún son necesarios más estudios que permitan aclarar el vínculo entre las alteraciones tiroideas y los defectos observados. (2)

#### ***4.1.4) Datos sobre estudios de exposición por la vía oral en humanos y regulaciones asociadas: estudios toxicológicos y aspectos de seguridad***

Cabe señalar que como se utiliza ampliamente como desinfectante en el tratamiento del agua para su potabilización la población en general podría estar expuesta a cantidades pequeñas de dióxido de cloro (y el ión clorito) en los sitios donde se utiliza en dicho proceso. (1). Para el 2004, cerca del 5% de los establecimientos de tratamiento del agua utilizaban este compuesto. Un estimado de 12 millones de personas están expuestas de esta manera al dióxido de cloro y los iones clorito. (2)

En este sentido, organismos regulatorios internacionales han establecido límites de contenido para el agua potable luego de su desinfección basados en el análisis de estudios toxicológicos en animales. Estos límites se han planteado de la siguiente manera: el NOAEL o bien la dosis en la que no se observan efectos adversos (de una serie experimental creciente de dosis) se toma como el punto de referencia para plantear el límite de consumo máximo en humanos. Como se mencionó en el apartado de estudios de toxicidad animal el NOAEL relacionado con efectos en neurodesarrollo sirvió como base para el establecimiento de límites de consumo humano. Así, se apunta a un nivel límite por debajo del cual se probó que no hay efectos nocivos determinados. De hecho, estos límites de consumo humano calculados a partir de los NOAEL de estudios en animales coinciden con un único estudio realizado en hombres voluntarios sanos en 1981, estudio

que se toma como referencia en todos los organismos regulatorios que se incluyen en el presente documento. Sobre este estudio cabe rescatar que, si bien los autores concluyen que no hubo efectos nocivos clínicamente significativos, no se muestran los datos de variaciones hematológicas de cada individuo (o un promedio) y no es posible descartar efectos nocivos por tiempos más prolongados que el periodo del ensayo. (17)

Algunos ejemplos de los límites establecidos en regulaciones internacionales se muestran a continuación.

**Tabla 2.** Parámetros de contenido y de consumo de dióxido de cloro y clorito en el agua potable presentes en guías internacionales

Agencia regulatoria	Dióxido de cloro (gas)	Clorito (anión)	Observaciones
Agencia de Protección Ambiental de los EEUU (EPA) (18)	0,8 mg/L como nivel máximo meta* y nivel máximo admisible	0,8 mg/L como nivel máximo meta* y 1 mg/L como nivel máximo admisible	Si se superan los niveles máximos meta se indican los siguientes efectos nocivos: Dióxido de cloro y clorito: anemia y efectos en sistema nervioso central en niños
Organización Mundial de la Salud (OMS) (5,15)	Se indica que cualquier contenido de dióxido de cloro presente se reducirá a clorito y cloruro cuando se ingiera, por lo que el valor límite para la clorito protege contra la toxicidad asociada al dióxido de cloro.	0-0,03 mg/kg de peso corporal como consumo diario aceptable (si se emplea el valor máximo equivale a 2,1 mg diarios para un peso de 70 kg). Este valor se utiliza para establecer un límite provisional de 0,7 mg/L de clorito en el agua potable	Esta estimación se basó en el NOAEL de 3 mg/kg de peso corporal/día que surgió del estudio de toxicidad en neurodesarrollo en ratas. Se indica que es provisional porque la utilización del dióxido de cloro como desinfectante podría dificultar el alcance del límite y no debería evitar que se realice la desinfección. Sin embargo, por lo general, cuando se utiliza este gas como desinfectante final a las dosis típicas, la concentración que resulta de clorito es menor a 0,2 mg/L.
Health Canada (departamento federal de salud pública de Canadá)	No se establece una guía de contenido de dióxido de cloro en el agua como producto final porque se reduce rápidamente a clorito. Por tanto, la guía para el clorito protege contra efectos negativos	1 mg/L como concentración máxima aceptable	Se indica que el dióxido de cloro debe emplearse como desinfectante primario sobre el agua cruda porque reacciona rápidamente, no es tan beneficioso como desinfectante secundario.

(8)	asociados contra tal gas. Ahora bien, sí se indica una dosis máxima para el dióxido de cloro de 1,2 mg/L de alimentación que asegura que se cumplen los límites de clorito y clorato.		
National Health and Medical Research Council & National Resource Management Ministerial Council de Australia (9)	No se establece una guía de contenido de ClO <sub>2</sub> en el agua como producto final porque se hidroliza rápidamente a clorito y, en menor medida, a clorato. Por tanto, la guía para el clorito protege contra efectos negativos asociados contra el ClO <sub>2</sub> .	0,8 mg/L como concentración máxima aceptable	Cálculo con NOAEL de 3 mg/kg/día. Peso de 70 kg.

\*nivel máximo meta se define como el nivel al cual no hay efectos negativos en la salud

Nota: 1 mg/L es equivalente a 1 ppm.

Los textos de referencia en los cuales se detalla el proceso de cálculo indicado en la tabla anterior con respecto a los límites de consumo humano y contenido en aguas están disponibles en línea y señalan los estudios toxicológicos en los que se basan.

Otros estudios observacionales en humanos relacionados con el contenido de dióxido de cloro y clorito en el agua potable se muestran a continuación.

En un pueblo rural 198 habitantes estuvieron expuestos durante 12 semanas a agua desinfectada con dióxido de cloro. Se estudiaron los niveles promedio semanales del dióxido y del clorito y rondaron entre los 0,25 mg/L y 1,11 mg/L (0,25-1,11 ppm) de dióxido de cloro y 3,19 a 6,96 mg/L (3,19-6,96 ppm). Los autores no hallaron efectos hematológicos, hepáticos ni renales derivados de este análisis. (2)

Un estudio realizado en dos pueblos italianos determinó que los hijos de mujeres expuestas a agua tratada con dióxido de cloro (con concentración de 1 a 3 ppb) presentaron más ictericia neonatal, menor circunferencia craneal y menor longitud corporal comparado contra las mujeres de una ciudad que no empleaba el dióxido de cloro como agente de tratamiento del agua. Particularmente este estudio es cuestionable porque no hay información cuantitativa de exposición (volumen de consumo diario),

exposición a otros químicos en el agua, hábitos nutricionales, fumado y edad, como ejemplos. (2,3) Otro estudio, con las mismas limitaciones demostró que no había diferencia en grupos que consumían agua tratada con el dióxido de cloro contra otro grupo que tomaba agua sin cloración. (2) En general, estos estudios cuentan con varias limitaciones metodológicas que impiden obtener conclusiones definitivas sobre esta toxicidad. De igual modo ocurre con los estudios en animales sobre este fenómeno en particular: no se sabe aún si el dióxido de cloro y el clorito pueden inducir toxicidades en neurodesarrollo en humanos. (2)

Otra literatura asociada a exposiciones en humanos es la referente a casos de intoxicación, apartado que se encuentra a continuación.

