

Uso del Dióxido de Cloro (ClO₂) durante la pandemia por la COVID19

Manuel Aparicio-Alonso¹, Carlos A. Domínguez-Sánchez², Marina Banuet-Martínez³
^{1,2,3} Centro Médico Jurica, Querétaro, México

Este documento contiene la **version en español** de tres artículos (**publicados originalmente en inglés**) donde se reportan los resultados de varios estudios retrospectivos y prospectivos en los cuales se evalúan la efectividad y los efectos secundarios del Dióxido de Cloro (ClO₂) como alternativa durante la pandemia por la COVID19.

USO DE SOLUCIONES ACUOSAS DE DIÓXIDO DE CLORO (CDS) COMO:

1. AGENTE PROFILÁCTICO:

Estudio observacional retrospectivo de la eficacia del Dióxido de Cloro en la profilaxis de síntomas similares a la COVID19 en familiares que conviven con pacientes con COVID19

Citation: Aparicio-Alonso, M.; Domínguez-Sánchez, C.; Banuet-Martínez, M. 2021. A Retrospective Observational Study of Chlorine Dioxide Effectiveness to Covid19-like Symptoms Prophylaxis in Relatives Living with COVID19 Patients. *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*, Vol 04 (08), DOI: 10.47191/ijmra/v4-i8-02

2. AGENTE TERAPÉUTICO:

Dióxido de Cloro como tratamiento alternativo para la COVID19

Citation: Aparicio-Alonso, M.; Domínguez-Sánchez, C.; Banuet-Martínez, M. 2021. Chlorine Dioxide as an alternative treatment for COVID19. *Journal of Infectious Diseases & Therapy* 9:477

3. PREVENCIÓN DE EFECTOS A LARGO PLAZO:

Efectos a largo plazo de la COVID19 en pacientes tratados con Dióxido de Cloro

Citation: Aparicio-Alonso, M.; Domínguez-Sánchez, C.; Banuet-Martínez, M. 2021. COVID19 long term effects in patients treated with Chlorine Dioxide. *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*, Vol 04 (08), DOI: 10.47191/ijmra/v4-i8-14

Versión en español:

Estudio observacional retrospectivo de la eficacia del Dióxido de Cloro en la profilaxis de síntomas similares a la COVID19 en familiares que conviven con pacientes con COVID19.

Manuel Aparicio-Alonso¹, Carlos A. Domínguez-Sánchez², Marina Banuet-Martínez³

^{1,2,3} Centro Médico Jurica, Querétaro, México

RESUMEN: Actualmente no existe un agente profiláctico eficaz para prevenir la COVID19. Sin embargo, el desarrollo de síntomas similares a covid19 podría prevenirse con una solución acuosa de Dióxido de Cloro (ClO₂). Este estudio retrospectivo evaluó la efectividad de una solución acuosa de ClO₂ (CDS) como agente profiláctico en 1,163 miembros de familia que viven con pacientes COVID19 positivos/sospechosos. El tratamiento profiláctico consistió en una CDS al 0.0003% por vía oral durante al menos catorce días. Los miembros de la familia en los que no se encontraron reportes del desarrollo de síntomas de tipo COVID19 en el historial médico se consideraron casos exitosos. La eficacia de la CDS en la prevención de síntomas similares a la COVID19 fue del 90.4% (1,051 de 1,163 familiares no informaron ningún síntoma). Las comorbilidades, el sexo y la gravedad de la enfermedad del paciente enfermo no contribuyeron al desarrollo de síntomas similares a la COVID19 ($P = 0.092$, $P = 0.351$ y $P = 0.574$, respectivamente). Sin embargo, las personas mayores tuvieron más probabilidades de desarrollar síntomas (ORa = 4.22, $P = 0.002$). No hubo evidencia de alteraciones en los parámetros sanguíneos o en el intervalo QTc en familiares que consumieron la CDS. Los hallazgos recientes con respecto al Dióxido de Cloro justifican el diseño de ensayos clínicos para evaluar su eficacia para prevenir la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: Dióxido de cloro, profilaxis, COVID19, Pandemia

