

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Dióxido de cloro: la verdad toxicológica y el riesgo de las noticias falsas

Vania Chica-Londoño¹

¹ Médica especialista en Toxicología Clínica, Docente de Farmacología y Toxicología, Fundación Universitaria San Martín, Sabaneta, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Dióxido de Cloro;
Envenenamiento;
Utilización de Medicamentos

KEYWORDS

Chlorine Dioxide;
Drug Utilization;
Poisoning

Recibido: septiembre 28 de 2021

Aceptado: enero 27 de 2022

Correspondencia:

Vania Chica-Londoño;
vaniachica | @yahoo.com

Cómo citar: Chica-Londoño V. Dióxido de cloro: la verdad toxicológica y el riesgo de las noticias falsas. Iatreia. [Internet];2022;35(4):424-432. DOI: 10.17533/udea.iatreia.167.

El dióxido de cloro es una sustancia que se ha usado como desinfectante para tratar el agua de consumo humano. A las dosis usadas en este escenario no se han asociado compromisos toxicológicos para el ser humano.

Químicamente, el dióxido de cloro se caracteriza por reaccionar con diversas moléculas y generar estrés oxidativo en los microorganismos y en las células. A pesar de no ser un medicamento ni estar aprobado por las agencias reguladoras, se ha promovido su uso como una solución milagrosa; sin embargo, no hay ninguna evidencia científica que lo respalde. De otro lado, sí hay evidencia de que puede generar toxicidad aguda, y posiblemente crónica, para el ser humano.

SUMMARY

Chlorine dioxide: the toxicological truth and the risk of fake news

Chlorine dioxide has been used as a disinfectant to treat water for human consumption, at the doses used in this scenario, human poisoning has not been described. Chemically, chlorine dioxide is characterized by reacting with various molecules, and generating oxidative stress in microorganisms, and in human cells. Chlorine dioxide is not a medicine, and it is not approved by regulatory agencies. Chlorine dioxide has been promoted as a miracle solution, yet there is no scientific evidence to back it up. On the other hand, there is evidence, that it can generate acute poisoning and possibly chronic poisoning in humans.

INTRODUCCIÓN

El dióxido de cloro no es un medicamento, pero ha tomado gran popularidad en los últimos años, especialmente en épocas de la pandemia por SARS-CoV-2. Precisamente en los inicios de la pandemia actual predominaba el caos y la preocupación acerca de lo desconocido para el mundo médico y científico que, sumado a la incertidumbre individual y a la ausencia de tratamientos eficaces, fue el caldo de cultivo perfecto, no solo para ciertos tipos de teorías conspiratorias,

sino para la propagación de tratamientos falsos y explotación del sufrimiento humano por parte de los científicos menos honestos.

En esta breve revisión se recoge la evidencia científica acerca del uso del dióxido de cloro, por qué no es un medicamento y el riesgo que representa para la salud humana.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *PubMed*, *Embase* y *Ovid*, con los términos *chlorine dioxide*, *drugs*, *poisoning*, *poison*, *toxicity*, *water*, *disinfectant*, y se encontraron 177 artículos. Se evaluaron los títulos y se descartaron los que no contenían las palabras dióxido de cloro. Posteriormente, se revisaron los resúmenes de los artículos con títulos potencialmente útiles.

Finalmente, se comprobaron en su totalidad todos los artículos incluidos en las referencias bibliográficas. También se realizó una búsqueda en el idioma español en la base de datos LILACS, de donde se recolectaron diversas fuentes. Y, por supuesto, se efectuó una búsqueda libre con términos en inglés y español en diversos buscadores de web como Google y Bing.

EL DIÓXIDO DE CLORO

Generalidades

El dióxido de cloro es un compuesto químico, de fórmula ClO_2 , usado actualmente como un desinfectante. Fue descubierto en 1811 por Sir Humphrey Davy, pero no fue hasta 1888 que Garzarolli y Thurnlackh identificaron sus componentes. Posteriormente, se utilizó en el agua de consumo. El primer reporte data de 1944 en la planta de tratamiento de agua de las cataratas del Niágara, con el objetivo inicial de combatir olores y sabores desagradables producidos por sustancias orgánicas e inorgánicas (1,2). En la actualidad se sigue usando como desinfectante en muchas partes del mundo para el tratamiento de las fuentes de agua destinadas al consumo humano, incluyendo las aguas de pozo (3,4).