#### *4.1.5) Reportes de casos de intoxicación en humanos por la vía oral*

Se describen brevemente casos de intoxicación reportados en la literatura. Se incluye el fenómeno clínico observado, así como la circunstancia en la que se consumió el producto si ésta fue mencionada y las implicaciones del manejo. Cabe resaltar que es posible distinguir los efectos toxicológicos de corte hematológico descritos en las secciones anteriores, con otras repercusiones derivadas, como la falla renal y respiratoria.

#### *Productos de dióxido de cloro*

- 1) Falla renal reversible en un joven de 20 años que consumió 250 mL de un producto de dióxido de cloro. Su biopsia renal mostró características sugestivas de necrosis tubular aguda y presentó una anemia (hemoglobina en 10,5 g/dL). Se le aplicó hemodiálisis. (19)
- 2) Disnea al ejercicio, malestar y orina oscura un día después de la ingestión de 100 gotas de MMS (miracle mineral solution, equivalente a 300-800 mg de dióxido de cloro) por parte de un paciente de 75 años sin deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, con el propósito de tratar su cáncer de próstata. Sus laboratorios revelaron anemia hemolítica, con una hemoglobina de 5 g/dL. Se abordó su caso mediante transfusión. (20)
- 3) Coluria, ictericia y anemia hemolítica autoinmunitaria (9,2 g/dL al ingreso hospitalario) en un paciente de 46 años posterior a la ingestión de un preparado de dióxido de cloro obtenido a través de Internet para una gastroenteritis. Éste tenía antecedentes de púrpura trombocitopénica idiopática. No respondió a tratamiento oral con prednisona, por lo que se administraron inmunoglobulinas y posteriormente colocación de hematíes por retinopatía anémica. Luego de no

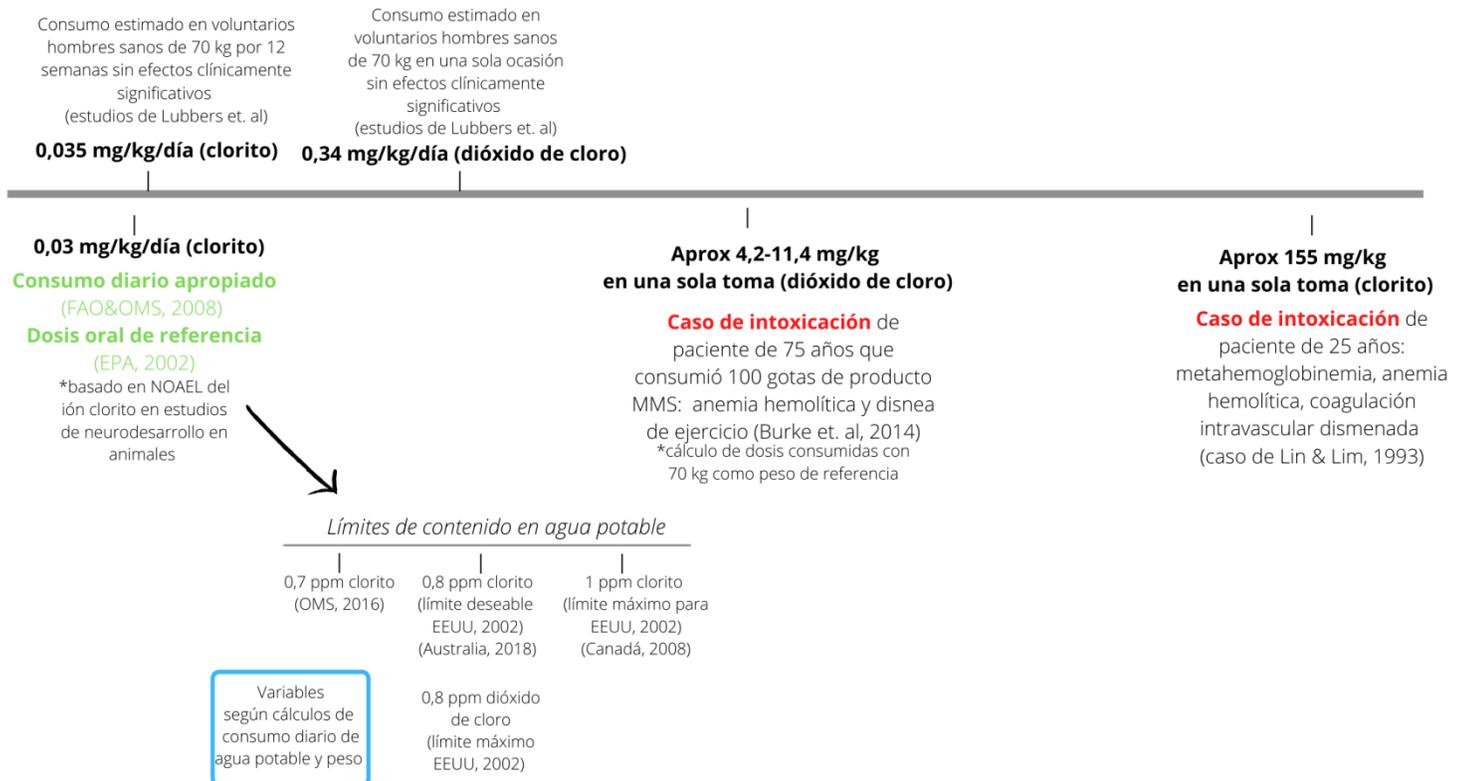
observar la respuesta esperada se indicó una esplenectomía urgente, tras la cual se observó mejoría en los valores de hemoglobina. (21)

- 4) Taquipnea con saturación de oxígeno disminuida y vómitos en un niño de 1 año que ingirió un producto de limpieza tipo gel a base de dióxido de cloro. Fue requerido intubarlo y colocarlo bajo ventilación mecánica pues no se logró una apropiada oxigenación con máscara de reservorio. Aproximadamente 20 mL de un fluido amarillo se aspiró mediante una sonda nasogástrica. Se detectó metahemoglobinemia del 8% y se admitió en la unidad de cuidados intensivos donde recibió soporte respiratorio. Luego de 2 días de hospitalización su estado respiratorio mejoró lo suficiente para extubarlo. Se le dio de alta al día 6 y no se observaron secuelas cognitivas o motoras meses después. (22)