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID19), causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), es una patología transmitida directa o indirectamente a través de aerosoles y cuyos síntomas significativos incluyen neumonía leve a severa (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021; Yu *et al.*, 2020). Se ha demostrado que un alto porcentaje de infecciones (media 16,6%) se da principalmente en núcleos familiares (Liu *et al.*, 2020; Madewell *et al.*, 2020) principalmente porque las casas son ambientes cerrados en los que se dificulta mantener la distancia social, existe un uso reducido de equipo de protección personal, y no es posible aislar completamente a un miembro de la familia enfermo (Madewell *et al.*, 2020). Atribuible a los problemas globales y la rápida

propagación de esta enfermedad, existen grupos de investigación dedicados a probar fármacos que contribuyan a prevenir y mejorar el pronóstico de la enfermedad (Ej. Ivermectina, Bryant *et al.*, 2021; Vitamina D, Martineau & Forouhi, 2020; e Hidroxicloroquina, Rajasingham *et al.*, 2021). Sin embargo, la crisis mundial continúa y es necesario probar otros compuestos que puedan prevenir eficazmente la propagación del SARS-CoV-2 y el desarrollo de la COVID19.

El Dióxido de Cloro (ClO_2) tienen un potencial antimicrobiano debido a que tiene la capacidad de desnaturalizar proteínas específicas de las cápsidas virales (Kály-Kullai *et al.*, 2020). Por ejemplo, se demostró que el ClO_2 tiene la capacidad de inactivar el virus de la influenza causado por la oxidación del residuo de triptófano 153 en el sitio de unión al receptor (Ogata, 2012). Teniendo en cuenta la composición de la proteína de pico del SARS-CoV-2 (12 residuos de triptófano, 54 de tirosina y 40 de cisteína), es posible suponer que el ClO_2 también tiene el potencial de inactivar este virus (Insignares-Carrione, Bolano Gómez y Ludwig Kalcker, 2020). Hay muchas propiedades únicas que hacen del ClO_2 un antimicrobiano ideal no específico: se ha demostrado que el ClO_2 es un agente antimicrobiano selectivo por tamaño que puede neutralizar los microorganismos rápidamente (Noszticzius *et al.*, 2013). Además, puede usarse en animales y humanos sin efectos adversos (en concentraciones adecuadas) debido a su incapacidad para penetrar los tejidos (Kály-Kullai *et al.*, 2020; Noszticzius *et al.*, 2013).

La situación actual de la COVID19 ha demostrado la importancia de tener compuestos antivirales disponibles para actuar rápidamente. En la actualidad, no existe ningún fármaco (profiláctico o terapéutico) aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) contra la COVID19, y que haya demostrado una alta efectividad (Gupta, Sahoo y Singh, 2020; Meo, Klonoff y Akram, 2020; Shamshina y Rogers, 2020). Por este motivo, es fundamental investigar nuevos compuestos que puedan ayudar a reducir el impacto de la pandemia actual. En este estudio se analizó información clínica de personas sanas que consumieron una solución acuosa de ClO_2 como agente profiláctico en familiares que viven con pacientes COVID19 positivos o sospechosos. Evaluamos la efectividad del ClO_2 para prevenir el desarrollo de síntomas similares a la COVID19.

II. MÉTODOS

Información inicial y clínica

Este estudio retrospectivo se realizó utilizando historias clínicas de 1,163 sujetos sanos (sin síntomas similares a la COVID19), en adelante referidos como familiares, que conviven con pacientes COVID19 positivos/sospechosos (enfermos) en diferentes ciudades (principalmente Querétaro) de México; del 30 de mayo de 2020 al 15 de enero de 2021. Los criterios de inclusión en este estudio fueron

los siguientes: **1)** familiares que viven en la misma casa con un paciente enfermo diagnosticado por transcriptasa reversa (RT), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los ácidos nucleicos del SARS-CoV-2 (Park *et al.*, 2020) y pruebas complementarias como prueba de detección de antígeno (Zainol Rashid *et al.*, 2020), prueba serológica para la detección de inmunoglobulina específica M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) contra SARS-CoV-2 (Xiang *et al.*, 2020), tomografía axial computarizada (Long *et al.*, 2020), radiografía de tórax (Smith *et al.*, 2020), o manifestaciones clínicas como fiebre, tos, disnea, malestar y fatiga (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021); **2)** familiares que solicitaron voluntariamente manejo profiláctico en el hogar y que, luego de ser informados de los beneficios y posibles efectos secundarios del consumo de ClO₂, firmaron un consentimiento informado. La información inicial (sexo, edad y comorbilidades) y clínica (fecha de solicitud de tratamiento profiláctico, saturación parcial de oxígeno [SpO₂] y síntomas similares a la COVID19) se recopiló de los registros médicos. Además, se incluyó el estado de gravedad de la enfermedad del paciente enfermo (leve, moderada o grave).