El dióxido de cloro se produce a partir del clorato y clorito de sodio. Tiene un peso molecular de 67,46 g/

mol; se encuentra como un líquido amarillo, verde o rojo; tiene un punto de ebullición de 11 grados Celsius y de fusión de -59 grados Celsius, y puede ser explosivo bajo altas presiones. También se emplea en la industria de manufacturación de papel y explosivos y en el blanqueamiento de telas. Se oxida a clorito y clorato, dos sustancias con alto poder óxido reductivo, especialmente a pH más alcalino. Puede reaccionar tanto con sustancias orgánicas como inorgánicas, incluyendo metales pesados. En agua, con pH entre 2 y 10, el dióxido de cloro permanece como gas disuelto (1,5).

El dióxido de cloro es poseedor de una estructura molecular y una configuración electrónica que lo condicionan a ser un radical libre neutro, con un electrón no apareado del átomo de cloro que interactúa con los átomos de oxígeno, dándole gran reactividad a la molécula. Figura 1 (6,7).

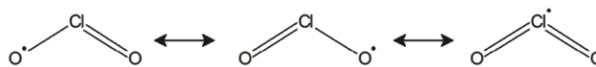


Figura 1. Estructura del dióxido de cloro e híbridos resonantes. Fuente: American Journal of Environmental Engineering and Science (6)

Farmacocinética y toxicocinética

Hay pocos datos, pero en modelos animales se ha podido observar que, tras la ingestión del dióxido de cloro, este se absorbe y alcanza los órganos, en donde reacciona químicamente, convirtiéndose en cloritos y cloratos que se distribuyen rápidamente, pero con un bajo volumen de distribución, permaneciendo principalmente en el plasma. Se excreta en mayor porcentaje en la orina, hasta un 75 %, y en menor cantidad en heces, hasta un 25 %. El clorato puede tener una vida media de 6 horas y el clorito de hasta 36,7 horas (8).

Uso como desinfectante

Al igual que el hipoclorito de sodio, se ha usado como una medida de salud pública para desinfectar el agua de consumo humano, principalmente para controlar olores y sabores a concentraciones de 0,07 a 2 mg/L, recomendándose valores entre 0,2 y 0,4 mg/L como un

umbral seguro. La U.S. EPA (United States Environmental Protection Agency) recomienda concentraciones de 0,8 mg/L, máximo de 1,4 mg/L. También se utiliza para la desinfección y conservación de frutas y hortalizas debido a sus propiedades desecantes y fungicidas, por lo que muchos de estos productos al momento del consumo poseen pequeñas cantidades de dióxido de cloro (9-12). Se ha evidenciado en diferentes estudios su capacidad y eficacia como bactericida a concentraciones entre 1 y 5 mg/L, y a pH entre 6 y 8,5 contra bacterias como *Salmonella Typhi* y *Paratyphi*, *Shigella dysenteriae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Staphylococcus aureus*. También se ha reportado que puede inactivar los virus de la poliomielitis, herpes virus, ecovirus, virus Coxsackie, virus de la enfermedad de Newcastle, virus Sendai y virus Vaccinia, mientras que se ha demostrado que los coronavirus pueden ser completamente desactivados a concentraciones de 10 mg/L de dióxido de cloro (13-15).

El dióxido de cloro, a las concentraciones encontradas en el agua para consumo humano, tiene poca actividad bactericida o viricida, pero se ha descrito que podría tener efecto sobre los microorganismos por medio de otras vías diferentes, como alteraciones de las macromoléculas, incluyendo alteración estructural del ARN y ADN viral, desnaturalización de proteínas, así como la posible inhibición de la síntesis de proteínas y reacciones moleculares directamente con los aminoácidos, pudiendo así alterar la cápside de los virus (16).

El dióxido de cloro puede inactivar los virus, entre ellos, los coronavirus, destruyendo los ácidos nucleicos, haciendo el genoma no replicable e impidiendo la unión a las células hospederas (17). De igual manera, se ha demostrado que los gases de dióxido de cloro pueden eliminar hasta en un 99 % el SARS-CoV-2 de superficies contaminadas (18-20). Se ha determinado que las cantidades de dióxido de cloro que se ingieren en el agua tratada son seguras, ya que el clorito y el clorato pueden ser convertidos fácilmente por el cuerpo a cloruro, lo que no representa riesgo de toxicidad ni siquiera tras exposiciones crónicas (5).