#### *Productos de clorito de sodio*

- 1) Metahemoglobinemia leve, hemólisis severa oxidativa, coagulación intravascular diseminada, acidosis láctica intermitente, malestar gástrico y lesión renal aguda anúrica en un paciente de 65 años que consumió por error una pequeña cantidad de clorito de sodio al 28% diluida en una taza con una cantidad no determinada de agua que había preparado para lavar fruta. El paciente se autoindujo un vómito y hasta 4 horas después notó acrocianosis (dedos cianóticos) y cianosis en labios. Se hospitalizó en cuidados intensivos, se le aplicó hemodiálisis y también el esquema de N-acetilcisteína que se emplea para la intoxicación con acetaminofén. Posteriormente, fue necesario aplicarle hemofiltración venovenosa simultánea a intercambio de eritrocitos a través de un catéter venoso central. (23)
- 2) Metahemoglobinemia severa, crisis hemolítica severa, coagulación intravascular diseminada, que condujeron a cianosis y distrés respiratorio en un paciente de 25 años que consumió 10 g de clorito de sodio en 100 mL de agua en un intento suicida. Se le aplicó hemodiálisis, sin embargo, eventualmente sufrió una falla renal aguda con apariencia de nefropatía tubulointersticial que complicó su cuadro. La hemodiálisis se le continuó por 4 semanas y la función renal se normalizó luego de 3 meses. (24)

Para ejemplificar la relación que existe entre los fenómenos de seguridad y la dosis del clorito y el dióxido de cloro por la vía oral en humanos se presenta a continuación el esquema 1.



**Esquema 1.** Relación de la dosis con la seguridad: límites seguros de consumo humano y casos de intoxicación por dióxido de cloro y clorito por la vía oral

*4.1.6) Datos sobre estudios de exposición por la vía oral en humanos: efectos terapéuticos y/o preventivos*

Referirse a la sección 5) *Búsqueda en bases de datos y revistas científicas de estudios de efectividad para padecimientos humanos.*

## 4.2) Implicaciones de exposición por la vía inhalatoria y ocular

### 4.2.1) *Datos farmacocinéticos*

No existen datos sobre absorción después de la inhalación, sin embargo, es esperable que no ocurra gran absorción a través del tejido pulmonar por la naturaleza reactiva del dióxido de cloro. (2) En general, no hay datos farmacocinéticos sobre el dióxido de cloro inhalado, aunque los estudios en animales demuestran que el tracto respiratorio es el blanco más sensible de toxicidad luego de la exposición por inhalación. (3) En este sentido, datos humanos y animales indican que el dióxido de cloro en el aire actúa como un irritante del tracto respiratorio y ocular. (2)

### 4.2.2) *Datos sobre estudios de exposición por la vía inhalatoria en animales: efectos toxicológicos y aspectos de seguridad*

En total, se citan 11 estudios de efectos observados por inhalación (ver tabla 1 para detallar la categoría del contenido) en animales en la revisión de la ATSDR del 2004. Por mencionar algunos ejemplos, un estudio determinó la muerte de 3 de 5 ratas expuestas a 10 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) de dióxido de cloro 4 horas al día en 9 ocasiones en un periodo de 13 días, en ellas se encontró rinorrea y respiración alterada. Otro estudio mostró que ratas expuestas por 15 minutos de 2 a 4 veces al día a una atmósfera de 15 ppm (42 mg/m<sup>3</sup>) desarrollaron inflamación ocular, bronquitis y lesiones alveolares. De esas ratas murió una del grupo de las exposiciones 2 veces al día y una del grupo de 4 exposiciones al día.

En algunos de estos estudios se determinaron efectos hepáticos, cardiovasculares y en variación de peso, los cuales podrían resultar de las alteraciones respiratorias según los autores. (2)

En cuanto a los efectos oculares, los estudios animales indican que la exposición a niveles mayores a 10 ppm podrían conllevar a irritación ocular. (2)

### 4.2.3) *Mecanismos de toxicidad*

El dióxido de cloro es un gas cáustico para el revestimiento de las vías respiratorias. De hecho, su poder corrosivo es mayor que el del gas cloro. La inhalación de concentraciones incluso bajas conduce a trastornos respiratorios que pueden provocar broncoespasmo y edema pulmonar con posibilidad de secuelas del tipo del síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas. (13)

#### 4.2.4) *Datos sobre estudios de exposición por la vía inhalatoria en humanos y regulaciones asociadas: reportes toxicológicos y aspectos de seguridad*

Puede ocurrir exposición ocupacional al dióxido de cloro gaseoso durante su manufactura, en las industrias de papel y blanqueamiento de pulpa, durante la carga de la solución acuosa en los tambores, durante su uso como agente esterilizante en los hospitales, como biocida en plantas de tratamiento de aguas, así como agente de mejoría en la harina en la industria de alimentos. (5)

Debido a sus posibles efectos lesivos por exposición en su forma gaseosa, se ha establecido un nivel de riesgo mínimo para exposición de 15 a 365 días (exposición intermedia) de 0,001 ppm (equivalente a 0,003mg/m<sup>3</sup>) con base en el nivel más bajo en el que se observan efectos adversos (LOAEL por sus siglas en inglés) en un estudio en ratas que se expusieron a vapores por 5 horas al día 5 días a la semana por 2 meses. En este reporte no se propusieron niveles de exposición aguda y crónica por carencia de datos y porque hubiese sido inapropiado derivarlos de los datos de exposición intermedia. (2)

El Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional de los EEUU define de un modo distinto estos límites, tal y como se expuso previamente: 0,3 mg/m<sup>3</sup> de concentración promedio expuesta por hasta 10 horas al día en una semana de 40 horas laborales (o bien 8 horas diarias en una jornada semanal de 40 horas) y también de 0,9 mg/m<sup>3</sup> en exposiciones cortas de 15 minutos. (16)

Un reporte de caso describió la muerte de un trabajador en un tanque de blanqueamiento luego de haberse expuesto por una cantidad no determinada de tiempo a una concentración de dióxido de cloro de 19 ppm (52,4 mg/m<sup>3</sup>). Además, se reportó que una exposición a 5 ppm por un periodo indeterminado fue definitivamente irritante para humanos. (2,3)

