

# Determinación de la eficacia del dióxido de cloro en el tratamiento de COVID 19

Insignares-Carrione Eduardo 1 \*, Bolano Gómez Blanca 2, Andrade Yohanny 3, Patricia Callisperis 4, Suxo Ana Maria 5, Arturo Bernardo Ajata San Martín 6 y Camila Ostría Gonzales 7

1 Director de Investigación Global de LVWG, Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Liechtenstein, Suiza (<https://orcid.org/0000-0001-9337-0884>)

2 Director del Departamento de Investigación, Fundación Génesis, Colombia

3 Especialista en Bioética Médica, Especialista en Cuidados Paliativos en Oncología, España

4 Director, Especialista en Ortopedia y Traumatología, Clínica Sur, La Paz, Bolivia,

5 Maestría, Centro de Capacitación e Investigación - Asociación Bolivia Hoy, Epidemiólogo, Clínica Sur, La Paz, Bolivia,

6 Especialista en Medicina Interna, C Sorata 1146 V Victory, La Paz, Bolivia

7 La Paz, Bolivia, ([linkedin.com/in/camila-ostria-gonzales-96bb0514a](https://www.linkedin.com/in/camila-ostria-gonzales-96bb0514a))

## Resumen

**Introducción:** El objetivo de esta revisión es determinar la efectividad del dióxido de cloro oral en el tratamiento de COVID 19.

**Métodos:** Se revisaron las investigaciones sobre el mecanismo de acción del dióxido de cloro sobre los virus, sobre el consumo oral de ClO<sub>2</sub> solubilizado en agua y sobre su toxicidad; Se realizó una investigación cuasiexperimental sobre el uso de dióxido de cloro soluble en agua oral en el tratamiento de 20 pacientes con infección activa por COVID19, en comparación con un grupo de control de 20 pacientes no tratados con dióxido de cloro.

**Resultados:** Para comparar el efecto en el grupo experimental versus el grupo control, se realizó una prueba de comparación de proporciones y sus intervalos de confianza para los síntomas generales, y para los criterios EVA y Likert, se realizó una prueba pareada utilizando la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney ( $\alpha$ : 95%). Al comparar el grupo experimental con el grupo control al séptimo día después de la manifestación del síntoma, se encontró una diferencia significativa en el grupo experimental con respecto al grupo control para los síntomas Fiebre (p: 0.000), Tos (p: 0.0000), Escalofríos (p: 0.0000) y Disnea (p: 0.0006). Al realizar la comparación visual análoga de dolor en el grupo control y en el grupo experimental, se encontró que en todos los ítems que componen la escala disminuyó significativamente en este grupo con respecto al grupo control (p: 0.0000; p: 0.0017 ). El día 14 posterior a la demostración, la diferencia fue mayor (p: 0.000; p: 0.0043). Al evaluar ambos grupos (Control y Experimental) en los laboratorios, se encontró diferencia para los valores de los parámetros PC Reactivo el día 7 (p: 0.0001) y DH Lactato (0.0036), con puntuaciones más altas para el grupo experimental; Dimero-D el día 7 (p: 0.0194) y el día 14 (p: 0.0029); se encontró diferencia en todos los parámetros. Los resultados en general (p <0.05) demuestran la hipótesis de que el dióxido de cloro es eficaz en el tratamiento de COVID19.

**Conclusión:** El dióxido de cloro es eficaz en el tratamiento del COVID19 y en este trabajo se proponen los mecanismos de acción por los que actúa para conseguirlo. Recomendamos hacer más investigaciones. Nosotros recomendamos la realización de estudios doble ciego y profundizar en estudios de seguridad toxicológica y eficacia terapéutica del dióxido de cloro en patologías de impacto epidemiológico en un futuro próximo.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2 • COVID19 • Efectividad • Dióxido de cloro.

## Introducción

En diciembre de 2019, surgió una nueva enfermedad respiratoria en Wuhan, China. La fuente de esta infección se identificó como un nuevo coronavirus, relacionado con otros coronavirus que previamente habían causado brotes de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) entre 2002 y 2004 y Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (National Institutes of Health, 2020). Este virus se denominó "coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo" (SARS-CoV-2) y la enfermedad resultante de la infección por este virus se denominó "COVID-19". El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 una pandemia.

Los coronavirus son un grupo de virus de ARN envueltos que pueden dañar

\* **Dirección para la correspondencia:** Dr. Eduardo Insignares-Carrione, Director de Investigación Global LVWG, Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Suiza-Liechtenstein; Correo electrónico: [eduardoinsignarescarrione@gmail.com](mailto:eduardoinsignarescarrione@gmail.com) / [eic@lvwg.org](mailto:eic@lvwg.org)

**Derechos de autor:** © 2021 Insignares - Carrione, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons, que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor y la fuente originales.

Recibido 22 de febrero de 2021; Aceptado 01 de marzo de 2021; Publicado 08 marzo 2021

múltiples sistemas de órganos. Como otros coronavirus, el virus SARS-CoV-2 es una partícula esférica con picos de glicoproteína en su superficie. Los coronavirus entran en las células huésped cuando una región del pico, conocida como "dominio de unión al receptor", se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (hACE2) en las células humanas. La membrana viral luego se fusiona con la membrana de la célula huésped, permitiendo que el genoma viral entre en la célula huésped.

Se ha sugerido que el dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>) es un agente potencial en la lucha contra el COVID-19 y se han propuesto tres ensayos clínicos para examinar la capacidad del ClO<sub>2</sub> para tratar el COVID-19. Sin embargo, este agente no es muy conocido, no se comprende e incluso se demoniza en la comunidad médica, asumimos que por confusión conceptual con hipoclorito de sodio. Por ello, nos propusimos verificar la efectividad del uso oral del dióxido de cloro en COVID19 a través de este estudio, revisando en profundidad la historia del ClO<sub>2</sub>, su perfil de seguridad / toxicidad y sus posibles aplicaciones en la lucha contra COVID-19. El objetivo de esta investigación es determinar si el dióxido de cloro es eficaz en el manejo de covid19 [1-65].

## Revisión de literatura

### Dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>)

### Propiedades físicas y químicas del dióxido de cloro

Dióxido de cloro, ClO<sub>2</sub>, es un gas en condiciones estándar con una masa

molar de 67.45 g / mol. Normalmente,  $\text{ClO}_2$ . El gas se puede sintetizar a partir de la reacción entre  $\text{NaClO}_2$  (clorito de sodio) y  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaClO}_2$  y  $\text{HOCl}$ ,  $\text{NaClO}_2$ , y un ácido como  $\text{HCl}$  o  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Es fácilmente soluble en agua con una solubilidad de 3 g / 100 mL <https://www.vyphidroasesores.com/>.

La reactividad del dióxido de cloro está relacionada con su estructura y enlace. El dióxido de cloro es una molécula triatómica simétrica doblada (grupo de puntos C2v) con una longitud de enlace Cl-O de 147.3 picómetros y un ángulo de enlace de 117.6 grados (Figura 1A). El  $\text{ClO}_2$  tiene un número impar de electrones con 19 electrones de valencia y, por lo tanto, es un radical aparmagnético. Su estructura electrónica desconcertó a los químicos durante mucho tiempo porque ninguna de las posibles estructuras dandLewisit es satisfactoria para el dióxido de cloro [1-10].

La teoría del orbital molecular revela que un solo electrón ocupa el orbital molecular desocupado más alto, el orbital  $p^*$ , lo que convierte a la molécula en un radical libre y explica su naturaleza reactiva. Las dos estructuras de resonancia de  $\text{ClO}_2$  se muestran en la figura 1B. Las estructuras de resonancia del  $\text{ClO}_2$  radical indican las formas de un doble enlace entre el átomo de Cl central y el átomo de O, y un enlace sencillo en combinación con un enlace de 3 electrones en el otro enlace Cl-O. El electrón desapareado se comparte entre los tres átomos dentro de las dos estructuras de resonancia diferentes. La mayor parte de la densidad de un solo electrón se encuentra en uno u otro átomo de O. Esta disposición única proporciona al  $\text{ClO}_2$  un solo electrón desapareado y dos centros de reacción (O y Cl) en los que puede reaccionar.

Cuando el dióxido de cloro se disuelve en agua, la mayor parte no se hidroliza: permanece como gas disuelto en solución. Otra parte lo hace y forma a la vez ion clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ) e ion clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ). La solubilidad del dióxido de cloro en agua al nivel del mar y a 25°C es cercana a 3 g / L ( $\approx 3000$  ppm). Su solubilidad aumenta a temperaturas más bajas. Por tanto, cuando su concentración es superior a los 3 gramos por litro, es habitual almacenarlo a temperaturas cercanas a los 5°C. Disuelto en agua pura, en un recipiente herméticamente cerrado, en ausencia de luz y a baja temperatura, es bastante estable aunque se descompone lentamente en cloro y oxígeno. Los cloruros catalizan su descomposición.

En sistemas biológicos, se puede esperar que  $\text{ClO}_2$  desempeñe un papel importante como agente antivírico / microbiano a través de la química oxidativa.

La acción terapéutica del dióxido de cloro viene dada por su selectividad por el pH. Significa que esta molécula se disocia y libera oxígeno cuando entra en contacto con otro ácido. Cuando reacciona, se convierte en cloruro de sodio (sal común) y al mismo tiempo libera oxígeno, que a su vez oxida (quema) los patógenos presentes (gérmenes dañinos) de pH ácido, convirtiéndolos en óxidos alcalinos ("cenizas"). Por lo tanto, cuando el dióxido de cloro se disocia, libera oxígeno a la sangre, al igual que los eritrocitos (glóbulos rojos) a través del mismo principio (conocido como efecto Bohr), que es el de ser selectivo para la acidez. Al igual que la sangre, el dióxido de cloro libera oxígeno cuando encuentra acidez, ya sea por el ácido láctico o por la acidez del patógeno. El  $\text{ClO}_2$  es un agente antimicrobiano selectivo por tamaño.

El tejido multicelular tiene la capacidad de disipar esta carga y no se ve afectado de la misma forma. El dióxido de cloro, que es el segundo desinfectante más fuerte conocido después del ozono, es mucho más adecuado para uso terapéutico ya que también es capaz de penetrar y eliminar el biofilm, lo que no hace el ozono. La gran ventaja del uso terapéutico del dióxido de cloro es la imposibilidad de una resistencia bacteriana al  $\text{ClO}_2$ . Aunque el ozono es más fuerte en términos antisépticos, su alto potencial oxidativo de 2,07 y su corta vida media de solo 15 minutos a 25 ° C con un valor de pH de 7,0 lo hacen menos efectivo, *en vivo* para aplicaciones terapéuticas [11-20].

## Dióxido de cloro Eficacia antiviral Mecanismo de acción antiviral del $\text{ClO}_2$

$\text{ClO}_2$  exhibe actividad antiviral a través de su química oxidativa. Un virus consta de una capa o capa externa y un núcleo interno de ácido nucleico. El viral La envoltura puede estar compuesta de proteínas, bicapas lipídicas y polisacáridos, y la envoltura protege el núcleo del ácido nucleico, además de proporcionar unión selectiva y reconocimiento de células receptoras. Alterar o modificar la envoltura viral o el núcleo del ácido nucleico interrumpirá los modos de infección viral.