Toxicidad en animales

La exposición a grandes concentraciones de dióxido de cloro genera reacciones de óxido reducción y la

consecuente aparición de metabolitos tóxicos y radicales libres. Hay reportes de toxicidad a dosis de 19 mg/kg/día, especialmente estrés oxidativo y daño eritrocitario, debido a reducción en los niveles de glutatión que reaccionan con los metabolitos del cloro, perdiéndose así la capacidad de proteger las membranas celulares y organelas de agentes oxidantes propios como el peróxido de hidrógeno, y a la vez de los mismos metabolitos tóxicos del dióxido de cloro (20,21).

Se ha observado disminución del tiempo de vida de los eritrocitos y metahemoglobinemia (5,20). A dosis de 75 mg/kg/día puede alterar la función tiroidea y generar hiperplasia, disminuye las concentraciones de hormona tiroidea y aumenta la de la hormona estimulante de tiroides. En modelos murinos, dosis de clorito de 3 mg/kg día pueden disminuir el tamaño hepático y alterar el sistema reproductivo hasta en dos generaciones más. Se ha descrito aumento ligero de la mortalidad en ratones con exposiciones crónicas (22).

Se ha reportado toxicidad pulmonar y aparición de síntomas tras la exposición inhalatoria, tales como hipoxemia, crépitos, sibilancias, cambios a los rayos X e incluso síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte, sobre todo cuando la exposición se da en concentraciones extremadamente altas como 400 ppm. Este escenario podría ocurrir tras un accidente industrial (23,24).

El trihalometano, que es un compuesto derivado de las reacciones del dióxido de cloro con otras sustancias orgánicas en el agua, se relaciona con aumento del riesgo asociado a cáncer de vejiga, del aparato reproductor, de colon, aparte de ser neurotóxico, nefrotóxico y hepatotóxico (25).

Toxicidad en humanos

El dióxido de cloro a dosis altas puede causar náuseas, vómito, diarrea, deshidratación e incluso la muerte. Se ha descrito la afectación multisistémica cuando se presenta toxicidad, incluyendo el tracto respiratorio, gastrointestinal, el sistema hematológico y renal, entre otros. Adicionalmente, genera estrés oxidativo, reduciendo los niveles de glutatión y dejando a la célula vulnerable ante la presencia de radicales libres que desnaturalizan las membranas, las proteínas, los lípidos y los aminoácidos.

Una respuesta inicial del eritrocito ante esta injuria es la conversión de la hemoglobina normal a metahemoglobina. Se ha reportado, también, hemólisis y anemia hemolítica (26-28). Se ha descrito compromiso renal, que incluye nefritis intersticial, vasoconstricción de la vasculatura renal y necrosis aguda. Bathina *et al* reportaron en 2013 compromiso renal agudo reversible en un paciente que ingirió 250 ml de dióxido de cloro, de una presentación comercial de venta libre, en ausencia de metahemoglobina, hemólisis y coagulación intravascular diseminada, comparado con otros casos previos en los que se reportó compromiso renal en presencia de metahemoglobina. La lesión histológica fue compatible con necrosis tubular, y el cuadro clínico en el paciente fue reversible (29-32).

Entre los síntomas gastrointestinales se destacan la irritación de la mucosa, náuseas, vómito y dolor abdominal. Se ha presentado cianosis secundaria a metahemoglobinemia, sobre todo cuando la concentración de la solución del dióxido de cloro excede el 10 %. Se ha reportado también miocarditis y la enfermedad de Kikuyi Fujimoto (33-35).

Otra manifestación menos grave reportada con el dióxido de cloro es la aparición de dermatitis si entra en contacto con la piel, aunque la absorción es poca (36,37). Arellano-Gutiérrez *et al* han reportado el caso de un paciente adulto con perforación intestinal secundaria al uso crónico de dióxido de cloro, el cual requirió laparotomía urgente, pero, a pesar del tratamiento, el paciente evolucionó hacia la muerte (38).

La Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamientos ha reportado más de 5 casos anuales de envenenamiento relacionados con el dióxido de cloro en los últimos 20 años y todos ellos presentaron toxicidad, la mayoría en menos de 24 horas, y un tercio de los pacientes fue hospitalizado. Según otro tipo de fuentes, como documentos en la Corte, puede haber más de 16.000 casos de intoxicaciones de dióxido de cloro desde el 2016, solamente en Estados Unidos (39).

Usos y panorama actual

No existe ninguna aprobación actual en el ámbito médico del dióxido de cloro como medicamento,

aunque existen patentes actuales que solo hacen referencia al uso del dióxido de cloro como desinfectante de las superficies o como componente en los enjuagues bucales, ya que se ha demostrado que puede ser viricida y disminuir las bacterias orales, así como neutralizar los compuestos volátiles producidos por las mismas (40-42).