Otro reporte de caso mostró que luego de la producción de un agente blanqueador que liberó dióxido de cloro una mujer experimentó tos, irritación faríngea y dolor de cabeza. Siete horas después su tos se intensificó y experimentó disnea, por lo que se hospitalizó. Allí se verificó que su capacidad vital y volumen expiratorio forzado en un 1 minuto habían disminuido. También tenía taquicardia. Sus análisis de laboratorio revelaron hipoxemia y leucocitosis. Se trató con corticosteroides y mejoró su función pulmonar, que se encontraba normal luego de 2 años. (2,3)

Luego de 5 años se analizó a un grupo de individuos que habían estado expuestos a una fuga de dióxido de cloro proveniente de un sistema de tratamiento de aguas y se encontraron anormalidades nasales (telangiectasia, palidez, edema, moco espeso e

irritación) y sensibilidad a irritantes respiratorios. Se realizó una comparación contra individuos control lo cual resultó en inflamación de mayor severidad en el grupo de los individuos expuestos. (2,3)

Se reportan también otros estudios de trabajadores expuestos mediante fugas a altos niveles de dióxido de cloro en conjunto con otros compuestos como el dióxido de sulfuro y el gas cloro que sufrieron efectos respiratorios como sensación de ahogo, sibilancias y tos irritativa, así como incomodidad ocular. Uno de estos estudios determinó que trabajadores de una planta de celulosa que reportaron uno o más episodios de exposición accidental a altos niveles de gas cloro o dióxido de cloro tuvieron mayor prevalencia de sibilancias e incapacidades laborales por enfermedad torácica que aquellos trabajadores que no reportaron exposiciones accidentales. También se observó que cuando se comparó la ocurrencia de obstrucción de la vía aérea del grupo de los trabajadores con exposiciones accidentales que fuesen no fumadores o ex fumadores contra los trabajadores fumadores que también reportaran tales exposiciones el resultado fue mayor en los primeros. (3)

#### 4.3) Consideraciones pediátricas

Los infantes podrían exhibir un grado mayor de metahemoglobinemia que los adultos luego de una exposición oral por mayor presencia de hemoglobina F al nacer, por una menor capacidad enzimática de reducirla y los bajos niveles de vitamina E al nacer, sin embargo, no se localizaron estudios que apuntaran a diferencias toxicocinéticas del dióxido de cloro o clorito entre niños y adultos. (2)

Se han observado retrasos en el desarrollo en estudios animales luego de exposición uterina y postnatal, tanto al dióxido de cloro como al clorito, lo cual sugiere que los infantes y niños son más susceptibles a experimentar efectos adversos luego de una exposición a estos químicos, aunque no se comprende del todo por qué. Se especula que podría estar relacionado con el hecho de que el desarrollo neurológico continúa después del nacimiento y la absorción gastrointestinal de muchos nutrientes y químicos es mayor en el neonato que en el adulto. (3)

#### 4.4) Consideraciones en poblaciones susceptibles

Las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa son propensas a sufrir hemólisis eritrocitaria por tener menor capacidad de lograr niveles de glutatión que contrarresten el efecto oxidativo del dióxido de cloro y clorito. Un estudio demostró que

ratas crónicamente expuestas al clorito en el agua potable tuvieron niveles disminuidos de glutatión. Este fenómeno podría replicarse en los individuos que tienen deficiencia en la reductasa de metahemoglobina dependiente de NADH (la principal sustancia encargada de reducir la metahemoglobina a hemoglobina). (2)

#### 4.5) Búsqueda en bases de datos y revistas científicas de estudios de efectividad para padecimientos humanos

A continuación se enlistan en orden alfabético las bases de datos y revistas científicas verificadas a mano, junto con las palabras clave empleadas para detectar estudios, libros o piezas de la literatura con contenido sobre el potencial clínico o el rol terapéutico del dióxido de cloro, con un énfasis a su administración por la vía oral o vía intravenosa, aplicaciones que se han realizado anecdóticamente.

Acta Odontológica Scandinavica: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

American Society for Microbiology (ASM) Journals: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Biomedical & Life Sciences Collection: chlorine dioxide

British Medical Journals (BMJ): chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

CABI Agriculture and Bioscience: chlorine dioxide

Clinical Key: chlorine dioxide / chlorine dioxide therapy/ chlorine dioxide oral therapy

Cochrane: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Dialnet: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

EBSCOhost Medline: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Esmerald: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

FECYT: dióxido de cloro / dióxido de cloro terapia oral / dióxido de cloro terapia intravenosa

IBECs: dióxido de cloro

Infection and immunity: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

JAMA: chlorine dioxide

Journal of Applied Physiology: chlorine dioxide / chlorine dioxide therapy/ chlorine dioxide oral therapy

Journal of Dental Education: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

JSTOR: chlorine dioxide

MedlinePlus: chlorine dioxide

Nature: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide oral therapy

OVID: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide oral therapy

Pediatrics Journals of the American Academy of Pediatrics: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

The Pharmaceutical Journal: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

PNAS Journal: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Pubmed: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy

Redalyc: dióxido de cloro / dióxido de cloro terapia oral / dióxido de cloro terapia intravenosa

SAGE Journals: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

SciELO: dióxido de cloro / dióxido de cloro terapia oral / dióxido de cloro terapia intravenosa

Science: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Science Direct: chlorine dioxide

Springer: chlorine dioxide / chlorine dioxide oral therapy/ chlorine dioxide intravenous therapy

Wiley: chlorine dioxide

En muchas de estas bases se encontraron resultados relacionados con su potencial desinfectante en superficies y alimentos. Sin embargo, **en ninguna de estas bases fue posible encontrar estudios relacionados con un potencial terapéutico o preventivo por vía de ingestión (vía oral) o por vía intravenosa para ninguna enfermedad.** Esto tiene gran relevancia, pues la publicación de material en estos sitios web y bases de datos con revistas científicas y académicas implica la aprobación de un filtro por parte de pares (también llamados revisores) profesionales y/o académicos con miras a garantizar su calidad. (25,26) Lo anterior tiene el objetivo de asegurar que el conocimiento por publicar es válido, está contrastado científicamente y respeta las normas académicas y del método científico. (26) Es decir, no fue posible identificar estudios o literatura publicada por estos medios que apuntase a ensayar efectividad de productos de dióxido de cloro por estas vías.