En el caso del SARS-CoV-2, la envoltura de carbohidratos lo encierra y

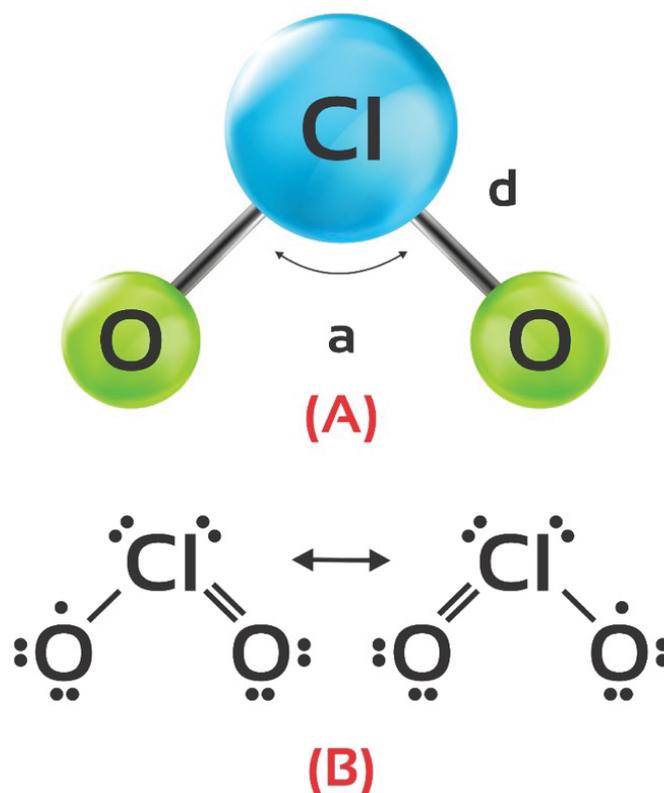
lo protege aún más, lo que lo hace más difícil de atacar que otros virus. Aproximadamente el 70% de toda la superficie de la proteína de la espiga está recubierta con glicanos; En el caso del SARS-CoV-2, los azúcares son dos veces más esenciales. En primer lugar, porque estabilizan la espícula en una conformación que le permite encajar con los receptores ACE2 de nuestras células, el proceso que inicia la infección. Al eliminar algunos glicanos de la superficie, la proteína de la punta se desestabiliza y, además, se debilita la unión con estos receptores.

Uno de los autores (B. Bolano) está desarrollando una línea de investigación en el síndrome poscovid, centrando la atención en la posibilidad de que el  $\text{ClO}_2$  actúe a nivel de inflamomas o incluso NETosis como posible explicación de la mejoría en el síndrome poscovid 19 manifestado por cientos de médicos que han reportado casos en el mundo. La relevancia y evidencia de estos hallazgos sobre el mecanismo de acción antiinflamatorio del  $\text{ClO}_2$  sigue sin estar claro en este momento.

Para explorar más profundamente el mecanismo de acción, seleccionamos artículos publicados (pubmed, google scholar y otros motores de búsqueda) que describen la acción del SARS-CoV-2 en las células, en su interacción con hACE2 y, en particular, investigamos videos de realidad aumentada o videos de simulación basados en Silicon, para la representación tridimensional de los lugares de acción, como los videos en los que se manipula la proteína espicular y el receptor hACE2, entre otros, con el software de realidad aumentada ChimeraX (UCSF).

De manera similar, revisamos la estructura del pico de virus y nos basamos en la investigación de Daniel Wrapp y Jason S. McLellan de la Universidad de Texas.

La imagen tridimensional de la glicoproteína S espicular del betacoronavirus SARS-CoV-2 se ha visto con criomicroscopía electrónica en un tiempo récord. Gracias a esta imagen con una resolución de 3,5 Å, se confirma que esta proteína S se une a la proteína hACE2 de células humanas con mayor afinidad que la del coronavirus SARS-CoV. La proteína S es el objetivo de los anticuerpos que nos inmunizan. Su estructura 3D nos permite entender por qué los anticuerpos monoclonales publicados contra el SARS-CoV no son efectivos contra el SARS-CoV-2.



**Figura 1:** (A). Geometría de la molécula de  $\text{ClO}_2$  con grupo de puntos (C2v). El ángulo de enlace a es 117.6 O y la longitud del enlace d es 147.3 pm. (B). Se ilustran dos estructuras de resonancia de  $\text{ClO}_2$  que revelan el electrón desapareado, centrado en el átomo de oxígeno, compartido entre los tres átomos.

A partir de esta información, realizamos un estudio con un doctor en biología molecular de la Universidad de Tsukuba en Japón, en el que buscamos construir la hipótesis de cómo actúa el dióxido de cloro sobre el SARS-CoV-2 (Insignares - Carrione et al, 2020). Como resultado, vimos que existe una excelente correlación entre su estructura y su mecanismo de transmisión, así como la determinación de los sitios de acción de sustancias o fármacos prometedores en el tratamiento de la COVID 19 y, sin embargo, no hemos tenido los resultados esperados para su rápido control con ninguno de los fármacos probados. La bioinformática es una herramienta que utiliza datos biológicos para estudiar problemas biológicos en una amplia gama de escalas, como la evolución, la estructura, la función y regulación de ácidos nucleicos y proteínas con la ayuda de métodos computacionales. En nuestro trabajo en Japón, realizamos análisis *in silico*, que es un enfoque cuantitativo integral que no solo proporciona información sobre la dinámica de los procesos intracelulares e intramoleculares, sino que en última instancia nos permite predecir el comportamiento biológico a partir de interacciones moleculares. Esto se hizo en nuestro trabajo centrándose en los dominios conservados, la estructura, la función y las características bioquímicas para comprender el mecanismo de acción del dióxido de cloro en el pico y el ARN del SARS-CoV-2, que es un enfoque cuantitativo completo que no solo proporciona información sobre la dinámica de los procesos intracelulares e intramoleculares, sino que, en última instancia, permite la predicción del comportamiento biológico a partir de interacciones moleculares (Figura 2).

Este tipo de análisis no solo proporciona información sobre la replicación del ARN, sino que también simula la dinámica de la interrelación entre el pico y el receptor hACE2. La investigación se inició con la secuencia de nucleótidos del ARN viral, se determinaron los marcos de lectura abiertos (ORFs), que una vez analizados, revelaron la oxidación de guanina a 8-oxoguanina. Las otras bases no se modificaron. Los aminoácidos oxidados por el dióxido de cloro se encuentran en el pico, ubicado en las hélices, S1, S2, RBD y hACE2, lo que podría explicar el efecto casi inmediato de las mejoras clínicas logradas por el dióxido (Insignares - Carrione et al, 2020).

La cisteína, perteneciente al grupo de los tioles, es un aminoácido hasta 50 veces más reactivo con todos los sistemas microbianos que los otros cuatro aminoácidos y, por tanto, es imposible que cree resistencia frente al dióxido de cloro.

La hipótesis propuesta por los autores (Insignares - Carrione, 2020) es que la causa del efecto antiviral del dióxido de cloro en el SARS-CoV-2 puede explicarse por sus acciones sobre al menos cinco aminoácidos (cisteína, triptófano, tirosina, prolina, hidroxiprolina).

## Farmacocinética

La farmacocinética del ClO<sub>2</sub> varía con la ruta de exposición. Scatina y col. (1984) examinaron la absorción dérmica de una preparación de ClO<sub>2</sub> aplicada a la espalda afeitada de ratas. La absorción máxima de Cl en plasma se observó después de 72 horas y se alcanzó una concentración plasmática de 69,4 mcg% Cl. La vida media de absorción se calculó como 22,1 horas, que corresponde a una constante de velocidad de 0,0314 h<sup>-1</sup> (Figura 3).

Fridyland y Kagan (1971) midieron el grado de absorción de ClO<sub>2</sub> en la cavidad oral de sujetos humanos enjuagando la boca con agua que contenía concentraciones predeterminadas de ClO<sub>2</sub> y luego midiendo las concentraciones residuales de ClO<sub>2</sub> en los lavados. Descubrieron que se absorbía hasta el 30% del ClO<sub>2</sub>.

## Seguridad / Toxicidad

La seguridad / toxicidad del ClO<sub>2</sub> depende de múltiples variables, incluyendo la vía de administración (por ejemplo, inhalada, tópica u oral), el estado de la molécula (por ejemplo, gaseosa o acuosa), la concentración (generalmente medida en mg / L ppm para acuosa y ppm o mg / m<sup>3</sup> para gaseoso), y la duración de

la exposición. El ClO<sub>2</sub> gas es tóxico en concentraciones más bajas que el ClO<sub>2</sub> acuoso. La toxicidad también aumenta con la duración de la exposición. El hecho de que el ClO<sub>2</sub> sea menos tóxico en forma acuosa permite el uso de esta molécula como desinfectante seguro en el agua potable municipal, como desinfectante para el agua potable en los puntos de uso y como desinfectante de alimentos, entre otros usos (Figura 4). A continuación se muestra una revisión de estudios que examinan la seguridad y toxicidad del ClO<sub>2</sub>.

## ClO<sub>2</sub> Solubilizado en agua

### Estudios *in vitro*

Nosztzcius y col. (2013) examinó los efectos diferenciales del ClO<sub>2</sub> sobre microbios versus humanos o animales. Realizaron estudios de perfusión utilizando membranas de proteínas y descubrió que el tamaño del organismo expuesto influye en los efectos del oxidante. Informaron que una concentración baja<sup>2</sup> de ClO<sub>2</sub> mata rápidamente a los organismos del tamaño de una micra mientras causa poco daño a los organismos más grandes, como los humanos. Los autores sugirieron que las razones de esta efecto diferencial son: (1) ClO<sub>2</sub> no puede penetrar profundamente en los tejidos de organismos más grandes y (2) la circulación de organismos más grandes proporciona una constante suministro de antioxidantes, ofreciendo protección contra los efectos. ClO<sub>2</sub> oxidantes.

Los estudios *in vitro* encontraron que la metahemoglobina no se formaba a menos que las concentraciones de glutatión en los glóbulos rojos estuvieran casi completamente agotadas (Heffernan et al. 1979a).

### Estudios *in vivo* con animales

Daniel y col. (1990) expusieron ratas a concentraciones de ClO<sub>2</sub> de 0, 25, 50, 100 o 200 mg / litro durante 90 días. Esto equivale a dosis de 11,5 mg / kg / día en machos y 14,9 mg / kg / día en hembras. No se informaron muertes relacionadas con la exposición.

Abdel-Rahman et al (1982b) informaron tasas de LD50 para ratas hembra de 340 a 468 mg / kg y para ratas macho de 292 a 424 mg / kg después de una única dosis por sonda. Los informes adicionales de LD50 en ratas incluyen 94 mg / kg (OMS, 2002), 140 mg / kg (Musil et al., 1963), 292 ppm (Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional, 2014) y > 5,000 mg / kg ( Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos, 2008). Se ha informado que la LD50 en ratones es > 10,000 mg / kg (Shi et al. 1999).