Actualmente, se promueve el uso del dióxido de cloro como una solución mineral milagrosa, pero no hay ninguna evidencia científica que respalde que el dióxido de cloro sea realmente una cura milagrosa, a pesar de que sea promulgado como tal para diversas enfermedades como influenza, SIDA, cáncer, autismo y muchas otras más (43,44).

Uno de sus más fervientes promotores es Andreas Kalcker, "biofísico" de la Open University of Advanced Sciences —la que se esmera en aclarar que no apoya la terapia de su exalumno—, además de calificar al dióxido de cloro como la solución mineral milagrosa para la cura de diversas enfermedades, también la recomienda especialmente como tratamiento de la COVID-19 (45,46). Se podría catalogar de charlatanería y publicidad engañosa a quienes lo promocionan como una cura, sabiendo que el dióxido de cloro no ha sufrido ningún tipo de proceso de investigación como medicamento para el consumo y utilización en enfermedades humanas, pues normalmente se requiere un promedio de entre 10 y 15 años para el estudio adecuado de un nuevo medicamento, lo cual incluye varias fases, tales como estudios *in vitro*, estudios preclínicos en modelos animales y, posteriormente, ensayos clínicos controlados en un alto número de pacientes. Todo esto, antes de obtener la autorización de las agencias reguladoras de medicamentos, lo que puede tardar hasta más de una década (47). Adicionalmente, el dióxido de cloro es promocionado como un donante de oxígeno al cuerpo, pero químicamente produce todo lo contrario, ya que entra en reacciones de óxido reducción, lo que quiere decir que reacciona con el oxígeno, consumiéndolo, y genera radicales libres que finalmente son tóxicos (7,21).

En general, las comunidades científicas, entre ellas la Organización Panamericana de la Salud, no recomiendan el uso del dióxido de cloro para el tratamiento de los pacientes con sospecha o diagnóstico de COVID-19 ni de ninguna otra enfermedad. La FDA

(Food and Drug Administration) se ha encargado de emitir diversas advertencias a los consumidores acerca de la publicidad engañosa de los productos con dióxido de cloro promocionados para el consumo humano, así como de publicar la evidencia de sus efectos adversos y toxicidad (48,49).

Muchas de las presentaciones de las soluciones “milagrosas” de dióxido de cloro tienen una concentración de 3000 mg/L, y si bien se recomienda una dilución hasta 30 mg/L, sigue estando hasta 30 veces por encima de las concentraciones recomendadas en el agua.

Muchas otras presentaciones homeopáticas tienen concentraciones del 28 % (280.000 mg/L), lo que las hace altamente tóxicas, y aunque la recomendación es diluirlas, siempre habrá un sinnúmero de personas que por su condición socioeconómica no realizarán una mezcla final adecuada o no podrán acceder a las preparaciones homeopáticas del dióxido de cloro, pero sí podrán probablemente obtener las presentaciones comerciales destinadas a la limpieza del hogar, que rondan las concentraciones de 100.000 mg/L, concentraciones que son tóxicas incluso desde el mismo contacto con las mucosas, pues el dióxido de cloro es clasificado como un tóxico corrosivo categoría 1, según la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades de Estados Unidos (ATSDR), es decir, altamente dañino al contacto con las superficies corporales (48-50), sin contar con que solo se les está ofreciendo a las personas una sustancia placebo que no genera ninguna repercusión clínica favorable en el curso de la enfermedad, lo cual está fuera de la ética humana y científica.

En la época actual de pandemia existe además una atmósfera de desinformación y de éxito de las teorías conspiratorias que favorecen la creencia en la pseudociencia y en el uso de sustancias no comprobadas farmacológicamente, con potencial tóxico. Especialmente en Latinoamérica existe una gran atmósfera de pseudociencia propiciada por iglesias y también por muchos trabajadores de salud alternativos (51,52). Así como señala el doctor Paulo Cáceres Guido: “todos tenemos derecho a tener una creencia, o una religión, pero la fe, quizás útil como adyuvante, nunca tendría que estar relacionada con el uso de un compuesto tóxico” (45).

No existe ninguna evidencia científica actual que demuestre la efectividad del dióxido de cloro o sus derivados contra la COVID-19 u otras enfermedades. La

mayoría de agencias reguladoras han emitido alertas y han denunciado, con el objetivo de lograr el retiro comercial de este tipo de productos (53-55).