Cuando se estudia una sustancia para un eventual uso clínico humano, en otras palabras para clasificarse como medicamento, una sustancia debe someterse a múltiples pruebas, entre las cuales se encuentran las de tipo preclínico como las primeras, previas a las fases clínicas en humanos. Estas pruebas preclínicas incluyen estudios animales y en laboratorio para explorar la seguridad y toxicidad de dosis que se aproximan a las eventuales exposiciones humanas, la dinámica de la sustancia en los organismos y las interacciones o transformaciones que ésta sufre al contacto con sus distintos sistemas. En estas últimas ramas se analiza el posible mecanismo de acción, la relación entre los niveles de la sustancia con la respuesta clínica y aspectos como la absorción-distribución-metabolismo-excreción.(27,28)

En este ámbito, se indica que debe probarse el efecto clínico de la sustancia en modelos preclínicos predictivos de enfermedad o patología que pueden incluir animales (por ejemplo, un modelo contra infecciones) y además, pasar pruebas de seguridad a la luz de las dosis empleadas en las pruebas de los modelos de enfermedad. Muchas de estas pruebas de seguridad son las pruebas de toxicidad aguda, subaguda o subcrónica, la crónica, efectos en desempeño reproductivo, potencial carcinogénico y mutagénico o genotóxico. (29) En las secciones anteriores del actual documento se expone que es necesaria más investigación para lograr conclusiones en varios de estos ensayos preclínicos (como la carcinogenicidad) tanto para el dióxido de cloro como para el clorito. Tampoco se identificaron estudios en modelos animales en que se haya probado alguna formulación de estas sustancias contra algún padecimiento o patología.

Cabe mencionar que, como resultado de la búsqueda, sí se identificaron estudios clínicos en humanos sobre formulaciones con dióxido de cloro en formas de administración bucal. Se plantean usos relacionados con acción sobre microorganismos periodontogénicos: como coadyuvante en el tratamiento de la periodontitis crónica (30) y disminución de placa y gingivitis (31), por ejemplo. Sin embargo, en estos estudios no se declaran las concentraciones de dióxido de cloro de los productos empleados.

Ahora bien, una gran parte de los estudios identificados aluden a enjuagues bucales de dióxido de cloro para la halitosis o el mal aliento. En este ámbito el poder oxidante del dióxido de cloro permite la oxidación de algunos amino-ácidos precursores de los compuestos volátiles de azufre (los causantes del mal olor) producidos por bacterias en la cavidad bucal a compuestos que no provocan mal olor. (32–37) También se ha observado que el anión clorito tiene una actividad bactericida contra microorganismos productores del mal olor. Este tipo de enjuagues bucales rondan las concentraciones de 0,003 a 0,1% peso/volumen de dióxido de cloro (un equivalente a 30 a 1000 ppm) y presentan un perfil muy bajo de reacciones adversas, de las cuales la alteración del gusto es la más frecuente. (35) Cabe aclarar que el periodo de uso máximo estudiado en uno de los ensayos fue de 4 semanas (35), sin embargo no hay otros estudios que denoten efectividad y seguridad de un uso más crónico. Además, se desconocen las particularidades regulatorias de estos productos y la evidencia que respalda sus propiedades sobre conteos bacterianos y fenómenos periodontogénicos relacionados con ellos (como la placa y la gingivitis) se ha calificado de muy limitada según una revisión sistemática reciente. (38)

Un aspecto importante de seguridad del uso de productos odontológicos y bucales como los propuestos es la posibilidad de tragar algún porcentaje del producto y que éste alcance la mucosa gástrica a concentraciones altas, con el potencial de irritación local y sistémica

de acuerdo con la magnitud de la exposición, como ya se ha explicado. Por ejemplo, si un adulto de 70 kg utilizase un enjuague bucal con 1000 ppm de dióxido de cloro, que se reporta como equivalente a 1600 ppm de clorito de sodio, en dosis de 10 mL dos veces al día (como se indica en uno de los estudios) y tragase un 10% de esa dosis, es decir 2 mL, ya habría superado la dosis máxima de consumo de 0,03 mg/kg/día de clorito sódico propuesta por la EPA y la OMS.

Con base en estos estudios de productos bucales y su potencial antimicrobiano autores han planteado hipótesis relacionadas con su uso ante el SARS-CoV-2. Unos de ellos plantean evaluar tanto la efectividad como la seguridad de un enjuague bucal y un spray nasal comercial ambos de dióxido de cloro para personal de salud expuesto, bajo un protocolo que ellos plantean en el artículo. (39) Otros autores plantean una tesis similar por vía bucal: uso de una solución de dióxido de cloro purificada para realizar gargarismos con el objetivo de reducir la cantidad de virus presentes en la boca y el tracto respiratorio superior. (40) Si bien parecieran pertinentes en principio, la validez y efectividad de estrategias de esta naturaleza aún deben discutirse y profundizarse, tomando en cuenta aspectos de disponibilidad del producto, seguridad y toxicidad como los mencionados previamente.

Aunque ya se ha señalado la aún necesaria evidencia para sus usos bucales cabe añadir que no es equivalente un efecto local en la cavidad oral (donde el tiempo de contacto es muy breve) a un contacto con el resto del tracto gastrointestinal, precisamente por implicar una mayor exposición en las mucosas y permitir mayor grado de absorción. Además, como aún no se ha probado en un modelo preclínico el potencial preventivo o terapéutico del dióxido de cloro o clorito ante una infección como la provocada por el SARS-CoV-2 y por ende, no se conoce aún la seguridad de una eventual dosis efectiva (podría superar la dosis segura ya establecida), no pareciera pertinente, con la información recabada hasta el momento, realizar pruebas en humanos por las vías oral e intravenosa con estos compuestos.

Una revisión sistemática realizada hace solo unas semanas llegó a una conclusión similar. En ella se ejecutó también una búsqueda en las bases de datos más grandes e importantes de literatura biomédica y no fue posible dar con estudios realizados o en proceso de publicación que evaluaran el dióxido de cloro u otros derivados clorados como preventivos o terapéuticos para la enfermedad COVID-19 mediante las vías inhalatoria, oral o parenteral. Como conclusión los autores indican que esta carencia de literatura con contenido en este tema posiblemente se atribuye a 1) una falta de plausibilidad biológica o indicios clínicos que permitiesen formular hipótesis coherentes que respaldasen estudios

clínicos con estos productos y a 2) la preocupación de la comunidad médica por la toxicidad de dichos productos. (41)

Es posible también observar esta última postura en los pronunciamientos que se han realizado desde diversos organismos regulatorios de distintos países, como se enlistan a continuación.