En un estudio en la Universidad de Querétaro (México) en 2020, investigadores cuestionaron la hipótesis de que el ClO<sub>2</sub> disminuye la carga viral y la mortalidad inducida por virus en un modelo de vertebrados. Para hacerlo determinaron el

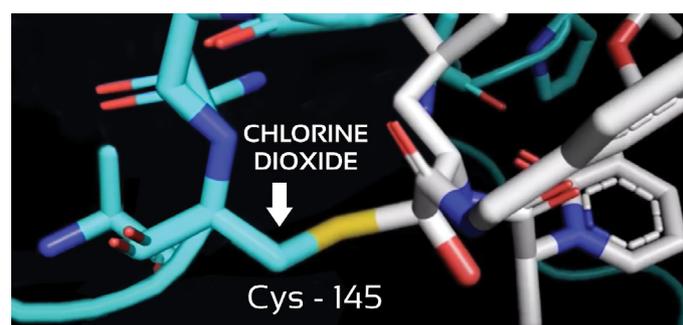


Figura 2: Posiciones del aminoácido (cisteína) en la estructura del pico, uno de los posibles sitios de acción del ClO<sub>2</sub>.

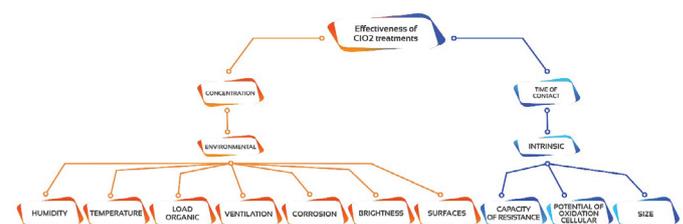
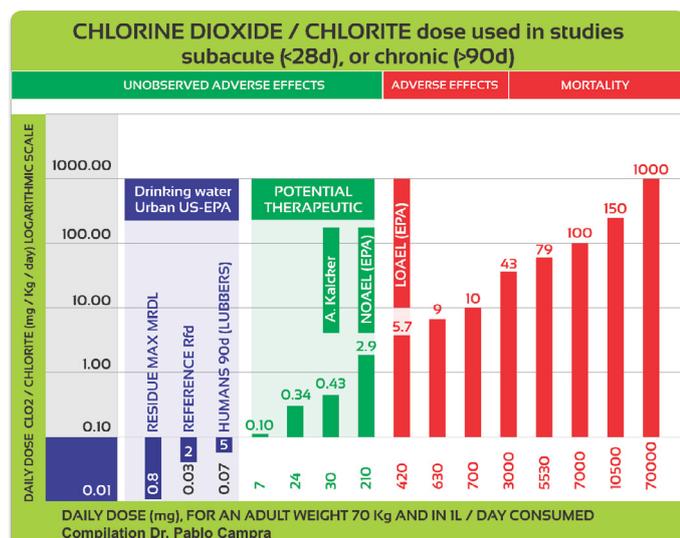


Figura 3: Efectividad del tratamiento con dióxido de cloro en función de la concentración y el tiempo de contacto.



**Figura 4:** Revisión de niveles experimentales de toxicidad sistémica de dióxido de cloro / clorito. En azul, niveles de referencia para la desinfección del agua potable (US-EPA); en verde, niveles con evidencia de eficacia terapéutica a cero toxicidad (Refs A Kalkrer y E. Insignares Carrione); rojo: niveles mínimos de detección de toxicidad reportados en diferentes estudios in vivo en animales y humanos.

carga viral, lesiones inducidas por virus y mortalidad en embriones de pollo de 10 días inoculados con 104 EID50 / mL en medios de cepas de coronavirus aviar atenuado (IBV) de Massachusetts y Connecticut. El tratamiento con ClO<sub>2</sub> tuvo un impacto marcado en la infección por IBV. Específicamente, los títulos virales fueron 2.4 veces más bajos y la mortalidad se redujo a la mitad en los embriones infectados que fueron tratados con ClO<sub>2</sub>. La infección provocó anomalías en el desarrollo, independientemente del tratamiento. Se observaron lesiones típicas de las infecciones por IBV en todos los embriones inoculados, pero la gravedad tendió a ser significativamente menor en los embriones tratados con ClO<sub>2</sub>. No encontraron evidencia macroscópica o microscópica de toxicidad causada por el ClO<sub>2</sub> a las dosis utilizadas en este caso. El estudio concluye que el ClO<sub>2</sub> podría ser una forma segura y viable de tratar y mitigar los efectos de las infecciones por coronavirus aviar y plantea la posibilidad de que se puedan observar efectos similares en otros organismos (Xóchitl Zambrano-Estrada et al, 2020).

## Dióxido de cloro solubilizado en agua (CDS) en humanos y estudios con animales

Los estudios de Lubbers et al. (1982, 1984a) en la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Ohio evaluaron la toxicidad a corto plazo de beber ClO<sub>2</sub>. En el primer estudio (Lubbers et al. 1982), un grupo de 10 varones adultos sanos bebieron 1,000 ml (divididos en dos porciones de 500 ml, cada 4 horas) de una dosis de ClO<sub>2</sub> que aumentaba gradualmente. El estudio incluyó una serie de seis secuencias de 3 días cada una en las que los sujetos bebieron 0.1, 1.0, 5.0, 10.0, 18.0 y 24.0 mg / L de una solución de ClO<sub>2</sub> (0.34 mg / kg, asumiendo un peso corporal de referencia de 70 kg). En el segundo estudio (Lubbers et al., 1984a), grupos de 10 machos adultos recibieron 500 ml de agua destilada que contenía 0 o 5 mg / L de ClO<sub>2</sub> (0,04 mg / kg-día asumiendo un peso corporal de referencia de 70 kg) durante 12 semanas.

En un estudio comparativo de dióxido de cloro hiperpuro con otros dos irrigantes con respecto a la viabilidad de las células madre del ligamento periodontal (PLDSC), los experimentos de viabilidad celular demostraron que la aplicación de ClO<sub>2</sub> no conduce a una disminución significativa en la viabilidad de las PLDSC en las concentraciones utilizadas para matar microbios. Por el contrario, los irrigantes tradicionales, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y CHX son altamente tóxicos. La maduración de los cultivos de PLDSC (pasajes 3 vs. 7) tiene efectos característicos en su capacidad de respuesta a estos agentes, ya que disminuye la expresión aumentada de los marcadores de células madre mesenquimales. Concluyen que aunque los ingredientes activos de los enjuagues bucales (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

## Ingestión oral de ClO<sub>2</sub> solubilizado en agua.

El único estudio realizado para el uso de ClO<sub>2</sub> solubilizado en agua (CDS) ingerido por vía oral es nuestro estudio presente realizado en un ensayo clínico multicéntrico

en varios países de América Central y del Sur (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0434374>). Las estadísticas de Bolivia, donde el uso de ClO<sub>2</sub> solubilizado en agua para la prevención y tratamiento de COVID-19 fue aprobado por ley a principios de agosto de 2020, demuestran una marcada reducción de casos y muertes en ese país. El pico más alto registrado en Bolivia fue la semana epidemiológica 29 (10,939 casos), y los casos descendieron a 670 en la semana epidemiológica 45 (lo que representa una disminución del 93%). La tasa de letalidad disminuyó del 8% al 4,5% en la semana epidemiológica 36, coincidiendo con el uso masivo de dióxido en la población sin que se pueda afirmar con certeza que el dióxido sea el responsable de esta disminución (<https://snis.minsalud.gob.bo/>). Desde un pico de 2031 casos diarios el 20 de agosto de 2020, los casos se redujeron a 147 casos diarios el 21 de octubre de 2020, lo que representa una disminución del 93%. Las muertes diarias disminuyeron de un máximo de 132 el 3 de septiembre de 2020 a 24 muertes el 21 de octubre de 2020, con una disminución del 82% en la mortalidad (<https://www.covid19.onl/country/bolivia>).

Si bien hubo un repunte en los casos desde la semana epidemiológica 49 a la 53, la mortalidad se mantuvo relativamente baja. Algunos médicos vinculados a nuestro grupo de investigación (en Bolivia más de 220 médicos) retroalimentan que la población redujo el consumo de dióxido y eso podría ser una posible explicación del pico, y el aumento en el consumo de dióxido de cloro volvió a reducir el pico a los niveles anteriores, manteniendo una mortalidad comparativa reducida (comunicaciones personales) (Figura 5).

En resumen, mientras en otros países se mantuvo la meseta, en Bolivia descendió, atribuyendo este descenso (como posible explicación) a las medidas preventivas, al consumo de dióxido de cloro y al uso masivo de la medicina tradicional como posible explicación.

## Dosis

Los estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran que dosis bajas de ClO<sub>2</sub> solubilizado en agua exhiben una actividad antiviral potente y rápida contra una amplia gama de virus. En un estudio sobre agua potable en los Países Bajos, Jin et al. (2013) encontraron que el tratamiento con ClO<sub>2</sub> a concentraciones de 0.5 ppm durante 25 minutos, o 1.5 ppm durante 10 minutos, o 2 ppm durante 5 minutos logró al menos una reducción logarítmica de 4 de enterovirus. Schijven et al (2019) demostraron que el agua potable municipal tratada con ClO<sub>2</sub> (0.1 ppm en verano y 0.05 ppm en invierno) redujo significativamente los niveles de adenovirus a niveles que se consideran seguros para el agua potable.

Álvarez y O'Brien (1982) encontraron una concentración de ClO<sub>2</sub> de 40 ppm agregada a las aguas residuales sembradas con SARS-CoV que inactivó completamente el SARS-CoV en 30 minutos.

La dosis utilizada en esta investigación es de 30 mg al día durante 21 días, muy por debajo del NOAEL, o en el peor de los casos igual al NOAEL reportado en estudios previos en animales, como comentamos en líneas anteriores.

## Materiales y métodos

Para realizar la mayor búsqueda de información científica sobre el dióxido de cloro, se buscó en Google Scholar, PubMed (Medline), LILACS, Cochrane Library, Science, Scielo, MedScape, artículos en inglés y español que contengan términos de búsqueda de dióxido de cloro, virus, SARS-CoV-2, coronavirus, oxidante, purificación de agua, "Dióxido de cloro" O "Protocolo de dióxido de cloro" O Dióxido de cloro Y virus; Dióxido de cloro Y SARS-COV-2; O "tratamiento con medicamentos COVID-19" O "glucoproteína de pico, virus COVID-19" O "síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2" O "COVID-19" O "2019-nCoV" O "SARS-CoV-2" O "2019 nuevo coronavirus" O "enfermedad por coronavirus de 2019" O (neumonía).