Manejo profiláctico: solución de dióxido de cloro

La producción de ClO₂ aún no se rige por ninguna reglamentación en México. El ClO₂ usando como agente profiláctico es elaborado por químicos-farmacéuticos o ingenieros químicos profesionales, mediante la oxidación del clorito de sodio (NaClO₂) utilizando ácido clorhídrico (HCl) como activador; procesos que garantizan la concentración y seguridad del producto. Al ser un compuesto químico, la exposición a la luz y la temperatura por encima de los 11 °C cambia su composición (Kály-Kullai *et al.*, 2020). Para evitar alteración del este compuesto, se informó a los familiares que mantuvieran la CDS en el refrigerador (entre 4-10 °C) y que la almacenaran en frascos ámbar cerrados. Los familiares iniciaron el manejo profiláctico oral en dosis diarias de 0.3 mg/kg, de una solución acuosa de Dióxido de Cloro al 0,0003% (CDS, 10 ml de ClO₂ a 3000 ppm en 1000 ml de agua), divididas en diez tomas de 100 ml cada hora. Esta dosis se había sido reportada previamente como adecuada para uso humano (Lubbers y Bianchine, 1984; Lubbers, Chauhan y Bianchine, 1981; Smith y Willhite, 1990) ya que está diez veces por debajo del “Nivel de efecto adverso sin observación” (NOAEL, por sus siglas en inglés), casi 20 veces por debajo del “Nivel de efecto adverso más bajo observado” (LOAEL, por sus siglas en inglés) y casi 300 veces por debajo de la dosis letal 50 (LD50; Insignares-Carrione *et al.*, 2020; Agencia de Protección Ambiental de EE.UU., 2000). Debido a las regulaciones de México durante la pandemia, los familiares estuvieron en casa durante al menos 14 días o hasta el final de los síntomas del paciente enfermo. Los registros médicos muestran un seguimiento diario durante un mínimo de 20 días a cada familiar.

Incidencia de síntomas similares a la COVID19 y seguimiento del bienestar físico general

Los síntomas reportados por los familiares se utilizaron para calcular la incidencia de síntomas similares a la COVID19 durante el seguimiento clínico. Los familiares que informaron algún síntoma se

consideraron como un caso no exitoso de manejo profiláctico. Para evaluar el bienestar físico general durante la administración profiláctica, se utilizaron los registros de 27 familiares que tenían un hemograma completo (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) y una prueba de panel metabólico (nitrógeno ureico en sangre, creatinina, fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa, glucosa, proteína total, albúmina, sodio, potasio, cloruro, bilirrubina, colesterol y triglicéridos) antes (al menos tres meses) y después del consumo de la CDS. Se utilizaron valores típicos de la población adulta mexicana como valores de referencia (Díaz Piedra *et al.*, 2012; Olay Fuentes *et al.*, 2013). Además, se recopilamos datos de 50 electrocardiogramas (ECG) realizados a los familiares después del consumo de la CDS para evaluar el intervalo QTc (medido manualmente), utilizando la fórmula de corrección de Bazett QT (Dahlberg *et al.*, 2021).

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para tener una visión general de las características básicas de la información general. La edad se clasificó en cinco grupos: 1-12, 13-19, 20-34, 35-64, > 64 años. La incidencia de síntomas similares a la COVID19 se calculó dividiendo el número de familiares con cualquier síntoma por el número total de familiares en tratamiento profiláctico. Se ajustó un modelo de regresión logística para analizar la asociación de edad, sexo, tamaño de la familia, comorbilidades y severidad de la enfermedad del paciente enfermo con los síntomas reportados por los familiares. Se analizó y descartó la multicolinealidad. Se presentan la razón de momios ajustada (ORa) y sus intervalos de confianza del 95%. Se calculó el riesgo relativo (RR) para comparar la eficacia profiláctica de la CDS con los fármacos profilácticos actuales. Para esto se utilizó un meta análisis de Ivermectina (Bryant *et al.*, 2021), fármaco que ha presentado la mayor efectividad hasta el momento. Adicionalmente, se realizaron pruebas de suma de rangos de Wilcoxon para comparar los resultados entre los análisis de sangre (hemogramas completos y prueba de panel metabólico) antes y después del consumo de la CDS. Para comparar el intervalo QTc de familiares que consumieron la CDS con pacientes con la COVID19 tratados con Hidroxicloroquina, se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Para reducir el sesgo de información en este estudio, el médico tratante no participó en la digitalización ni en el análisis estadístico. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA v.15.1 (StataCorp 2017).