DISCUSIÓN

El dióxido de cloro no es un medicamento y no se debe considerar como tal. Existen grandes interrogantes para las personas sin formación en las áreas de la salud. Sería lógico pensar que, si este compuesto es útil en contra de virus, bacterias y otros microorganismos y, además, normalmente es consumido en el agua, ¿por qué no sería útil en el tratamiento de enfermedades infecciosas? Pero el hecho de que el dióxido de cloro del agua que consumimos no tenga efecto sobre los microorganismos capaces de infectar al ser humano, cuando ya lo está parasitando, se puede explicar por la selectividad de tamaño.

Las concentraciones que se encuentran del dióxido de cloro en el agua potable no son suficientes para atravesar las diferentes barreras biológicas y llegar al sitio de acción, que podría ser cualquier tejido humano dependiendo del tipo de microorganismo infectante (56). Basados en los principios básicos de la farmacocinética, tales como absorción, distribución, metabolismo y eliminación, y con el fin de alcanzar concentraciones ideales en los tejidos diana, habría que elevar las concentraciones del dióxido de cloro, lo que también aumenta el riesgo de toxicidad.

Los defensores del dióxido de cloro podrían alegar que, precisamente, los protocolos recomendados están por encima de las concentraciones en el agua potable. Sin embargo, no se ha publicado ningún estudio científico con evidencia de calidad que sustente su beneficio, pero sí hay diversos reportes de intoxicaciones y daños a la salud, desde toxicidad renal, pulmonar, hematológica, más daño gastrointestinal, falla sistémica y muerte. Se ha evidenciado el daño corrosivo que el dióxido de cloro puede ejercer en las barreras epiteliales, así como el daño multisistémico, debido a su potencial oxidativo, al entrar en reacciones de óxido reducción en las que se producen compuestos que desnaturalizan y alteran las macromoléculas y estructuras celulares (28,29,38).

En el 2021 se ha publicado un artículo de la efectividad del dióxido de cloro en el tratamiento de la COVID-19,

por Insignares-Carrione *et al.*, en la revista *Journal of Molecular and Genetic Medicine*. Sin embargo, este estudio cuenta con tan solo 20 pacientes, lo que es prácticamente irrelevante en el contexto de una pandemia; además, los objetivos evaluados fueron blandos y subjetivos. En este estudio no se incluyó ningún paciente grave, y la procedencia (Bolivia como perteneciente a España) de varios autores puede dejarnos perplejos a los que habitamos en estas zonas, pues hay una gran distancia entre las naciones de Bolivia y España (57). De otro lado, es sabido que este artículo ha sido publicado en una revista perteneciente a la lista de las revistas depredadoras, cuyo objetivo no es promover y difundir el conocimiento, sino que están motivadas a aceptar tantos artículos como sea posible para beneficiarse de los costos de procesamiento. Estas revistas se caracterizan por métodos no habituales de publicación, así como por la falta de revisión por pares y la presencia de errores o erratas como el descrito (58).

Si bien el dióxido de cloro ha demostrado actividad como desinfectante, y si acaso pueda emprender un largo camino científico para convertirse, como mínimo, en un antiséptico de uso tópico, está muy lejos de ser una solución milagrosa. No es justo, en la era actual en la que vivimos, indicar como terapia una sustancia que no tiene ningún soporte científico que la respalde como medicamento de uso humano y de la cual, al mismo tiempo, existen diversos reportes de que genera riesgo para la salud humana. Debemos recordar sobre todo la ética médica de los mínimos, en este caso la no maleficencia.

CONCLUSIONES

El dióxido de cloro es un desinfectante aprobado, a bajas concentraciones, para el tratamiento del agua de consumo humano y para la descontaminación de superficies.

El dióxido de cloro altera estructuras virales y celulares, tanto microscópicas como en animales y humanos, y existe evidencia científica de toxicidad en seres humanos.

El dióxido de cloro no es un medicamento, no ha sido estudiado ni aprobado para el tratamiento de ninguna enfermedad en los humanos.

Las presentaciones “milagrosas” del dióxido de cloro exceden hasta 30 veces, o más, las concentraciones permitidas en el agua de consumo humano, especialmente si no se diluyen, lo que aumenta el riesgo de toxicidad.