Además, se realizó una búsqueda en Google utilizando estos mismos términos de búsqueda. Los artículos seleccionados para su inclusión consistieron en publicaciones relacionadas con el potencial uso del ClO<sub>2</sub> como prevención o tratamiento del COVID-19, sobre los aspectos beneficiosos y posibles efectos de la maleficencia o toxicidad de la sustancia. Se examinaron todos los artículos recuperados y se seleccionó un subconjunto de resúmenes relevantes para una evaluación adicional. A continuación, se realizaron búsquedas en las bibliografías de estos artículos en busca de referencias adicionales. Los artículos finales seleccionados para su inclusión en esta revisión consistieron en artículos que examinan usos históricos, química, toxicidad, antimicrobiano y virúcido, ClO<sub>2</sub>, investigaciones previas en animales *in vitro*

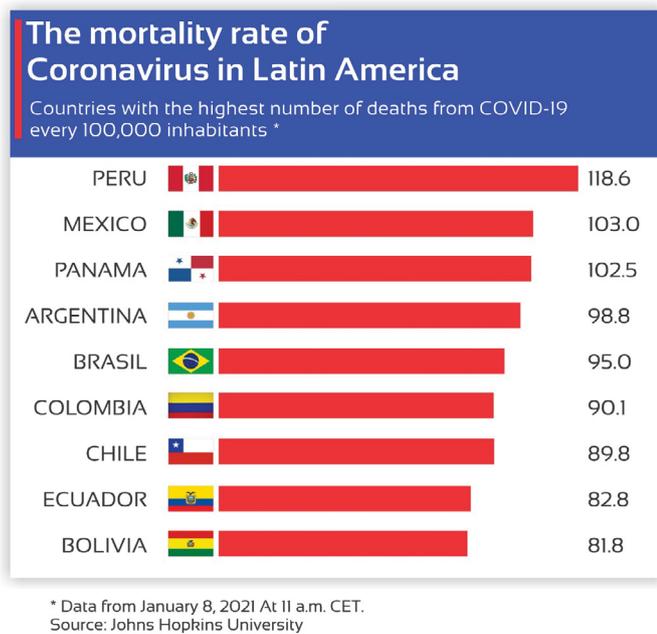


Figura 5: Tasa de mortalidad por coronavirus en América Latina.

e *in vivo*, e investigaciones en humanos. Se revisaron los registros de [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y los de la Plataforma de Registros Clínicos Internacionales de la OMS (ICTRP) para identificar ensayos clínicos en curso o no publicados.

De los resultados de la búsqueda se seleccionaron aquellos que hacían referencia a la acción virucida del dióxido de cloro sobre diversos microorganismos, en particular sobre virus y, entre ellos, el SARS-CoV-2 o el SARS-CoV.

Por otro lado, seleccionamos artículos que describen la acción del SARS-CoV-2 en células, en su interacción con ACE2 y, en particular, investigamos videos de realidad aumentada o videos de simulación basados en silico, para representación tridimensional. De sitios de acción como videos en los que se manipula la proteína espicular y el receptor ACE2 (37), entre otros, con el software de realidad aumentada Chimerax (UCSF).

De igual forma, revisamos la estructura del pico de virus y nos apoyamos en la investigación de Daniel Wrapp y Jason S. McLellan de la Universidad de Texas, información con la que, en un estudio paralelo, pudimos plantear la hipótesis de cómo actúa el dióxido de cloro sobre el SAR- CoV-2.

Con la información necesaria para concluir que el dióxido de cloro fue benéfico y que su uso en la pandemia COVID19 se convierte en una inmensa posibilidad de controlarlo en base a los fundamentos científicos revelados en anteriores investigaciones, y sobre todo, que no fue maléfica para los pacientes, tomamos la decisión de realizar la investigación para determinar si era eficaz por vía oral en el tratamiento del COVID19.

Decidimos realizar el diseño de la fase IIa ante la urgencia de verificar una opción de tratamiento eficaz, rápida y económica que pudiera implementarse rápidamente en todo el mundo, por lo que optamos por un ensayo clínico cuasi-experimental.

El NCBI (Centro Nacional de Información Biotecnológica) para las bases de datos Medline y Pubmed incluyó recientemente el concepto de ECE (Estudios Cuasi Experimentales) bajo el término MeSH "Ensayos controlados no aleatorios como tema" (NCBI, 2015).

Una vez realizado el protocolo de investigación, se decidió registrarlo en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) el cual fue aceptado el 7 de abril de 2020 bajo el número NCT 04343742. El diseño se hizo multicéntrico internacional con el fin de tener una recolección más rápida de la muestra y, en el futuro, tener una muestra mucho más grande y representativa. El mismo protocolo se presentó en once países de América y en España para su aprobación. Lamentablemente, las entidades de control de drogas de todos los países generaron advertencias e incluso prohibiciones sobre su uso para consumo humano lo que dificultó a los comités de ética

la aprobación del protocolo. En Bolivia se aprobó la ley No. 1351 de 2020 que autorizó la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de dióxido de cloro CDS como prevención y tratamiento ante la pandemia de coronavirus (COVID 19). Se constituyó legalmente el comité de ética avalado por el Ministerio de Salud de Bolivia, que aprobó este protocolo de investigación multicéntrico de alcance internacional, retro-prospectivo, integrado por cinco (5) universidades (Universidad Técnica de Oruro, Universidad Pública de El Alto, Universidad Mayor de San Simón, Universidad Autónoma Gabriel René Moreno e Instituto Técnico Yacuiba "Gran Chaco") que a su vez, a través de sus comités de investigación clínica científica y ética, están realizando sus propias investigaciones sobre el dióxido de cloro para su uso en diferentes aplicaciones [20-35].

#### Recopilación y registro de datos

La recolección y registro de datos se realizó mediante el registro de datos demográficos y sintomáticos y mediante escalas de observación basadas en escala analógica visual (EVA) y parámetros de laboratorio organizados por escala Likert para una mejor evaluación y comparabilidad. Así, se construyeron los instrumentos o formatos, los cuales fueron registrados en un software especialmente diseñado para la investigación con las siguientes características:

Se diseñó especialmente un formulario electrónico en un entorno WEB para el registro de la información requerida en la investigación a través de PC, teléfonos inteligentes y tabletas.

La aplicación fue desarrollada por la empresa SCORPII SAS en 2020, con la siguiente funcionalidad:

- Registro de la información de contacto y perfil básico del médico investigador, quien identifica la ubicación del centro médico donde se atendió al paciente por primera vez y registra sus datos de contacto y perfil sociocultural.
- Expediente de la carta de consentimiento informado para el uso de una sustancia en investigación, firmada por cada paciente.
- Registro de la información de la historia clínica diagnóstica inicial del paciente.
- Registro de la historia clínica de seguimiento del paciente en relación a sus síntomas, escala de dolor (EVA) y valoración con escala Likert de los informes de laboratorio realizados los días 0, 7, 14 y 21.
- En relación a las condiciones de seguridad, la información registrada no tiene opciones para realizar cambios o ajustes a la información registrada por los médicos investigadores, garantizando la autenticidad, integridad y confidencialidad de la información. Cada investigador tiene acceso a la aplicación mediante la autenticación de su correo electrónico y contraseña, de tal forma que es el único responsable del registro de la información de cada uno de sus pacientes.
- Generación de informes de consolidación de información para análisis estadístico, una función de acceso exclusivamente por parte del director de investigación, sin opciones de modificación de la base de datos de registros elaborados por los médicos investigadores.

Es decir, los instrumentos permitieron recolectar y registrar los resultados de la realización de exámenes semiológicos, clínicos y de laboratorio al inicio del tratamiento de estudio del grupo experimental y del grupo control, así como a los 7, 14 y 21 días.

Además de los datos demográficos, se miden los siguientes:

Semiológico: ojos rojos, fiebre, tos, expectoración, astenia / adinamia, escalofríos, vómitos, disnea, congestión nasal.

Los criterios EVA (La escala analógica visual o EVA) para el dolor es una línea recta en la que un extremo significa que no hay dolor y el otro extremo significa el peor dolor imaginable. El paciente marca un punto en la línea que coincide con la cantidad de dolor que siente) y las variables investigadas. Son: dolor de garganta, de cabeza, de pecho, tipo miálgico general, afectación por lumbalgia.

Exámenes paraclínicos agrupados con criterios Likert (La escala Likert es una escala ordinal de 5 niveles). Las variables investigadas son linfocitos, leucocitos,

plaquetas, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, AST, dímero -D y lactato en oximetría.

Los instrumentos permitieron recoger y registrar los resultados de la realización de exámenes semiológicos, evaluación de síntomas dolorosos (EVA) y de laboratorio (LIKERT) al inicio del tratamiento en estudio (o basal) así como a partir de los 7, 14 y 21 días.

**Análisis e interpretación de los datos**

Se realiza de acuerdo a las variables establecidas, con el apoyo del software IBM - SPSS Statistics; Se analizaron los datos de los grupos experimental y control, los síntomas generales mediante una prueba de comparación de proporciones y sus intervalos de confianza, y los criterios EVA y Likert mediante una prueba pareada utilizando la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney.  $\alpha$ : 95%.

**Población**

La población experimental a la que se dirigió el estudio multicéntrico consistió en un grupo de pacientes con infección activa por COVID-19, en varios centros médicos de Bolivia (14 pacientes), la mayoría de ellos en la clínica sur de La Paz, Bolivia, Perú (dos pacientes) y Ecuador (cuatro pacientes) para un total de veinte (20) pacientes. La población de control consistió en ocho (8) pacientes de Ecuador, siete (7) pacientes de Bolivia, tres (3) de México y dos (2) de Perú, para un total de veinte (20) pacientes.

**Pacientes**

La selección del tratamiento o grupo experimental se realizó en base a pacientes con infección activa COVID19, que se encontraran con RT-PCR positiva, sintomáticos en intervalos de 3 a 7 días, que no se encontraban en fase de resolución, que se propuso ser de investigación voluntaria. asignaturas . Los pacientes del grupo de control eligieron no ser sujetos de tratamiento con dióxido de cloro. Asimismo, se aplicó la simultaneidad, lo que significa que los pacientes se obtuvieron en el mismo período de tiempo en el que surgieron los casos. No se determinó la carga viral por costos, dificultades técnicas y logísticas de los laboratorios de referencia en México, Bolivia, Perú y Ecuador.

**Numero de Pacientes**

Veinte pacientes (n = 20) para el grupo experimental y 20 pacientes (n = 20) para el grupo de control se incluyeron en el estudio. No se mantuvo una relación uno a uno por centro y se presentaron aleatoriamente según un diseño muestral probabilístico.

**Criterios de aceptación en el estudio**

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: Covid 19 RT-PCR positivo, síntomas característicos de Covid-19: fiebre, odinofagia, dificultad respiratoria, edad entre 18 y 80 años.