Aprobación ética

El Comité de Ética del Centro Médico Jurica renunció a la necesidad de aprobación ética y la necesidad de obtener consentimiento para la recolección, análisis y publicación de datos obtenidos retrospectivamente por tratarse de un estudio no intervencionista en el que la información fue capturada

de registros médicos antiguos, manteniendo el anonimato de cada persona y porque todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes del tratamiento.

Disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos utilizados y analizados durante el estudio actual están disponibles del autor correspondiente a solicitud razonable.

III. RESULTADOS

Antecedentes de los participantes del estudio

Se recopiló información de 1,163 familiares pertenecientes a 554 núcleos familiares, en 13 estados de México, principalmente de Querétaro (52.25%) y Ciudad de México (12.61%). La muestra estuvo compuesta por 567 mujeres (48.75%), 442 hombres (38.00%) y 154 familiares sin esta información (13.24%), con una media de inicio de 40.37 (rango 2-89) años. Ciento ochenta y un familiares refirieron enfermedades concomitantes, predominantemente hipertensión (17.39%), diabetes (15.76%) y enfermedades respiratorias (bronquitis, asma y neumonía crónica; 7.06%). Otras afecciones como cáncer, insuficiencia renal, hipotiroidismo, enfermedades cardíacas artritis se informaron en menos del 1%.

Incidencia de síntomas similares a la Covid19

La incidencia calculada de síntomas similares a la COVID19 fue del 9.63%. En total, 112 familiares (67 mujeres [59.82%], 41 hombres [36.61%] y cuatro sin información [3.57%]) informaron al menos un síntoma esporádico-leve similar a la COVID19 entre 4-5 días después de la solicitud de profilaxis con la CDS (Tabla 1). Trece familiares (1.12%) informaron efectos secundarios (diarrea, dolores de cabeza, gastritis, náuseas, mareos o dolor de garganta) posteriores a la ingesta de la CDS, y dos de los casos sin éxito (1.78%) suspendieron el manejo profiláctico debido a dolores de cabeza moderados y gastritis. En esos 112 familiares enfermos, la dosis de la CDS se incrementó inmediatamente después del inicio de los síntomas a una dosis terapéutica (0.6 mg/kg) hasta la resolución de los síntomas (entre dos y cuatro días). Ninguno de los familiares que presentaron síntomas similares a la COVID19 falleció.

Tabla 1. Síntomas similares a la COVID19 reportados por los familiares

	<i>n</i>	%
Familiares que reportaron síntomas similares a la COVID19		
Total (casos no exitosos)	112	9.63
Mujeres	67	59.82
Hombres	41	36.61
Sexo no informado	4	3.57
Familiares que reportaron síntomas similares a la COVID19 (Leves y esporádicos)		
Dolor de cabeza	36	3.10
Dolor de garganta	24	2.06
Tos	23	1.98
Fiebre	22	1.89
Malestar general	14	1.20
Diarrea	12	1.03
Mareo	11	0.95
Dolor abdominal	10	0.86
Fatiga	10	0.86
Congestión nasal	10	0.86
Secreción nasal	10	0.86
Nauseas	9	0.77
Dolor torácico	8	0.69
Disnea	7	0.60
Ageusia (pérdida del gusto)	4	0.34
Vomito	4	0.34
Anosmia (pérdida del olfato)	3	0.26
Gastritis	3	0.26
Pérdida del apetito	3	0.26
Dolor articular	3	0.26
Dolor muscular	1	0.09
Desorientado	1	0.09
Estornudos	1	0.09
Familiares que reportaron síntomas similares a la COVID19 y suspendieron el consumo de la CDS		
Total	2	0.17
Familiares que reportaron síntomas similares a la COVID19 (Moderados)		
Dolor de cabeza	1	0.08
Gastritis	1	0.08
Familiares que reportaron síntomas similares a la COVID19 (Severos)		
Total	0	0
Familiares que reportaron efectos secundarios posterior al consumo de la CDS		
Total	13	1.12

Las comorbilidades informadas no fueron estadísticamente significativas para el desarrollo de síntomas similares a la COVID19 ($P = 0.092$). No hubo evidencia estadística de que el sexo del familiar y la gravedad de la enfermedad del paciente contribuyeran de forma independiente y estuvieran asociados con la presencia de síntomas ($P = 0.351$ y $P = 0.574$). Sin embargo, ambas variables se agregaron al modelo para ajustar los factores de confusión. Ajustando por sexo y la gravedad de la enfermedad del paciente enfermo, los familiares de todas las categorías de edad tuvieron mayores probabilidades de presentar síntomas similares a la COVID19 en comparación con los pacientes más jóvenes, pero solo estadísticamente significativa en los familiares de 35-64 años ($ORa = 4.22$, 95% IC: 1.71-10.41, $P = 0.002$) y más de 64 años ($ORa = 3.64$, 95% IC: 1.30-10.16, $P = 0.014$). Al comparar la eficacia profiláctica de la Ivermectina (promedio del 86%; Bryant *et al.*, 2021) con la de la CDS, observamos que los familiares que consumieron la CDS tuvieron un 31% menos de probabilidades de desarrollar síntomas similares a la COVID19 ($RR = 0.69$, 95% IC: 0.54-0.89, $P = 0.003$).