Es un reto para los profesionales de la salud contrarrestar con evidencia científica adecuada la atmósfera actual de pseudociencia en Latinoamérica y el mundo entero.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno a declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aieta EM, Berg JD. A Review of Chlorine Dioxide in Drinking Water Treatment. *Journal- American Water Works Association*. 1986; 78(6):62-72. DOI 10.1002/j.1551-8833.1986.tb05766.x.
2. Ma JW, Huang BS, Hsu CW, Peng CW, Cheng ML, Kao JY, et al. Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(3):329. DOI 10.3390/ijerph14030329.
3. Krasner SW. The formation and control of emerging disinfection by-products of health concern. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1904):4077-95. DOI 10.1098/rsta.2009.0108.
4. Zhong Y, Gan W, Du Y, Huang H, Wu Q, Xiang YY, et al. Disinfection byproducts and their toxicity in wastewater effluents treated by the mixing oxidant of ClO₂/Cl₂. *Water Res*. 2019;162:471-81. DOI 10.1016/j.watres.2019.07.012.
5. WHO [internet]. Geneva: WHO press; 2016 [citado 2021 agosto 10]. Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate in Drinking-water; [24 páginas]. Disponible en: <https://acortar.link/PQ5KRO>
6. Cheung P, Williams D, Kirk D, Barker J. Feasibility of Chlorine Dioxide as an Extractant of Transition Metals from Chelated Complexes in Wastewaters for Recycling and Reuse. *American Journal of Environmental Engineering and Science*. 2018;5(3):39-55.
7. Cavero Olguín VH. Dióxido de cloro, los milagros no existen. *Rev.Cs.Farm. y Bioq*. 2020;8(1):79-97.