**Criterio de exclusión**

7cj ]X' % ' FHD7F' bY[ Uñj cZ ]bgi ZVWbVU' fYbU' # J -Z ]bgi ZVWbVU' WfXÉUW' VÉb[ Yghj UZ dUWYbHrg' ei Y' VÉbgi a Yb' UbñVÉU[ i' UbHrg' Yb' dUfhW' Ur' k UfZfj]bU' gj X]W'

**Si fUWj b XY' fFUHJa ]Ybhc' dcf' dUWYbHr**

9' dYffÉXc XY' cVgYfj UWj b' dcf' dUWYbHr' Yb' Y' [ fi dc' Yi dYf]a YbHU' Z' Y' XY' f&#x27E9; j Y]bñOb' XÉUg' 9b' Y' [ fi dc' XY' VÉbHfc' Z' Y' XY' WUhcFW' fX(É XÉUg' GY' fYU]ñ' i' bU' fYj ]gj] b' U' ]b]MÉZU' c'g'+z%( ' m&%XÉUg' Yb' Y' [ fi dc' Yi dYf]a YbHU' /Yb' Y' [ fi dc' VÉbHfc' U' ]b]MÉZU' c'g'+m%( ' XÉUg' @cg'gY[ i' ja ]Ybhc'g'WÉb]VÉg' d'cg'Yf]c'fYg' U' d'fchc'VÉ' c' fXÉU' &&' Yb' UXY' UbHr'É'bc' gY' ]bW' nYfcb' Yb' Y' [ fi dc' Yi dYf]a YbHU' b] Yb' Y' [ fi dc' VÉbHfc' '9g' ]a dcf'UbHr' gY[ U'Uf' ei Y' \i Vc' gY[ i' ja ]Ybhc' WÉb]VÉ' dcf' dUfhY' XY' dYfgcbU' ]b] Yghj[ UXcf' Yb' U'a UñcfÉU' XY' c'g' dUWYbHrg' fFUHXCg' mbc' fFUHXCg' VÉb' X]j] i' ]Xc' XY' WÉfcz' cVgYfj UbXc' U' fYgc' i' Wj] b' WÉa d'YHU' XY' c'g' gÉb'hc'a Ug' Yb' Y' [ fi dc' fFUHXC' Wca' c' cVgYfj UWj] b' Ya dÉ]WÉZ' c'g' ]b] Yghj[ UXcf' Yg' ]bZ'fa Ub' ei Y' c'g' dUWYbHrg' ei Y' VÉbgi a ]Yfcb' X]j] i' ]Xc' XY' WÉfc' WÉa' c' fFUHJa ]Ybhc' dUfU' 7CJ -8% -Z' fYXi' Yfcb' gi gU' bVU' a YbHr' c'g' gÉb'hc'a Ug' d'cg'Yf]c'fYg' U' 7CJ -8% -Yb' WÉa' dUfUWj] b' VÉb' c'g' dUWYbHrg' VÉb' U' YbZ'fa YXUXZbc' fFUHXCg' VÉb' X]j] i' ]Xc'

**Si fUWj b fHU' XY' Yghj X]c**

El estudio comenzó en julio de 2020 y concluyó en diciembre de 2020.

**Asignación de la medicación del estudio**

Cada paciente recibió, por orden de ingreso al estudio, un número de paciente consecutivo (se seleccionaron números impares) y la medicación del estudio correspondiente. La asignación de este medicamento se realizó antes del inicio del estudio, mediante una lista de viales generada por computadora elaborada con el propósito de la investigación. Los pacientes recibieron la preparación a base de dióxido de cloro U'3000 ppm, producido por electrólisis con equipo generador de dióxido de cloro ultrapuro, marca medalab www.cl02.com con instrucciones escritas precisas sobre cómo preparar, beber y conservar diluciones. Los químicos del equipo de investigación controlaron la estandarización del agua utilizada para la preparación base del dióxido a 3000 ppm, así como el agua utilizada para diluir y beber; las variables controladas fueron: condiciones y características del proceso de preparación, características estandarizadas del envase, uso de clorito sódico estandarizado Merck 28%, agua bidestilada estéril estandarizada, tamponada a pH 7 y concentración de dióxido de cloro a 3000 ppm"

El grupo control recibió tratamiento antiinflamatorio (ibuprofeno a dosis entre 200 y 400 mg cada 8 horas), antibióticos (azitromicina 500 mg al día durante 5 días), antihistamínicos (hidroxizina x 5 mg cada 12 horas), corticoesteroides (generalmente 40 mg de metilprednisolona cada 12 horas durante 3 días y luego 20 mg cada 12 horas durante 3 días) y medidas de apoyo. El grupo experimental no recibió este tratamiento.

**Posología y vías de administración**

El medicamento utilizado es dióxido de cloro 3000 ppm en frascos de 120 cc marcados con una etiqueta planificada y administrados según el estándar establecido en el protocolo de investigación.

**Protocolos de administración de dióxido de cloro i gUxc.**

**Protocolo inicial, carga o protocolo (F):** GY' Uí UXYb' %\$' a' XY' X]j] i' ]Xc' XY' WÉfc' \$\$\$' dda' U' %' ]fc' XY' U[ i' UZ' m' Y' ]fc' gY' hca' U' Yb' Xcg' \cfUgZ' X]j] ]X]Xc' Yb' cWc' fj' ÉXcg]g] i' U' Yg' @ Y[ c' gY' Uxa ]b] g' fU'

**Protocolo de mantenimiento (C):** Se añaden 10 ml de dióxido de cloro 3000 ppm a 1 litro de agua, y el litro se da a beber dividido en diez (10) dosis iguales, durante el día, cada hora.

El medicamento se administra por vía oral disuelto en la boca, al menos 60 minutos antes o después de una comida. No hubo restos ni escasez en la medicación suministrada y se siguió estrictamente el protocolo original. No hay abandono de tratamiento.

**Resultados**

**Análisis preliminar de los parámetros al inicio del estudio**

Las características de los pacientes del grupo experimental en ese momento de ingreso, tras la verificación de la RT-PCR positiva, se generaron los siguientes datos: Por sexo: 13 pacientes varones (65%) y 7 mujeres (35%).

Las edades oscilan entre los 36 años como mínimo y los 72 años como máximo. La edad media de los hombres es de 47.6 años y de las mujeres de 58 años. La edad media general es de 53.2 años.

Se diseñó un instrumento paralelo para registrar posibles efectos adversos del dióxido de cloro donde se colocan los datos de cada paciente y su proceso de adherencia. En dos pacientes se registró una leve sensación de gastritis a los 7 días del tratamiento, temporal, que se resolvió sin intervención y no requirió suspensión de la medicación (Figura 6).

**Características del grupo de control**

Las características de los pacientes del grupo control en el momento del ingreso tras la verificación de la RT-PCR positiva generaron los siguientes datos: Por sexo: 10 pacientes varones (50%) y 10 mujeres (50%).

Las edades oscilan entre los 44 años como mínimo y los 69 años como máximo. La edad media de los hombres es de 55,6 años y la de las mujeres de 52 años. La edad promedio general es de 54.5 años (Figura 7).

## Resultado de la comparación del Grupo Experimental versus Control mediante una prueba de comparación de proporciones y sus intervalos de confianza y prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney ( $\alpha$ : 95%)

Evaluar la efectividad del Cloro 2. Los resultados de cada uno de los ítems se compararon mediante una prueba de comparación de proporciones y sus intervalos de confianza (síntomas generales) y una prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney ( $\alpha$ : 95%) (EVA y Likert) de los datos obtenidos del Grupo Experimental frente al Grupo Control en los puntos de Cohorte de Inicio de los Síntomas, 7 y 14 días después de la primera manifestación sintomática.

A continuación presentamos las comparaciones entre los grupos, para síntomas generales, EVA y Likert (Tabla 1).

En cuanto a los síntomas generales, el día de inicio de los síntomas generales, ambos grupos (Control y Experimental) fueron iguales para la mayoría de los ítems ( $p > 0,05$ ). Sin embargo, para los escalofríos, el grupo experimental tuvo un rango promedio más alto (25,5) que el del grupo de control (15,5) ( $p$ : 0,0001). Estos resultados confirman que en general para los síntomas generales, ambos grupos tuvieron un comportamiento similar.

Al realizar la comparación en el séptimo día post manifestación sintomática, se encontró diferencia significativa en el grupo Experimental con respecto al grupo control para Síntomas Fiebre ( $p$ : 0.000), Tos ( $p$ : 0.000), Escalofríos ( $p$ : 0.000) y Disnea ( $p$ : 0.0006). Al día 14 en los síntomas que no habían desaparecido, la diferencia fue muy significativa, disminuyendo sus manifestaciones en el grupo Experimental (Tabla 2).

Para la escala EVA, en el momento de la manifestación de los síntomas, ambos grupos informaron la misma evaluación subjetiva del dolor. Al realizar la misma comparación visual analógica de dolor en el grupo control y en el grupo experimental, se encontró que todos los ítems que componen la escala disminuyeron significativamente en este grupo con respecto al grupo Control el día 7 ( $p$ : 0.0000;  $p$ : 0.0017). El único síntoma doloroso que se mantuvo similar fue el dolor lumbar ( $p$ : 0.9633). El día 14 post manifestación la diferencia fue mayor ( $p$ : 0.000;  $p$ : 0.0043 y  $p$ : 0.0067) (Tabla 3).

Al evaluar ambos grupos (Control y Experimental), se encontró diferencia para los valores de los parámetros PC Reactivo ( $p$ : 0.0398) y Lactato DH (0.0422), siendo los puntajes más altos para el grupo experimental; no se encontró diferencia en el resto de los parámetros. Al comparar los grupos a los 7 días post-manifestación inicial, solo los Linfocitos y Leucocitos no mostraron diferencia entre grupos ( $p > 0,05$ ), los demás parámetros disminuyeron significativamente en el grupo Experimental con respecto al Control ( $p$ : 0.0001;  $p$ : 0.0036;  $p$ : 0.0403;  $p$ : 0.0194;  $p$ : 0.0003). Al día 14, todos los parámetros bioquímicos habían disminuido significativamente en el grupo experimental con respecto al grupo Control ( $p < 0,05$ ).

Los resultados en general ( $p < 0,05$ ) demuestran la hipótesis de que el dióxido de cloro es eficaz en el tratamiento de COVID19.

### Permanencia de la intervención

Como apuntábamos en líneas anteriores, el diseño del protocolo no incluía un seguimiento posintervención más allá del día 21, que era el límite que nos marcamos desde el principio. Como anotación observacional no parametrizada, podemos compartir que el grupo de investigadores realizó un seguimiento clínico de los pacientes hasta aproximadamente dos meses después del inicio de la enfermedad, comprobando una evolución satisfactoria con muy pocos síntomas post-covid. Algunos de los pacientes notaron una leve molestia en la columna y cierto grado de fatiga crónica.