#### 5. Acciones legales y comunicados realizados por organismos regulatorios de otros países

✓ Declaraciones del departamento federal encardado del mantenimiento y mejoría de la salud- Health Canada-sobre el riesgo de consumo de productos de MMS, CDS (8000 ppm) y Aerobic Oxygen (clorito de sodio) que se comercializan sin una autorización para consumo por humanos y suponen un riesgo para la salud, razón por la cual ya se ha tomado acción para removerlos del mercado. Aguas tratadas con MMS han conducido a cuatro reportes de casos de eventos adversos, uno de ellos amenazante para la vida. Canadá: 2010, 2012, 2014, 2015, 2017. (42–45)

✓ Advertencia sobre efectos nocivos relacionados con el consumo de productos de MMS y orden de retiro del mercado desde 2010. Se publicó una nota de prensa el 7 de setiembre del 2020 con información sobre el reporte de 26 consultas telefónicas recibidas por el Servicio de Información Toxicológica relacionadas con intoxicaciones por consumo de la Solución Mineral Milagrosa (MMS). Se aclara que este producto no está indicado para el consumo humano ni es el tratamiento para ninguna enfermedad. España: 2010, 2020. (46,47)

✓ Reporte técnico-científico elaborado por el Comité de Coordinación de Toxicovigilancia francés explora los casos reportados por intoxicación por MMS en Francia y en Bélgica por los centros de control de intoxicaciones y toxicovigilancia y la literatura en torno al tema para dar un criterio del riesgo de uso de productos de este tipo. Se comenta que su potencia oxidante conduce a los eventos adversos posibles de un modo dosis-dependiente y que no hay evidencia que respalde los usos que se le atribuyen en sus sitios de venta en línea. Francia: 2010. (13)

✓ Declaraciones sobre peligrosidad de MMS así como reporte de casos de intoxicación. EEUU: 2010 y 2019. (48,49)

✓ Reporte de hospitalización de 4 personas en la provincia de Victoria luego de la

utilización de un producto MMS, que se comercializaba como un purificador de agua. Se indica que no está aprobado por la Administración de Bienes Terapéuticos para ningún uso terapéutico. Se advierte sobre el peligro de adquirir medicamentos por Internet pues pueden escapar los controles de calidad, seguridad y eficacia que solicita tal agencia. En el 2020, se reitera la advertencia ahora en el contexto COVID-19. Australia: 2014, 2020. (50,51)

✓ Declaración del a Agencia sobre Estándares Alimenticios sobre el estado de “no autorizado” de los productos MMS y CDS (chlorine dioxide solution) que contienen clorito de sodio ante la Unión Europea como aditivos alimentarios (como se pretenden promocionar en algunas ocasiones). Se insta a la población a reportar comercios que mercantilen estos productos ante la unidad nacional de crímenes alimentarios. Reino Unido: 2017. (52)

✓ Nota técnica del Departamento de Gestión e Incorporación de Tecnologías e Innovación en Salud que responde a solicitud de uso del dióxido de cloro en el contexto COVID-19. En ella se detalla la prohibición de la fabricación, distribución, comercialización y uso de cualquier “medicamento” que contenga el dióxido de cloro desde junio, 2018. Brasil: 2020 (53)

## 6. Conclusiones

- El dióxido de cloro requiere de condiciones de producción particulares para garantizar un compuesto libre de impurezas. Además, por su naturaleza oxidante y ampliamente reactiva requiere de condiciones de manipulación y almacenamiento especiales para evitar exposiciones nocivas a los humanos. Por ende, su preparación domiciliar con productos no regulados para uso humano no debe promoverse.
- Su amplia degradación a los iones clorito, clorato y cloruro hacen improbable que pueda ejercer una acción farmacológica directa por la vía de ingestión o vía intravenosa. El clorito se ha identificado como el agente químico derivado de una administración del dióxido de cloro más probable, por lo que sus implicaciones para la salud caracterizan también las del compuesto original, tal y como se ejemplifica en los límites de contenido en agua internacionales para potabilización con dióxido de cloro.

- Existe una considerable cantidad de estudios en animales que dan cuenta de los efectos nocivos posibles tras una administración o exposición por la vía de ingestión e inhalatoria a distintas dosis. Particularmente, los efectos en neurodesarrollo por la vía oral son los más sensibles y se han utilizado para establecer las exposiciones máximas. Estos efectos nocivos son posibles al existir una exposición o administración de los productos no regulados, pues no hay un modo certero de asegurar una preparación y una concentración finales seguras. En esta línea, hay múltiples reportes de casos de intoxicación y efectos nocivos graves asociados a productos de dióxido de cloro y clorito de sodio, incluidos los denominados “remedios milagrosos”.
- Se han establecido, a partir de estudios en animales, límites de contenido de las especies de dióxido de cloro, clorito y clorato en sistemas de agua potable en otros países por debajo de los cuales se considera no hay riesgo para la salud humana.
- Tanto el clorito de sodio como el dióxido de cloro han sido reconocidos como sustancias con potencial peligroso por múltiples agencias sanitarias regulatorias a nivel mundial en el modo en que se promociona su uso popularmente y mediante canales no autorizados ni regulados.
- Como resultado de una búsqueda bibliográfica extensa no se identificó literatura científica que plantease una hipótesis farmacológica o estudio clínico que sustente su uso preventivo o terapéutico ante ninguna enfermedad a ninguna dosis por las vías de ingestión (oral) y la vía intravenosa. Dentro de esta búsqueda tampoco fue posible identificar ningún estudio de modelo animal con un objetivo clínico, por lo que no pareciera recomendable realizar un estudio clínico en humanos por las vías de ingestión (oral) o intravenosa. Si bien su uso por vía bucal a modo de enjuague sí cuenta con estudios clínicos que prueban su efectividad contra la halitosis, su rol hipotético ante el SARS-CoV-2 debe aún analizarse, discutirse y validarse con mayor profundidad.

Documento solicitado por la Junta Directiva del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica

Elaborado por: Dra. María Laura Bonilla Acosta, farmacéutica del Centro Nacional de Información de Medicamentos (CIMED ®) con colaboración de Sofía Salazar Vásquez y María Fernanda González Fernández, estudiantes de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica

Revisado por: Dra. Viviana Ramos Rodríguez y Dr. Earvin Montero Carvajal del Centro Nacional de Control de Intoxicaciones (CNCI)

Conocido y aprobado en sesión ordinaria O-17-2020 de la Junta Directiva del Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica el día 7 de setiembre de 2020.