8. Abdel-Rahman MS, Couri D, Bull RJ. Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ Health Perspect.* 1982;46:19-23. DOI 10.1289/ehp.824619.
9. Morrow Melba, McMahon Timothy, Leighton Leighton, Shamim Najm, Angle Genevieve, Chen Jonathan, et al. Reregistration Eligibility Decision (RED) for Chlorine Dioxide and Sodium Chlorite (Case 4023) [internet]. EE. UU; USEPA; 2006 [citado 2021 agosto 11]. Disponible en: <https://acortar.link/A4407F>
10. Praeger U, Herppich WB, Hassenberg K. Aqueous chlorine dioxide treatment of horticultural produce: Effects on microbial safety and produce quality-A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018;58(2):318-33. DOI 10.1080/10408398.2016.1169157.
11. Lee H, Ryu JH, Kim H. Antimicrobial activity of gaseous chlorine dioxide against *Aspergillus flavus* on green coffee beans. *Food Microbiol.* 2020;86:103308. DOI 10.1016/j.fm.2019.103308.
12. Alicea C, Annous BA, Mendez DP, Burke A, Orellana LE. Evaluation of Hot Water, Gaseous Chlorine Dioxide, and Chlorine Treatments in Combination with an Edible Coating for Enhancing Safety, Quality, and Shelf Life of Fresh-Cut Cantaloupes. *J Food Prot.* 2018;81(4):534-41. DOI 10.4315/0362-028X.JFP-17-392.
13. Wang XW, Li JS, Jin M, Zhen B, Kong QX, Song N, et al. Study on the resistance of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J Virol Methods.* 2005;126(1-2):171-7. DOI 10.1016/j.jviromet.2005.02.005.
14. Chen C, Zhang XJ, Wang Y, Zhu LX, Liu J. Waste water disinfection during SARS epidemic for microbiological and toxicological control. *Biomed Environ Sci.* 2006 Jun;19(3):173-8.
15. Wang L, Gurtler JB, Wang W, Fan X. Interaction of Gaseous Chlorine Dioxide and Mild Heat on the Inactivation of *Salmonella* on Almonds. *J Food Prot.* 2019; 82(10):1729-35. DOI 10.4315/0362-028X.JFP-19-114.
16. Ge Y, Zhang X, Shu L, Yang X. Kinetics and Mechanisms of Virus Inactivation by Chlorine Dioxide in Water Treatment: A Review. *Bull Environ Contam Toxicol.* 2021;106(4):560-7. DOI 10.1007/s00128-021-03137-3.
17. Liu D, Thompson JR, Carducci A, Bi X. Potential secondary transmission of SARS-CoV-2 via wastewater. *Sci Total Environ.* 2020;749:142358. DOI 10.1016/j.scitotenv.2020.142358.
18. Driver J, Lukasiak G, Bourgeois M, Tam P, Harbison R. Virucidal Activity of Chlorine Dioxide Gas for Reduction of Coronavirus on Surfaces and PPE. *Scientific Reports.* 2021;9(1):13-19. DOI 10.4236/odem.2021.91002.
19. 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;107(1):1-11. DOI 10.1556/2060.2020.00015.
20. Dev Kumar G, Mishra A, Dunn L, Townsend A, Oguaninma IC, Bright KR, et al. Biocides and Novel Antimicrobial Agents for the Mitigation of Coronaviruses. *Front Microbiol.* 2020;11:1351. DOI 10.3389/fmicb.2020.01351.
21. Li J, Wang W, Zhang H, Le XC, Li X-F. Glutathione-mediated detoxification of halobenzoquinone drinking water disinfection byproducts in T24 cells. *Toxicol Sci.* 2014;141(2):335-43. DOI 10.1093/toxsci/kfu088.
22. Couri D, Abdel-Rahman MS, Bull RJ. Toxicological effects of chlorine dioxide, chlorite and chlorate. *Environ Health Perspect.* 1982;46:13-7. DOI 10.1289/ehp.824613.
23. Lubbers JR, Chauhan S, Bianchine JR. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environ Health Perspect.* 1982;46:57-62. DOI 10.1289/ehp.824657.
24. Akamatsu A, Lee C, Morino H, Miura T, Ogata N, Shibata T. Six-month low level chlorine dioxide gas inhalation toxicity study with two-week recovery period in rats. *J Occup Med Toxicol.* 2012;7:2. DOI 10.1186/1745-6673-7-2.
25. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(4):257-63. DOI 10.1513/pats.201001-008SM.
26. Srivastava AL, Patel N, Chaudhary VK. Disinfection by-products in drinking water: Occurrence, toxicity and abatement. *Environ Pollut.* 2020;267:115474. DOI 10.1016/j.envpol.2020.115474.
27. Kishan H. Chlorine dioxide-induced acute hemolysis. *J Med Toxicol.* 2009;5(3):177.
28. Hagiwara Y, Inoue N. First case of methemoglobinemia caused by a ClO₂-based household product. *Pediatr Int.* 2015;57(6):1182-3. DOI 10.1111/ped.12708.
29. 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;35(8):1176-8. DOI 10.3109/0886022X.2013.819711.
30. Williams SR, Dawling S, Seger DL. Severe hemolysis in pediatric case after ingestion of Miracle Mineral Solution. *Clin Toxicol.* 2009;47(7):702-65. DOI 10.1080/15563650903076924.
 31. 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;146(4):273. DOI 10.1378/chest.1988668.
 32. Zhen J, Hakmeh W. Siblings with pediatric sodium chlorite toxicity causing methemoglobinemia, renal failure and hemolytic anemia. *Am J Emerg Med.* 2021;42:262.e3-262.e4. DOI 10.1016/j.ajem.2020.09.003.
 33. Medina-Avitia E, TellaVega P, García-Estrada C. Acute kidney injury secondary to chlorine dioxide use for COVID-19 prevention. *Hemodialysis International.* 2021;25(4):E40-E43. DOI 10.1111/hdi.12941.
 34. Loh JMR, Shafi H. Kikuchi-Fujimoto disease presenting after consumption of 'Miracle Mineral Solution' (sodium chlorite). *BMJ Case Rep.* 2014 Nov 24; 2014:bcr2014205832. DOI 10.1136/bcr-2014-205832.
 35. Aguilar Silva A, Del Carpio Orantes L, Guízar Enriquez KON, Palmeros Pérez FS, Jiménez AB, López Cabrera Y, et al. Chemical pneumonitis secondary to chlorine dioxide consumption in a patient with severe Covid 19. *Clin Case Rep Rev.* 2020;6:1-4. DOI 10.15761/CCRR.1000488.
 36. Alcantara Nicolas FDA, Perez Mesonero R, Melgar Molero V, Pastor Nieto MA, Sanchez Herreros C, Ballano Ruiz A. Irritant contact dermatitis from "miracle mineral solution". *J Amer Acad Dermatol.* 2016;74(5):AB92. DOI 10.1016/j.jaad.2016.02.362.
 37. Goh CF, Ming LC, Wong LC. Dermatologic reactions to disinfectant use during the COVID-19 pandemic. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):314-22. DOI 10.1016/j.clindermatol.2020.09.005.
 38. Arellano-Gutiérrez G, Aldana-Zaragoza EH, Pérez-Fabián A. Intestinal perforation associated with chlorine dioxide ingestion: an adult chronic consumer during COVID-19 pandemic. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(6):1655-60. DOI 10.1007/s12328-021-01527-y.
 39. Lardieri A, Cheng C, Jones SC, McCullley L. Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clin Toxicol (Phila).* 2021;59(5):448-9. DOI 10.1080/15563650.2020.1818767.
 40. Kerémi B, Márta K, Farkas K, Czumbel LM, Tóth B, Szakács Z, et al. Effects of Chlorine Dioxide on Oral Hygiene - A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des.* 2020;26(25):3015-25. DOI 10.2174/1381612826666200515134450.
 41. Shimabukuro PMS, Duarte ML, Imoto AM, Atallah ÁN, Franco ESB, Peccin MS, et al. Environmental cleaning to prevent COVID-19 infection. A rapid systematic review. *Sao Paulo Med J.* 2020;138(6):505-14. DOI 10.1590/1516-3180.2020.0417.09092020.
 42. Hsu CS, Huang DJ. Disinfection efficiency of chlorine dioxide gas in student cafeterias in Taiwan. *J Air Waste Manag Assoc.* 2013;63(7):796-805. DOI 10.1080/10962247.2012.735212.
 43. Omokhua-Uyi AG, Van Staden J. Natural product remedies for COVID-19: A focus on safety. *S Afr J Bot.* 2021;139:386-98. DOI 10.1016/j.sajb.2021.03.012.
 44. NewsCAP: The FDA warns consumers not to drink Miracle Mineral Solution and other sodium chlorite products. *Am J Nurs.* 2019 Dec;119(12):14. DOI 10.1097/01.NAJ.0000615732.16516.93.
 45. Cáceres Guido P. Dióxido de cloro: ¿tratamiento universal o engaño peligroso? *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):e109-e112.
 46. Sociedad Argentina de Pediatría [internet]. Comunicado de la Sociedad Argentina de Pediatría; 2020. [Consultado 2021 agosto 22]. Disponible en: <https://bit.ly/36lAaSQ>
 47. Deore AB, Dhumane JR, Wagh HV, Sonawane RB. The Stages of Drug Discovery and Development Process. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development.* 2019;7(6):62-7. DOI 10.22270/ajprd.v7i6.616.
 48. Maldonado M. Sobre el uso del dióxido de cloro en ámbitos de la salud humana y la importancia del razonamiento crítico. *Jour. Bol. Cien.* 2021;17(50):6-31.
 49. PAHO [internet]. Washington: PAHO; 2013. [Consultado 2021 agosto 21]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52515>
 50. Taylor J, Wohlers D, Amata R. Toxicological profile for chlorine dioxide and chlorite [internet]. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; 2004. [Consultado 2021 agosto 22] Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp160.pdf>