Bienestar general del paciente

Ningún parámetro analizado del hemograma completo (Tabla 2) estuvo fuera de los valores medios antes o después del manejo profiláctico. El Volumen Celular Medio (MCV) fue diferente (prueba de suma de rangos de Wilcoxon, $P < 0.02$), siendo mayor después del manejo profiláctico con la CDS, aunque no estuvo fuera del límite superior normal. En la prueba metabólica (Tabla 2), la glucosa en sangre estuvo por encima de los valores esperados antes y después (media = 102.65 mg/dL y 103.79 mg/dL, respectivamente). Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos períodos, ni en este metabolito ni en los demás evaluados.

Tabla 2. Hemograma completo y parámetros metabólicos de 27 familiares antes y después del manejo profiláctico con una CDS, para prevenir el desarrollo de síntomas similares a la COVID19

Parámetro	Antes CDS media±SD	Después CDS media±SD	<i>p</i>-value $\alpha = 0.05$	Valores de referencia
Glóbulos rojos ($10^6/\mu\text{L}$)	5.02 ± 0.59	4.69 ± 0.89	0.22	4.39 - 6.10
Hemoglobina (gr/dL)	17.44 ± 7.26	14.11 ± 2.69	0.13	13.80 - 18.50
Hematocrito (%)	45.59 ± 12.80	42.73 ± 7.85	0.36	35.40 - 49.40
MCV (fL)	80.05 ± 22.56	90.36 ± 8.23	0.02*	84.40 - 100.00
MCH (pg)	36.82 ± 17.50	30.97 ± 2.40	0.45	27.10 - 33.5
MCHC (gr/dL)	30.79 ± 5.44	32.11 ± 1.45	0.84	31.60 - 34.80
Plaquetas (10^3)	264.21 ± 59.78	239.62 ± 39.11	0.27	147 - 384
MPV (fL)	9.47 ± 1.75	9.60 ± 1.39	0.73	9.60 - 13.40

Continuación Tabla 2.

Glóbulos blancos (10 ³)	6.93 ± 1.73	6.94 ± 1.81	0.79	3.84 - 9.79
Neutrófilos (%)	62.31 ± 7.29	61.05 ± 7.77	0.39	39.60 - 76.10
Linfocitos (%)	29.42 ± 6.37	29.51 ± 8.48	0.73	15.50 - 48.60
Monocitos (%)	5.43 ± 2.13	5.97 ± 1.81	0.43	3.40 - 10.10
Eosinófilos (%)	2.21 ± 2.43	1.88 ± 1.70	0.91	0.30 - 4.50
Basófilos (%)	0.56 ± 0.56	0.41 ± 0.48	0.35	0.00 - 1.60
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	147.43 ± 24.30	194.95 ± 72.57	0.22	139 - 205
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	26.21 ± 8.43	27.41 ± 9.47	0.34	12 - 35
Alalino aminotransferasa (UI/L)	31.08 ± 13.27	26.72 ± 13.09	0.22	9 - 47
Gamma-glutamyl Transferasa (UI/L)	33.77 ± 21.88	43.18 ± 29.18	0.28	13- 82
Sodio (mmol/L)	139.24 ± 1.56	138.78 ± 1.72	0.79	136 - 145
Cloro (mmol/L)	104.00 ± 3.78	103.94 ± 4.11	0.69	102 - 112
Potasio (mmol/L)	4.37 ± 0.38	4.48 ± 0.48	0.44	3.70 - 5.20
Glucosa (mg/dL)	102.65 ± 15.76	103.79 ± 20.40	0.73	< 100
Urea (mg/dL)	34.57 ± 16.91	45.18 ± 47.43	0.16	19 - 58
BUN (mg/dL)	19.19 ± 8.61	18.87 ± 15.54	0.04	9 - 27
Creatinina (mg/dL)	0.90 ± 0.20	0.90 ± 0.23	0.74	0.77 - 1.32
Colesterol total (mg/dL)	191.25 ± 66.91	174.09 ± 58.41	0.76	< 200
Trigliceridos (mg/dL)	151.78 ± 75.02	141.71 ± 63.80	0.28	< 150
Bilirrubina total (mg/dL)	0.64 ± 0.39	0.73 ± 0.36	1	0.22 - 1.04
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.16 ± 0.13	0.31 ± 0.20	0.64	0.12- 0.42
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.48 ± 0.37	0.42 ± 0.32	1	0.09 - 0.65
Fosfatasa alcalina (UI/L)	79.94 ± 30.42	78.55 ± 29.11	0.48	40 - 130
Proteína total (g/dL)	7.03 ± 0.66	6.99 ± 1.14	0.26	6.50- 8.10
Albúmina sérica (g/dL)	4.14 ± 0.53	4.19 ± 0.85	0.71	3.50 - 5.20