San José, Costa Rica

Setiembre, 2020

## Referencias bibliográficas

1. National Center for Biotechnology Information. Chlorine Dioxide [Internet]. PubChem. [citado 2020 Jul 20]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/517#section=Overview>
2. Agency for Toxic Substances & Disease Registry. Toxicological profile for chlorine dioxide and chlorite [Internet]. 2004 [citado 2020 Jul 20]. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp160.pdf>
3. US Environmental Protection Agency (EPA). Toxicologic review Chlorine Dioxide and Chlorite [Internet]. 2000 [citado 2020 Jul 17]. Disponible en: [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf)
4. ChemicalSafetyFacts. Chlorine Dioxide [Internet]. ChemicalSafetyFacts. Disponible en: [https://www.chemicalsafetyfacts.org/chlorine-dioxide/#:~:text=Chlorine%20dioxide%20\(ClO2\)%20is%20a,the%20disinfection%20of%20drinking%20water.](https://www.chemicalsafetyfacts.org/chlorine-dioxide/#:~:text=Chlorine%20dioxide%20(ClO2)%20is%20a,the%20disinfection%20of%20drinking%20water.)
5. Organización Mundial de la Salud. Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate in Drinking-water [Internet]. 2016 [citado 2020 Jul 17]. Disponible en: [https://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/water-quality/guidelines/chemicals/chlorine-dioxide-chlorite-chlorate-background-jan17.pdf](https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/chemicals/chlorine-dioxide-chlorite-chlorate-background-jan17.pdf)
6. Lee Y, Kim H, Lee U. Formation of chlorite and chlorate from chlorine dioxide with Han river water. Korean J Chem Eng. 2004 May;21(3):647–53.
7. Shivokevich P, Nicoleau A. Sodium Chlorite for Generation of Chlorine Dioxide Gas Handling/Processing [Internet]. Agricultural Marketing Service; 2018 Jan [citado 2020 Sep 2] p. 13. (United States Department of Agriculture (USDA) National Organic Program). Disponible en: <https://www.ams.usda.gov/sites/default/files/media/SodiumChloriteTechnicalReport.pdf>
8. Water Quality and Health Bureau, Healthy Environments, and Consumer Safety Branch, Federal-Provincial-Territorial Committee on. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality: Guideline Technical Document Chlorite and Chlorate [Internet]. Ottawa, Ontario, Canada: Health Canada; 2008. Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/canada/health-canada/migration/healthy-canadians/publications/healthy-living-vie-saine/water-chlorite-chlorate-eau/alt/water-chlorite-chlorate-eau-eng.pdf>
9. National Health and Medical Research Council, National Resource Management Ministerial Council. Australian Drinking Water Guidelines Paper 6. National Water Quality Management Strategy [Internet]. Canberra, Australia: National Health and Medical Research Council; 2011 [citado 2020 Jul 29]. Disponible en: <https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines>
10. Beauduy CE, Winston LG. Agentes antimicrobianos misceláneos; desinfectantes, antisépticos y esterilizantes. In: Katzung BG, editor. Farmacología básica y clínica, 14e [Internet]. New

York, NY: McGraw-Hill Education; 2019 [citado 2020 Aug 31]. Disponible en:  
[accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166477540](https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166477540)

11. McKeen L. Introduction to Food Irradiation and Medical Sterilization. In: The Effect of Sterilization Methods on Plastics and Elastomers [Internet]. Elsevier; 2018 [citado 2020 Sep 2]. p. 1–40. Disponible en:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128145111000019>
12. Ma J-W, Huang B-S, Hsu C-W, Peng C-W, Cheng M-L, Kao J-Y, et al. Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Mar 22;14(3):329.
13. Grupo de trabajo de Productos Químicos. Evaluation des risques liés à la consommation du produit dénommé « Solution Minérale Miracle » (MMS) [Internet]. Comité de Coordination de Toxicovigilance; 2010 Mar [citado 2020 Jul 29]. Disponible en: [http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport\\_CCTV\\_Solution\\_minerale\\_miracle\\_2010.pdf](http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Solution_minerale_miracle_2010.pdf)
14. Kovács L, Csopor D, Lente G, Gunda T. 100 Chemical Myths [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2014 [citado 2020 Sep 2]. Disponible en:  
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-08419-0>
15. World Health Organization. Guidelines for drinking-water quality. [Internet]. Génova: Organización Mundial de la Salud; 2017 [citado 2020 Jul 21]. Disponible en:  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf?sequence=1>
16. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Chlorine Dioxide [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 2020 Aug 13]. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0116.html>
17. Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam Appl Toxicol*. 1981 Jul 1;1(4):334–8.
18. United States Environmental Protection Agency (EPA). National Primary Drinking Water Regulations [Internet]. EPA. [citado 2020 Jul 21]. Disponible en:  
<https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations>
19. Bathina G, Yadla M, Burri S, Enganti R, Prasad Ch R, Deshpande P, et al. An unusual case of reversible acute kidney injury due to chlorine dioxide poisoning. *Ren Fail*. 2013 Sep;35(8):1176–8.
20. Burke D, Zakhary B, Pinelis E. Acute Hemolysis Following an Overdose of Miracle Mineral Solution in a Patient With Normal Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Levels. *Chest*. 2014 Oct;146(4):273A.

21. Sorigué M, Xicoy B, Grifols J-R, Ribera J-M. Anemia hemolítica autoinmunitaria refractaria a tratamiento médico tras ingesta de dióxido de clorina en un paciente con púrpura trombocitopénica inmunitaria. *Med Clínica*. 2015 Apr;144(7):332–3.
22. Hagiwara Y, Inoue N. First case of methemoglobinemia caused by a ClO<sub>2</sub> -based household product. *Pediatr Int*. 2015 Dec;57(6):1182–3.
23. Romanovsky A, Djogovic D, Chin D. A Case of Sodium Chlorite Toxicity Managed with Concurrent Renal Replacement Therapy and Red Cell Exchange. *J Med Toxicol*. 2013 Mar;9(1):67–70.
24. Lin J-L, Lim P-S. Acute Sodium Chlorite Poisoning Associated with Renal Failure. *Ren Fail*. 1993 Jan 1;15(5):645–8.
25. Koshy K, Fowler AJ, Gundogan B, Agha RA. Peer review in scholarly publishing part A: why do it? *Int J Surg Oncol*. 2018 Feb;3(2):e56.
26. Plaza JA. Informe del Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus del ISCIII [Internet]. Grupo de Análisis Científico sobre Coronavirus; 2020 [citado 2020 Jul 9]. Disponible en: [https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020-05/DIFUSI%C3%93N%20Y%20COMUNICACI%C3%93N%20DE%20LA%20CIENCIA\\_1.pdf](https://www.conprueba.es/sites/default/files/noticias/2020-05/DIFUSI%C3%93N%20Y%20COMUNICACI%C3%93N%20DE%20LA%20CIENCIA_1.pdf)
27. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med*. 2011 Sep;123(5):194–204.
28. Alfano SL. Ethical Considerations in Clinical Research. In: Aparasu RR, Bentley JP, editors. *Principles of Research Design and Drug Literature Evaluation, 2e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 2020 Sep 7]. Disponible en: [accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166249832](https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166249832)
29. Katzung BG. Introduction: The Nature of Drugs & Drug Development & Regulation. In: Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology, 14e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017 [citado 2020 Sep 7]. Disponible en: [accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1148432564](https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?aid=1148432564)
30. Komara I, Alfa Winata E, Susanto A, Hendiani I. Periodontal tray application of chlorine dioxide gel as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Saudi Dent J*. 2020 May;32(4):194–9.
31. Yeturu SK, Acharya S, Urala AS, Pentapati KC. Effect of Aloe vera, chlorine dioxide, and chlorhexidine mouth rinses on plaque and gingivitis: A randomized controlled trial. *J Oral Biol Craniofacial Res*. 2016 Jan;6(1):55–9.
32. Silwood CJL, Grootveld MC, Lynch E. A multifactorial investigation of the ability of oral health care products (OHCPs) to alleviate oral malodour. *J Clin Periodontol*. 2001 Jul;28(7):634–41.