51. Mian A, Khan S. Coronavirus: the spread of misinformation. *BMC Med.* 2020 Mar 18;18(1):89. DOI 10.1186/s12916-020-01556-3.
52. Mostajo-Radji MA. Pseudoscience in the Times of Crisis: How and Why Chlorine Dioxide Consumption Became Popular in Latin America During the COVID-19 Pandemic. *Front. Polit. Sci.* 2021;3:621370. DOI 10.3389/fpos.2021.621370.
53. Burela A, Hernández-Vásquez A, Comandé D, Peralta V, Fiestas F. Chlorine dioxide and chlorine derivatives for the prevention or treatment of COVID-19: a systematic review. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020 Oct-Dec;37(4):605-10. Spanish, English. DOI 10.17843/rpmesp.2020.374.6330.
54. Giachetto G, Pardo L, Speranza N, Rodríguez A, Zunino C, Notejane M, et al. Dióxido de cloro y derivados en la prevención y tratamiento de la COVID-19. *Arch. pediatr. Urug.* (En línea). 2021;92(1):2. DOI 10.31134/AP92.1.10.
55. Cáceres Guido P. El dióxido de cloro no puede ser usado de forma sistémica contra enfermedades humanas. *Arch. argent. pediatr.* 2021;119(2):e190-e192.
56. Noszticzus Z, Wittmann M, Kály-Kullai K, Beregvári Z, Kiss I, Rosivall L, et al. Chlorine dioxide is a size-selective antimicrobial agent. *PLoS One.* 2013;8(11):e79157. DOI 10.1371/journal.pone.0079157.
57. Insignares-Carrione E, Bolano Gomez B, Andrade Y, Callisperis P, Suxo AM, Ajata San Martín AB, et al. "Determination of the Effectiveness of Chlorine Dioxide in the Treatment of COVID-19." *J Mol Genet Med.* 2021;15:S1.
58. Cukier S, Lalu M, Bryson GL, Cobey KD, Grudniewicz A, Moher D. Defining predatory journals and responding to the threat they pose: a modified Delphi consensus process. *BMJ Open.* 2020; 10(2):e035561. DOI 10.1136/bmjopen-2019-035561.