Abreviaturas: MCV, Volumen corpuscular medio; MCH, Hemoglobina corpuscular media; MCHC, Concentración media de hemoglobina corpuscular; MPV, Volumen plaquetario medio; BUN, nitrógeno ureico en sangre; SD, Desviación estándar. *Significancia estadística

El QTc medio fue de 400.08 ms (95% IC: 394.34 ms-405.76 ms) y ningún ECG mostró QTc prolongado (Figura 1). Aunque, el ECG de un hombre mostró un QTc = 442 ms. El intervalo QTc de los familiares en este estudio fue significativamente menor (ANOVA, $P < 0.001$) en comparación con el QTc de los pacientes tratados con el tratamiento convencional para la COVID19 (Hidroxiclороquina y Azitromicina; Chorin *et al.*, 2020; Ramireddy *et al.*, 2020).

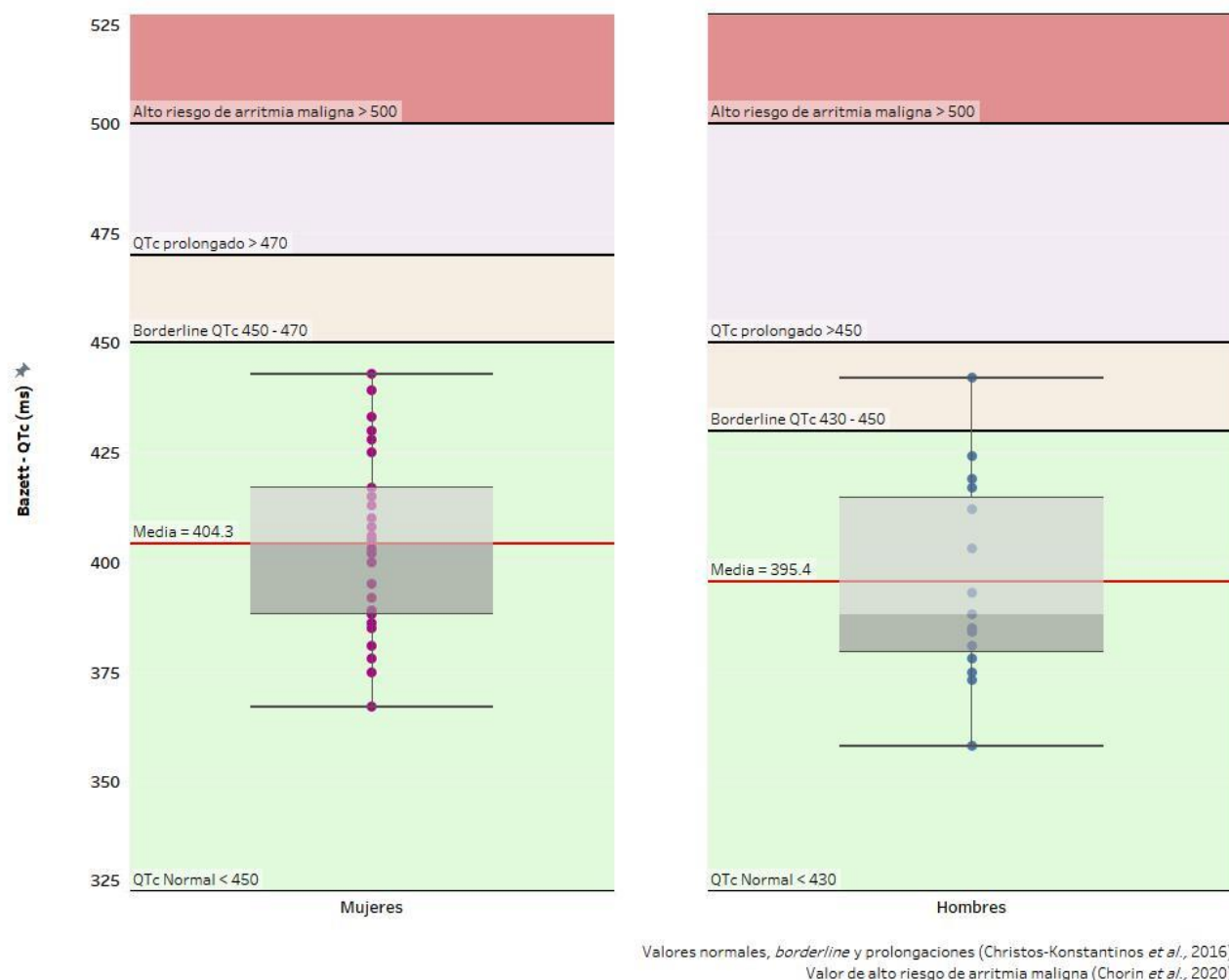


Figura 1. Intervalo QTc (ms) de 50 familiares (mujeres y hombres) después del manejo profiláctico con una CDS para prevenir el desarrollo de síntomas similares a la COVID19.

IV. DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo recopiló información de 1,163 familiares que vivían con pacientes enfermos y que consumieron la CDS de forma profiláctica. En este estudio, la incidencia de síntomas similares a la COVID19 fue del 9.63%, siendo más baja que la tasa de ataque secundario general estimada en el hogar en otros estudios (media = 16.6%, 95% IC: 14.0% - 19.3%; Madewell *et al.*, 2020). Es claro que las personas comúnmente toman medidas de protección en lugares públicos, como lavarse las manos y usar mascarillas, pero descuidan la protección personal en el hogar por considerarlo un lugar “seguro”, lo que ha generado una alta incidencia de contagio entre familiares (Madewell *et al.*, 2020). Es por eso

que los investigadores están haciendo un gran esfuerzo para encontrar una alternativa profiláctica eficaz contra la COVID19.

Algunos estudios han reportado del efecto de profilaxis contra la COVID19 de varios compuestos. La suplementación con vitamina D durante la pandemia de la COVID19 se ha sugerido como medida preventiva debido a su efecto beneficioso sobre el sistema inmunológico (Verdoia y De Luca, 2021); sin embargo, la efectividad fue solo del 40% (Martineau y Forouhi, 2020). Por otro lado, la Ivermectina se ha estudiado ampliamente y se ha demostrado su eficacia profiláctica contra la infección por SARS-CoV-2 (Alam *et al.*, 2020; Elgazzar *et al.*, 2020; Kory *et al.