33. Shinada K, Ueno M, Konishi C, Takehara S, Yokoyama S, Zaitso T, et al. Effects of a mouthwash with chlorine dioxide on oral malodor and salivary bacteria: a randomized placebo-controlled 7-day trial. *Trials*. 2010 Dec;11(1):14.
34. Shinada K, Ueno M, Konishi C, Takehara S, Yokoyama S, Kawaguchi Y. A randomized double blind crossover placebo-controlled clinical trial to assess the effects of a mouthwash containing chlorine dioxide on oral malodor. *Trials*. 2008 Dec;9(1):71.
35. Aung EE, Ueno M, Zaitso T, Furukawa S, Kawaguchi Y. Effectiveness of three oral hygiene regimens on oral malodor reduction: a randomized clinical trial. *Trials*. 2015 Dec;16(1):31.
36. Roldan S, Herrera D, Sanz M. Biofilms and the tongue: therapeutical approaches for the control of halitosis. *Clin Oral Investig*. 2003 Dec 1;7(4):189–97.
37. Peruzzo DC, Jandiroba PFCB, Nogueira Filho G da R. Use of 0.1% chlorine dioxide to inhibit the formation of morning volatile sulphur compounds (VSC). *Braz Oral Res*. 2007 Mar;21(1):70–4.
38. Beáta Kerémi, Katalin Márta, Kornélia Farkas, László M. Czumbel, Barbara Tóth, Zsolt Szakács, et al. Effects of Chlorine Dioxide on Oral Hygiene - A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2020;26(25):3015–25.
39. Karnik-Henry MS. Acidified sodium chlorite solution: A potential prophylaxis to mitigate impact of multiple exposures to COVID-19 in frontline health-care providers. *Hosp Pract*. 2020 Jun 25;1–4.
40. Kály-Kullai K, Wittmann M, Noszticzus Z, Rosivall L. Can chlorine dioxide prevent the spreading of coronavirus or other viral infections? Medical hypotheses. *Physiol Int*. 2020 Mar;107(1):1–11.
41. Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. DIÓXIDO DE CLORO Y DERIVADOS DEL CLORO PARA PREVENIR O TRATAR LA COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 37(4):6412. Health Canada. Health Risks Associated with Use of Miracle Mineral Solution [Internet]. *Healthycanadians*. 2010 [citado 2020 Jul 29]. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/13510a-eng.php>
42. Health Canada. Miracle Mineral Solution: Ingesting bleach-like chemical dangerous to health [Internet]. *Healthycanadians*. 2015 [citado 2020 Jul 29]. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/52719a-eng.php>
43. Health Canada. Health Canada seizes dangerous health products from online retailer [Internet]. *Healthycanadians*. 2014 [citado 2020 Jul 29]. Disponible en: [https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41859a-eng.php?\\_ga=1.77927828.1830742990.1435375890#:~:text=Health%20Canada%20is%20warning%20Canadians,website%20www.buymms.biz](https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/41859a-eng.php?_ga=1.77927828.1830742990.1435375890#:~:text=Health%20Canada%20is%20warning%20Canadians,website%20www.buymms.biz)

44. Health Canada. Unauthorized product “Aerobic Oxygen” sold by online retailer “Good For You” may pose serious health risks [Internet]. Healthycanadians. 2017 [citadp 2020 Jul 29]. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/64186a-eng.php>
45. Health Canada. Sodium Chlorite Solution Not Authorized for Oral Consumption by Humans [Internet]. Healthycanadians. 2012 [citado 2020 Jul 29]. Disponible en: <https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/13637a-eng.php>
46. ASUNTO: ALERTA DE MEDICAMENTOS ILEGALES, N° 5/10 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2010 [citado 2020 Jul 21]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medllegales/2010/docs/NI\\_MUH\\_Illegales\\_05-2010.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medllegales/2010/docs/NI_MUH_Illegales_05-2010.pdf)
47. Ministerio de Justicia de España. El Instituto Nacional de Toxicología alerta de que la “Solución Mineral Milagrosa” es un compuesto tóxico nocivo para la salud [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 8]. Disponible en: <https://www.mjusticia.gob.es/cs/Satellite/Portal/1292430887729>
48. US Food & Drug Administration. “Miracle” Treatment Turns into Potent Bleach [Internet]. Consumer Updates. 2010 [citado 2020 Jul 21]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404163509/https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm228052.htm#Mixture>
49. Food and Drug Administration (FDA). Peligro: No beba la solución mineral milagrosa o productos similares [Internet]. Consumer Updates. 2019 [citado 2020 Jul 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/peligro-no-beba-la-solucion-mineral-milagrosa-o-productos-similares>
50. Department of Health Therapeutic Goods Administration. Miracle Mineral Solution (MMS) [Internet]. Therapeutic goods Administration. 2020 [citado 2020 Ago 7]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/miracle-mineral-solution-mms-0>
51. Department of Health Therapeutic Goods Administration. Miracle Mineral Solution (MMS) [Internet]. Therapeutic Goods Administration. 2014 [citado 2020 Ago 7]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/alert/miracle-mineral-solution-mms-0>
52. Food Standards Agency. Mineral Solution and Sodium Chlorite solutions [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.food.gov.uk/business-guidance/miracle-mineral-solution-and-sodium-chlorite-solutions>
53. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE. Uso do dióxido de cloro contra o COVID-19 [Internet]. Ministério da Saúde; 2020 [citado 2020 Jul 17]. Disponible en: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/11/Cloro-COVID19.pdf>