## Discusión y recomendaciones

Esta investigación se ha centrado en estudiar la efectividad del uso de dióxido de cloro en pacientes con COVID19, midiendo antes y después del tratamiento, síntomas clínicos presentes y variables de laboratorio basadas en escalas

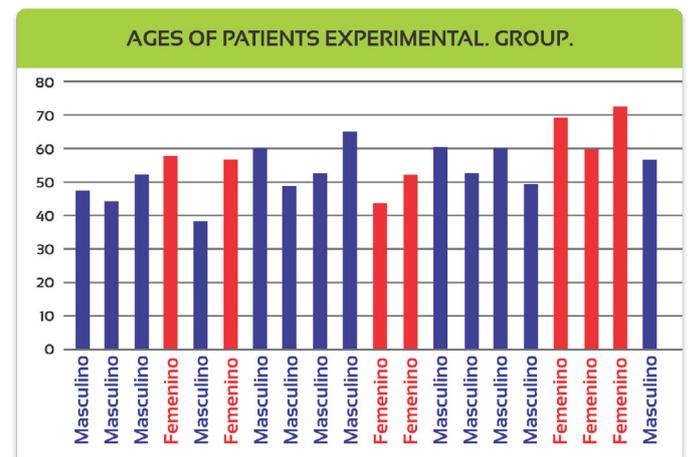


Figura 6: Grupo experimental de edades de los pacientes.

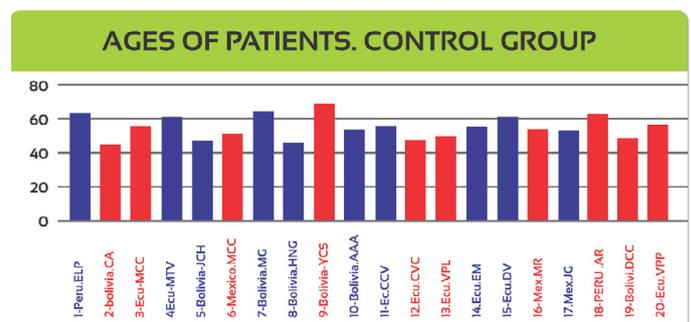


Figura 7: Edades de los pacientes. Grupo de control.

estandarizadas y aceptadas en investigación (EVA y Likert) de un grupo experimental. en comparación con un grupo de control .

Con respecto a la pregunta de investigación sobre si el dióxido de cloro podría reducir efectivamente la morbilidad y la mortalidad en COVID19, la validación estadística significativa confirmatoria de la prueba U de Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney ( $\alpha$ : 95%) en los grupos experimental y control revelan esto y confirman la hipótesis de que el dióxido de cloro es efectivo en el tratamiento de COVID 19.

Este ensayo clínico fase IIa es la fase preliminar para la realización de un próximo estudio fase IIb, doble ciego aleatorizado, donde podemos tener una muestra de 400 pacientes, propósito en el que ya estamos trabajando.

La principal ventaja del diseño que elegimos es que se trata de un estudio sencillo y económico de realizar (los autores no recibieron financiación externa y los costes fueron pagados directa y personalmente por ellos) que un ensayo clínico con un número de muestra mayor, en particular doble ciego que aumentaría significativamente el costo. Por otro lado, es la única forma de realizar un estudio cuando existen problemas éticos y de viabilidad para realizar una asignación aleatoria de la muestra (Manterola et al.), o cuando es necesario realizarlo en condiciones naturales y en este caso, por urgencia manifiesta, dada la pandemia.

Las desventajas son la alta susceptibilidad a los sesgos, especialmente los de selección y confusión, por lo que para reducirlo se utilizó un muestreo probabilístico aleatorio, numerando a los pacientes que fueron diagnosticados y tratados, seleccionando pacientes impares para su inclusión en la investigación; la muestra de pacientes control se seleccionó de la misma forma.

Por otro lado, optamos por no utilizar grupos existentes para no comprometer la validez externa y aplicabilidad de los resultados. Otra dificultad inherente a nuestro estudio es el riesgo de presentar un efecto placebo y un efecto Hawthorne, que no pudimos minimizar dada la crisis humanitaria de la pandemia, no consideramos ético que los sujetos participaran en el estudio sin ser informados de la intervención que se les aplicaría (Molina y Ochoa, 2014). De hecho, todos los participantes firmaron un consentimiento informado para el uso de un fármaco o sustancia en investigación, en particular porque

**Tabla 1:** Resultado de la comparación del Grupo Control versus el Grupo Experimental mediante una prueba de comparación de proporciones y sus intervalos de confianza para síntomas generales.

Síntoma	Grupo	Día 0		Día 7		Día 14	
		n (%)   P <sub>AG</sub> -valor		n (%)   P <sub>AG</sub> -valor		n (%)   P <sub>AG</sub> -valor	
Fiebre	control	18 (90%)		14 (70%)	0,0000	12 (60%)	0,0000
	Exp	17 (85%)	0,3160	0 (0%)		0 (0%)	
Tos	control	20 (100%)		18 (90%)	0,0000	18 (90%)	0,0000
	Exp	18 (90%)	0,0680	6 (30%)		6 (30%)	
Astenia	control	18 (90%)		20 (100%)	0,0000	20 (100%)	N / A
	Exp	15 (75%)	0,1015	2 (10%)		0 (0%)	
Postración	control	7 (35%)		3 (15%)	0,0301	0 (0%)	N / A
	Exp	4 (20%)	0,1405	0 (0%)		0 (0%)	
Expectoración	control	17 (85%)		10 (50%)	0,0000	4 (20%)	0,0127
	Exp	7 (35%)	0,0001	0 (0%)		0 (0%)	
Escalofríos	control	15%		0 (0%)	N / A	0 (0%)	N / A
	Exp	0 (0%)	0,1524	0 (0%)		0 (0%)	
Vómito	control	18 (90%)		16 (80%)	0,0006	12 (60%)	0,0005
	Exp	18 (90%)	0,5000	7 (35%)		3 (15%)	
Disnea	control	5 (25%)		2 (10%)	0,0680	0 (0%)	N / A
	Exp	7 (35%)	0,2438	0 (0%)		0 (0%)	
Congestión nasal	control	5 (25%)		2 (10%)	0,0680	0 (0%)	N / A
	Exp	7 (35%)	0,2438	0 (0%)		0 (0%)	

**Tabla 2:** Resultado de la comparación del Grupo Control versus el Grupo Experimental a través de una prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (α: 95%) para la escala VAS.

Escala VAS	Grupo	Día 0		Día 7		Día 14	
		mediana (IC)   P <sub>AG</sub> -valor		mediana (IC)   P <sub>AG</sub> -valor		mediana (IC)   P <sub>AG</sub> -valor	
Dolor de garganta	control	3,1 IC ± 0,6		2,1 IC ± 0,4	0,0000	1,3 IC ± 0,3	0,0000
	Exp	3,2 IC ± 0,9	0,9670	0,0 IC ± 0,0		0,0 IC ± 0,0	
Dolor de cabeza	control	2,9 IC ± 0,5		2,9 IC ± 0,4	0,0000	2,5 IC ± 0,4	0,0000
	Exp	2,6 IC ± 0,8	0,2665	0,5 IC ± 0,2		0,4 IC ± 0,2	
Dolor de pecho	control	0,6 IC ± 0,3		0,6 IC ± 0,3	0,0017	0,4 IC ± 0,2	0,0043
	Exp	0,6 IC ± 0,2	0,9018	0,1 IC ± 0,1		0,0 IC ± 0,0	
Dolor general	control	2,1 IC ± 0,4		2,4 IC ± 0,4	0,0000	2,6 IC ± 0,4	0,0000
	Exp	2,1 IC ± 0,7	0,8660	0,5 IC ± 0,2		0,0 IC ± 0,1	
Lumbar / afecto	control	1,5 IC ± 0,3		1,6 IC ± 0,2	0,9633	1,6 IC ± 0,2	0,0067
	Exp	1,6 IC ± 0,3	0,7827	1,7 IC ± 0,3		2,0 IC ± 0,2	

**Tabla 3:** Resultado de la comparación del Grupo Control versus el Grupo Experimental mediante una prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney (α: 95%) para parámetros bioquímicos en la escala Likert.

Parámetro	Grupo	Día 0		Día 7		Día 14	
		mediana (IC)   P <sub>AG</sub> -valor		mediana (IC)   P <sub>AG</sub> -valor		mediana (IC)   P <sub>AG</sub> -valor	
linfocitos	control	1,5 IC ± 0,3		1,6 IC ± 0,2	0,9633	1,6 IC ± 0,2	0,0067
	Exp	1,6 IC ± 0,3	0,7827	1,7 IC ± 0,3		2,0 IC ± 0,2	
leucocitos	control	2,6 IC ± 0,4		3,1 IC ± 0,3	0,4842	3,3 IC ± 0,2	0,0002
	Exp	2,8 IC ± 0,4	0,2582	2,9 IC ± 0,3		2,5 IC ± 0,3	
Plaquetas	control	2,4 IC ± 0,3		2,7 IC ± 0,2	0,0202	3,0 IC ± 0,2	0,0212
	Exp	2,7 IC ± 0,3	0,0816	3,3 IC ± 0,4		2,6 IC ± 0,3	
PC reactivo	control	3,2 IC ± 0,2		3,4 IC ± 0,2	0,0001	3,5 IC ± 0,2	0,0000
	Exp	3,0 IC ± 0,0	0,0398	2,0 IC ± 0,5		1,4 IC ± 0,2	
Lactato DH	control	2,6 IC ± 0,3		2,7 IC ± 0,3	0,0036	2,7 IC ± 0,2	0,0000
	Exp	3,2 IC ± 0,4	0,0422	1,9 IC ± 0,4		1,5 IC ± 0,2	
AST	control	3,2 IC ± 0,4		3,2 IC ± 0,3	0,0403	3,5 IC ± 0,3	0,0000
	Exp	3,2 IC ± 0,4	0,5319	2,5 IC ± 0,6		1,9 IC ± 0,3	
Dimero D	control	3,1 IC ± 0,4		3,4 IC ± 0,4	0,0194	3,5 IC ± 0,3	0,0029
	Exp	3,4 IC ± 0,5	0,3060	2,6 IC ± 0,4		2,6 IC ± 0,4	
Lactato	control	1,9 IC ± 0,3		2,2 IC ± 0,2	0,0003	2,5 IC ± 0,2	0,0000
	Exp	2,5 IC ± 0,4	0,0145	1,5 IC ± 0,3		1,1 IC ± 0,1	

el dióxido de cloro aún no ha cumplido con el proceso correspondiente para ser clasificado como fármaco.