*, 2021). En el presente estudio, se utilizaron los resultados de un meta análisis para comparar la eficacia de la CDS contra la Ivermectina (90,4% frente a 86%, respectivamente), y se evidenció que la eficacia profiláctica de la CDS fue ligeramente superior. A pesar de utilizar variables de exposición y resultados similares, las condiciones y el diseño de los estudios comparados fueron diferentes. Debido a la escasa evidencia disponible de ClO₂/CDS en humanos, consideramos necesario realizar ensayos de control aleatorizados o cohortes prospectivos para comparar el efecto de estas dos sustancias en grupos análogos.

Uno de los fármacos, propuestos como profilácticos, más estudiados es la Hidroxicloroquina (Rajasingham *et al.*, 2021; Rath *et al.*, 2020). Sin embargo, no ha mostrado una reducción significativa del riesgo (RR = 0.72, 95% IC: 0.44–1.16; *P* = 0.18; Rajasingham *et al.*, 2021). Además, se ha informado que el uso de este fármaco causa alteraciones hematológicas, cambios en la función hepática y renal (Agrawal, Goel y Gupta, 2020; Galvañ *et al.*, 2007) y prolongación del intervalo QTc (Chorin *et al.*, 2020; Christos-Konstantinos *et al.*, 2017; Ramireddy *et al.*, 2020). Contrario a los resultados de este estudio, en el que los análisis de sangre no revelaron ninguna alteración sistémica después del consumo de la CDS, similar a lo informado en estudios previos (Lubbers y Bianchine, 1984; Smith y Willhite, 1990). En cuanto a la función cardíaca, el uso de Hidroxicloroquina combinada con Azitromicina en pacientes con la COVID19, induce un intervalo QTc más largo (459 ± 36 ms, Ramireddy *et al.*, 2020; y 463 ± 32 ms, Chorin *et al.*, 2020). En este estudio, solo un familiar presentó el intervalo QTc (442 ms) en el *borderline* (430-450 ms), límite establecido como normal en el 1% de la población (Christos-Konstantinos *et al.*, 2017). En el resto de familiares, el intervalo QTc estuvo dentro de rangos normales durante el manejo profiláctico con la CDS. La infección por la COVID19 se ha asociado con QTc prolongado, independientemente de varios factores clínicos relacionados con la prolongación del QTc. Se ha informado que el riesgo de tener QTc prolongado, aumenta en pacientes tratados con Hidroxicloroquina y Azitromicina, independientemente de la presencia o ausencia de infección por SARS-CoV-2 (Rubin *et al.*, 2021), y podría conducir a un alto riesgo de arritmia maligna (Christos-Konstantinos *et al.*, 2017). En el presente estudio no se encontraron alteraciones en el intervalo QTc en individuos sanos que consumieron