En cuanto a los resultados y las posibles explicaciones de los mismos, lo más importante en el grupo experimental es la negativización de la RT-PCR en el cien por cien de los casos a los siete días, así como la rapidez con la que se reducen los

resultados. Síntomas generales en los pacientes, en particular fiebre, tos, disnea, astenia y dolor generalizado, que se consigue en el 70% de los casos siete días después del tratamiento, una reducción muy marcada de los valores de EVA en porcentaje similar a los 7 días, en particular reducción del dolor de garganta en un 100%, reducción de lumbalgia en casi un 80%, resultados que revelan una significativa



Figura 8: Muestras de sangre con metahemoglobinemia y con ClO<sub>2</sub>.

k+	3,6	mmol/L		k+	3,4	mmol/L	Haag
Ca++	1,20	mmol/L		Ca++	1,13	mmol/L	Haag
Cl-	102	mmol/L		Cl-	107	mmol/L	
cTCO2	31,6	mmol/L	Hoog	cTCO2	27,6	mmol/L	
Hct	45	%		Hct	38	%	
Chgb	9,5	mmol/L		Chgb	8,0	mmol/L	
BE(b)	2,5	mmol/L		BE(b)	1,3	mmol/L	
Resultate: Meta+				Resultate: Meta+			
Glu	88	mg/dL		Glu	79	mg/dL	
Lac	2,49	mmol/L	Hoog	Lac	0,79	mmol/L	
Crea	151	umol/L	Hoog	Crea	122	umol/L	Hoog

PRIOR TO INJECTION

AFTER THE INJECTION

Figura 9: Variaciones en el lactato sérico antes y 10 min después de una inyección de dióxido de cloro IV a 50 ppm. (A. Kalcker. SCHWEIZER VEREIN FÜR NATURWISSENSCHAFTLICHE BIOPHYSIK).

Resultaten: Chiem+				Resultaten: Chiem+			
Na+	141	mmol/L		Na+	140	mmol/L	
k+	3,8	mmol/L	Haag	k+	3,9	mmol/L	
Ca++	1,14	mmol/L	Haag	Ca++	1,12	mmol/L	Haag
Cl-	106	mmol/L		Cl-	104	mmol/L	
cTCO2	29,4	%		cTCO2	29,7	%	Hoog
Hct	42	mmol/L		Hct	44	mmol/L	
Chgb	8,8	mmol/L		Chgb	9,3	mmol/L	
BE(b)	2,4			BE(b)	2,5		
Resultate: Meta+ mg/dL				Resultate: Meta+ mg/dL			
Glu	85	mmol/L		Glu	91	mmol/L	
Lac	0,82	umol/L	Hoog	Lac	0,78	umol/L	Hoog
Crea	127			Crea	126		

Before injection with saline sol

After injection with saline sol

Figura 10: Variaciones de lactato antes y una hora después de la inyección con solución salina.

mejor de la morbilidad en los pacientes.

En la etapa inicial de administración de dióxido de cloro, los pacientes muestran mejoría en sus síntomas febriles, esto podría atribuirse a su efecto viricida directo debido a su acción sobre el pico y sobre el ARN del virus, a través del mecanismo que explicamos anteriormente. Oxidación de aminoácidos y guanina del ARN viral. Además, los pacientes comienzan a mejorar su dolor de garganta, tos seca y disnea. Este efecto podría ser atribuible a una acción antiinflamatoria directa, posiblemente a través de una acción sobre inflamasomas e incluso se postula que puede ser posible debido a la acción sobre procesos de NETosis, a través de un mecanismo que aún no ha sido claramente dilucidado y que estamos en el proceso de desarrollo investigue en detalle.

Si bien no incluimos la variable de medición de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso en los parámetros de esta investigación, hicimos la medición en todos los pacientes, observándose una mejora considerable en la saturación de oxígeno en algunos casos; siendo una observación consistente, esta mejora

podría explicarse por la acción del dióxido a través del mecanismo oxidativo de los aminoácidos del virus "anclado" a la unidad. β 1 de hemoglobina, mejorando la oxigenación. Este mecanismo lo verificamos como una posibilidad, en la investigación que hicimos en biología molecular mediante simulación in silico, en Japón, y será tema de un futuro artículo. De la misma forma, Pichert (2019) en su investigación sugiere que el clorito interactúa con las formas de hemoglobina y hemoglobina oxidada. El clorito inactiva la hemoglobina de hierro y la metahemoglobina. Mediante estos mecanismos, el clorito disminuye eficazmente el rendimiento de especies de hemoglobina citotóxica que pueden aparecer posteriormente por hemólisis excesiva de glóbulos rojos en situaciones patológicas.

Asimismo, en el laboratorio del Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit en Suiza pudimos verificar la generación inmediata de eritrocitos, inyectando dióxido de cloro a una concentración de ppm a una muestra de glóbulos rojos con metahemoglobinemia, mediante cruzadas de contraste. Fase y directo (Figura 8).

Una característica interesante cuando observamos el comportamiento de reducción de la trombocitosis a los 21 días de tratamiento, es que podría existir una acción del dióxido en el comportamiento reológico de la sangre, idea que se refuerza con la evidente disminución del dímero D en los pacientes tratados con dióxido.

La linfopenia observada en la mayoría de los pacientes podría deberse a un proceso que comienza con desorganización del citoesqueleto, la condensación de la cromatina y el citoplasma, la pérdida de la función mitocondrial, la fragmentación del ADN y la formación terminal de membranas rotas o cuerpos apoptóticos, finalmente eliminados por los macrófagos. Este fenómeno está mediado por la síntesis del complejo caspasa-8, que consideramos podría ser activado por medios no canónicos. El complejo se ve favorecido por la proteína quinasa-R, también acelerada por el interferón generado en presencia del virus. Las vías de señalización activadas por estos receptores inician una respuesta inflamatoria, con efectos antivirales.

El virus también activa el factor de crecimiento transformante-β a través de la neuraminidasa, generando así otra cascada que termina con c-Jun-N-quinasa y desencadena la transcripción seguida de la expresión de genes pro apoptosis. El virus podría sintetizar el péptido de virulencia PB1-F2, un pequeño fragmento responsable de destruir linfocitos, circunstancia que podría explicar la linfopenia observada en COVID 19. La acción también podría estar mediada por acción sobre inflamasomas, donde la señalización (redox) por ATP puede inducir la desubiquitinación de NLRP3, posiblemente inducida por dióxido de cloro.

En cuanto al aumento de lactato, está claro que puede ser causado por disfunción de la enzima piruvato deshidrogenasa (PDH), como se ha demostrado en pacientes con sepsis, por disfunción mitocondrial o por hiperlactacidemia. La mejora observada podría explicarse por un mecanismo en el que el dióxido de cloro tiene un efecto oxigenante celular directamente a través de la liberación de oxígeno o por mecanismos de señalización redox con activación / inhibición enzimática que activan la vía del piruvato con producción eficiente de ATP.

Cuando inyectamos dióxido de cloro directo en la vena, se reduce la cantidad de lactato en la sangre, como se puede apreciar en el siguiente gráfico que muestra de forma comparativa el nivel de lactato en sangre y tras la aplicación de dióxido de cloro intravenoso a 50 ppm diez minutos después de la inyección (Figura 9).

En comparación, al administrar suero fisiológico por vía intravenosa directa y medir los niveles de lactato, observamos que no hay variación en el nivel de lactato (Figura 10).

Los datos obtenidos en esta investigación validan la efectividad del dióxido de cloro en COVID 19. Este es el primer ensayo clínico de fase IIa en el mundo. En este estudio no hubo resultados inconclusos. El diseño del estudio de fase IIa es apropiado para la fase de investigación de una nueva molécula, como el dióxido de cloro, en su desarrollo como fármaco potencial.

Hay mucho que explorar sobre el dióxido de cloro y sus posibilidades terapéuticas, sobre lo cual existe suficiente información razonable para seguir estudiando.

Los hallazgos de esta investigación abren un mundo completo de posibilidades

para los médicos terapeutas en el mundo, ya que estos resultados iniciales motivarán investigaciones más formales, apoyarán la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, particularmente en COVID19, y permitirán la generación de espacios de investigación en el nivel molecular y la genómica sobre los procesos de respiración celular, la señalización redox y la implantación de terapias oxidativas como una nueva posibilidad para el abordaje de múltiples patologías con mecanismos bioenergéticos intracelulares comunes alterados.

Los resultados pueden extenderse al control de enfermedades infecciosas en agronomía, el desarrollo de nuevas nanotecnologías en productos farmacéuticos y humanos en general aliviando y controlando COVID19 y otras pandemias o epidemias que puedan ocurrir en un futuro corto.

Los resultados que se encuentran aquí, en lugar de ampliar los estudios previos, ya que es un estudio piloto y el primero de su tipo en el mundo, permiten el inicio de muchos estudios sobre el dióxido y los problemas relacionados señalados.

## Conclusión

En conclusión, podemos afirmar sin duda, basados en la prueba de comparación de proporciones y su intervalo de confianza, así como las pruebas pareadas donde utilizamos la prueba Wilcoxon - Mann - Whitney ( $\alpha$ : 95%), que los datos en la mayoría de las variables ( $p < 0.05$ ) obtenidos indican que el dióxido de cloro es efectivo en el tratamiento de COVID 19, haciendo RT-PCR negativa en el cien por ciento de los casos a los 7 días, modificando significativa y rápidamente los síntomas de la enfermedad, reduciendo significativamente los parámetros de laboratorio a la normalidad dentro de 14 a 21 días. Recomendamos realizar estudios aleatorizados doble ciego y profundizar en estudios de seguridad toxicológica y eficacia terapéutica del dióxido de cloro en patologías de impacto epidemiológico en un futuro próximo.

## Reconocimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento por su colaboración y aportes al médico

**Mitchell B. Liester, Doctor en Medicina**, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, sucursal de Colorado Springs por sus contribuciones conceptuales y su apoyo desinteresado en la búsqueda de nuevas opciones para los pacientes.

**Nuestro más sincero agradecimiento a Ingeniero Victor Yela** por su asistencia permanente en temas de informática, tabulación y datos de investigación; a los médicos de los once países que forman parte de nuestro equipo de investigación, y a los miles de médicos de todo el mundo que nos acompañan en este proceso de investigación del dióxido de cloro, a quienes agradecemos su apoyo y aportes testimoniales, conceptuales, así como Tienen una voz de aliento para permanecer en esta investigación a pesar de las inmensas dificultades del camino. **A Andreas Kalcker** por su luz, inteligencia e inyección de energía y motivación para avanzar siendo un faro de sabiduría nacido del corazón.

A todos los pacientes que participaron en la investigación, en especial por su confianza en nosotros, por acompañarnos en la búsqueda de nuevas posibilidades para un mundo mejor.

A Nela quien fue nuestro apoyo permanente en el registro de datos de los pacientes.

A los profesores **Luis Prieto, Jorge Gaupp y Pablo Campra**, por sus comentarios críticos a la obra. Con sus observaciones nos obligaron a mejorar nuestro esfuerzo.

**Dinero:** Este trabajo fue apoyado con recursos propios de los investigadores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses o intereses económicos en competencia. Los autores han completado el formulario de declaración de conflicto de intereses del ICMJE, traducido al español por Medwave, y declaran que no han recibido financiación para el artículo / investigación; no tener relaciones financieras con organizaciones que puedan tener interés en el artículo publicado en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que puedan influir en el artículo publicado. Los formularios se pueden solicitar contactando al autor

responsable. Esto no altera la adherencia de los autores a todas las políticas sobre el intercambio de datos y materiales.

## Referencias

- <https://www.naturalnews.com/2020-05-18-researchers-claim-100-percent-cure-rate-vs-covid-19-ecuador-intravenous-chlorine-dioxide.html>
- <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp160-c1-b.pdf>
- Walls, Alexandra C, Young-Jun Park, M Alejandra Tortorici and Abigail Wall, et al. "Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein." *Cell* 181(2020): 281-292.
- Grifoni, Alba, John Sidney, Yun Zhang y Richard H Scheuermann, et al. "Candidate targets for Immune Responses to 2019-Novel Coronavirus (nCoV): Sequence Homology-and Bioinformatic-Based Predictions." *Cell-Host-Microbe-D-20-00119* (2020).
- Alvarez, Maria E y RT O'Brien. "Mechanisms of Inactivation of Poliovirus by Chlorine Dioxide and Iodine." *Appl Environ Microbiol* 44(1982): 1064-1071.
- Calabrese, Edward J, Gary S Moore y Robert W Tuthill. "The Health Effects of Chlorine Dioxide as a Disinfectant in Potable Water: A literature survey." *J Environ Health* 41(1978): 26-31.
- Chen, Yu-Shiaw y James M Vaughn. "Inactivation of Human and Simian Rotaviruses by Chlorine Dioxide." *Appl Environ Microb* 56(1990): 1363-1366.
- Sun, Chunyun, Long Chen, Ji Yang y Chunxia Luo, et al. "SARS-CoV-2 and SARS-CoV Spike-RBD Structure and Receptor Binding Comparison and Potential Implications on Neutralizing Antibody and Vaccine Development." *Biorxiv* (2020).
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04343742>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409873>
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04621149>
- Daniel, F Bernard, Lyman W Condie, Merrel Robinson y Judy A Stober, et al. "Comparative Subchronic Toxicity Studies of Three Disinfectants." *J Am Water Works Assoc* 82(1990): 61-69.
- Department of Health and Human Services, DHSS, INH, United States.
- DeZuane, John. *Handbook of drinking water quality*. John Wiley & Sons, 1997.
- Food and Drug Administration. Food Additive Status, Specific Use Additives 173.300 Chlorine dioxide, 2020.
- Guo, Yan-Rong, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong y Yuan-Yang Tan, et al. "The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak—An Update on the Status." *Military Med Res* 7(2020): 1-10.
- Haag, HB. "The Effect on Rats of Chronic Administration of Sodium Chlorite and Chlorine Dioxide in the Drinking Water." *Report to the Mathieson Alkali Works from the Medical College of Virginia* (1949).
- Heffernan, WP, C Guion y RJ Bull. "Oxidative Damage to the Erythrocyte Induced by Sodium Chlorite, *in vivo*." *J Environ Pathol Toxicol* 2(1979): 1487-1499.
- <https://www.vyphidroasesores.com/>
- Insignares- Carrione E, Bolano Gomez B y Kalcker Andreas. "Chlorine Dioxide in COVID-19: Hypothesis about the Possible Mechanism of Molecular Action in SARS-CoV-2." *J Mol Genet Med* 14 (2020): 468.
- Jin, Min, Jinyang Shan, Zhaoli Chen y Xuan Guo, et al. "Chlorine Dioxide Inactivation of Enterovirus 71 in Water and its Impact on Genomic Targets." *Environ Sci Technol* 47(2013): 4590-4597.
- Lan, Jun, Jiwan Ge, Jinfang Yu y Sisi Shan, et al. "Structure of the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain Bound to the ACE2 Receptor." *Nature* 581(2020): 220.
- Junli, Huang, Wang Li, Ren Nenqi y Liu Xue Li, et al. "Disinfection Effect of Chlorine Dioxide on Viruses, Algae and Animal Planktons in Water." *Water Res* 31(1997): 455-460.
- Kalcker, Andreas. *Forbidden health*. Voedia, 2016.
- Kály-Kullai, K, M Wittmann, Z Noszticzus y László Rosivall. "Can Chlorine Dioxide Prevent the Spreading of Coronavirus or other Viral Infections? Medical Hypotheses." *Physiol Int* 107(2020): 1-11.

26. Letko, Michael, Andrea Marzi y Vincent Munster. "Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Beta corona viruses." *Nature Microbiol* 5(2020): 562-569.
27. Li, Wenhui, Michael J Moore, Natalya Vasilieva y Jianhua Sui, et al. "Angiotensin-Converting Enzyme 2 is a Functional Receptor for the SARS Coronavirus." *Nature* 426(2003): 450-454.
28. Li, Jun Wen, Zhong Tao Xin, Xin Wei Wang y Jin Lai Zheng, et al. "Mechanisms of Inactivation of Hepatitis A Virus in Water by Chlorine Dioxide." *Water Res* 38(2004): 1514-1519.
29. Lin, Ja-Liang y Paik-Seong Lim. "Acute Sodium Chlorite Poisoning associated with Renal Failure." *Renal Failure* 15(1993): 645-648.
30. Zhang, Linlin, Daizong Lin, Xinyuanyuan Sun y Katharina Rox, et al. "X-ray Structure of Main Protease of the Novel Coronavirus SARS-Cov-2 Enables Design of  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors." *BioRxiv* (2020).
31. Lubbers, Judith R, Sudha Chauhan y Joseph R Bianchine. "Controlled Clinical Evaluations of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate in Man." *Environ Health Persp* 46(1982): 57-62.
32. Manterola, Carlos y Tamara Otzen. "Critical Analysis of Biomedical Literature" *Int J Morphol* 32(2014): 599-607.
33. Moore, Gary S, Edward J Calabrese, Salvatore R DiNardi y Robert W Tuthill. "Potential Health Effects of Chlorine Dioxide as a Disinfectant in Potable Water Supplies." *Med Hypotheses* 4(1978): 481-496.
34. Musil J, Kontek Z, Chalupa J y Schmidt P (1964) Toxicological Aspects Of ClO<sub>2</sub> Application for the Treatment of Water Containing Phenol. *Chem-Technol Praze* 8: 327-345.
35. <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/10049044.html>
36. National Institutes of Health. Novel Coronavirus Structure Reveals Targets for Vaccines and Treatments, 2020.
37. Noszticzus, Zoltán, Maria Wittmann, Kristóf Kály-Kullai y Zoltán Beregvári, et al. "Chlorine dioxide is a Size-Selective Antimicrobial Agent." *PLoS one* 8(2013): e79157.
38. Ogata, Norio. "Inactivation of influenza virus haemagglutinin by chlorine dioxide: Oxidation of the Conserved Tryptophan 153 Residue in the Receptor-Binding Site." *J Gen Virol* 93(2012): 2558-2563.
39. Láng, Orsolya, Krisztina S Nagy, Julia Láng y Katalin Perczel-Kovács, et al. "Comparative Study of Hyper pure Chlorine Dioxide with Two other Irrigants Regarding the Viability of Periodontal Ligament Stem Cells." *Clin Oral Invest* 2(2020): 1-12.
40. Pichert, Annelie y Jürgen Arnhold. "Interaction of the Chlorite-Based Drug WF10 and Chlorite with Hemoglobin, Methemoglobin and Ferryl Hemoglobin." *Arch Biochem Biophys* 585(2015): 82-89.
41. Couri, Daniel, Mohamed S Abdel-Rahman y Richard J Bull. "Toxicological Effects of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate." *Environ Health Persp* 46(1982): 13-17.
42. YanRH, ZhangYY. "Structural Basis for the Recognition of the SARS-CoV-2 by Full Length Human ACE2." *bioRxiv*.
43. Schijven, Jack, Peter Teunis, Trudy Suylen y Henk Ketelaars. "QMRA of Adenovirus in Drinking Water at a Drinking Water Treatment Plant using UV and Chlorine Dioxide Disinfection." *Water Res* 158(2019): 34-45.
44. Shi, L and C Xie. "Experimental Observation on Acute Toxicity and Irritative Effect of Stable Chlorine Dioxide." *Zhongguo Xiaoduxue Zashi* 16(1999): 39-40.
45. Simmons, Graham, Jacqueline D Reeves, Andrew J Rennekamp and Sean M Amberg, et al. "Characterization of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus (SARS-CoV) Spike Glycoprotein-Mediated Viral Entry." *Proc Nat Acad Sci* 101(2004): 4240-4245.
46. Song, Wenfei, Miao Gui, Xinquan Wang and Ye Xiang. "Cryo-EM Structure of the SARS Coronavirus Spike Glycoprotein in Complex with its Host Cell Receptor ACE2." *PLoS Pathog* 14(2018): e1007236.
47. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp160.pdf>
48. [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf)
49. [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/ppls/074986-00001-20040414.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/ppls/074986-00001-20040414.pdf)
50. [https://www3.epa.gov/pesticides/chem\\_search/cleared\\_reviews/csr\\_PC-020503\\_26-Sep-08\\_a.pdf](https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/cleared_reviews/csr_PC-020503_26-Sep-08_a.pdf)
51. <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?>
52. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-coronavirus-covid-19>
53. <https://consumermedsafety.org/medication-safety-articles/item/179-miracle-treatment-turns-into-potent-bleach>
54. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=173.300>
55. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/coronavirus-disease-2019-covid-19-frequently-asked-questions>
56. Wang, Peigang, Jian Chen, Aihua Zheng y Yuchun Nie, et al. "Expression Cloning of Functional Receptor used by SARS Coronavirus." *Biochem Biophys Res Commun* 315(2004): 439-444.
57. Wang, Xin-Wei, Jin-Song Li, Min Jin y Bei Zhen, et al. "Study on the Resistance of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus." *J Virol Methods* 126(2005): 171-177.
58. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
59. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
60. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200522-covid-19-sitrep>
61. [https://www.who.int/substance\\_abuse/facts/en/](https://www.who.int/substance_abuse/facts/en/)
62. Zambrano-Estrada, Xochitl, Carlos A Dominguez-Sanchez, Marina Banuet-Martinez y Fabiola Guerrero-de la Rosa, et al. "Evaluation of the Antiviral Effect of Chlorine Dioxide (ClO<sub>2</sub>) using a Vertebrate Model Inoculated with Avian Coronavirus." *bioRxiv*, 2020.
63. Xue, Bin, Min Jin, Dong Yang y Xuan Guo, et al. "Effects of Chlorine and Chlorine Dioxide on Human Rotavirus Infectivity and Genome Stability." *Water Res* 47(2013): 3329-3338.
64. Young, RO. "Chlorine dioxide (ClO<sub>2</sub>) as a Non-Toxic Antimicrobial Agent for Virus, Bacteria and Yeast (*Candida albicans*)." *Int J Vaccines Vaccin* 2(2016): 00052.
65. Zhu, Zhenbang, Yang Guo, Piao Yu y Xiaoying Wang, et al. "Chlorine Dioxide Inhibits the Replication of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus by Blocking Viral Attachment." *Infect Genet Evol* 67(2019): 78-87.

**Cómo citar este artículo:** Carrione E, Bolano Gomez B, Andrade Yohanny, Callisperis Patricia y Suxo Ana, et al. "Determinación de la eficacia del dióxido de cloro en el tratamiento de COVID 19". *J Mol Genet Med* 15:S1 (2021): 481