la CDS de forma profiláctica. Se recomienda el diseño de ensayos clínicos en los que se realice un seguimiento detallado para evaluar cualquier posible efecto del Dióxido de Cloro sobre el intervalo QTc.

Con respecto al riesgo asociado con el sexo, las mujeres son las principales cuidadoras de otros miembros del hogar, lo que podría ponerlas en riesgo en caso haber una persona enferma en el hogar (Wenham, Smith y Morgan 2020). Se ha reportado un mayor riesgo de infección por la COVID19 en mujeres que en hombres (RR = 1.66, 95% IC: 1.39–2.00) siendo la esposa la más afectada en comparación con un miembro de la familia que no es cónyuge debido a la intimidad o al contacto directo (por ejemplo, duerme en la misma habitación) con su esposo (Liu *et al.*, 2020). Sin embargo, en este estudio no se encontró evidencia de que las mujeres tuvieran un mayor riesgo de infección que los hombres. Con respecto a la edad, no se encontró evidencia estadística sobre el desarrollo de síntomas similares a la COVID19 en grupos de edad más jóvenes. Los familiares mayores de 35 años presentaron un mayor riesgo, lo cual concuerda con reportes mundiales (Liu *et al.*, 2020; Madewell *et al.*, 2020). Aunque las comorbilidades como la diabetes y la hipertensión han sido reconocidas como factores de riesgo para el desarrollo de la COVID19 (Liu *et al.*, 2020), no se encontraron diferencias estadísticas en el presente estudio. Esto puede deberse a datos clínicos incorrectos o debido al efecto profiláctico del CDS. Sin embargo, esto queda por aclarar en estudios adicionales diseñados específicamente para responder este interrogante.

Este estudio muestra que los casos no exitosos comenzaron con síntomas similares a la COVID19 entre 4 y 5 días después de la solicitud del tratamiento profiláctico. Esto es consistente con estudios previos donde la tasa de transmisibilidad más alta se da al final de la primera semana de infección (To *et al.*, 2020). Los casos de no éxito informaron síntomas esporádicos y leves, principalmente: dolor de cabeza, dolor de garganta, tos, fiebre, malestar, diarrea, mareos, dolor abdominal y fatiga, que ya han sido reportados como síntomas comunes de la COVID19 en otros estudios (Madewell *et al.*, 2020; da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). No obstante, sin un diagnóstico confirmatorio de la COVID19, es imposible asegurar que los familiares estuvieran infectados con SARS-CoV-2.

El ClO₂ en otras formas de aplicación y dosificación se ha clasificado como un compuesto peligroso debido a algunos efectos secundarios informados. Sin embargo, algunos de estos casos notificados se han presentado debido a intoxicación con hipoclorito de sodio (NaClO₂) en lugar de ClO₂. En general, las redes sociales se han inundado de desinformación a través de noticias injustificadas sobre el ClO₂. Incluso las autoridades sanitarias han emitido información errónea (sin base científica) sobre este compuesto en diferentes medios. Si bien parte de esta información puede ser inofensiva, otra parte puede ser peligrosa y puede afectar el desarrollo y la implementación de posibles tratamientos (Osugwu *et al.*,

2021), como es el caso de este compuesto. Nuestros resultados muestran que el uso de una CDS en la dosis utilizada es seguro y no tiene efectos secundarios graves, incluso si se usa en dosis más altas (ninguno de los casos sin éxito informó efectos secundarios después del aumento de la dosis). La seguridad de este compuesto también está respaldada con los resultados de los exámenes sanguíneos, ya que ningún parámetro estuvo fuera del rango normal después de 14 días de tratamiento profiláctico. En los registros clínicos solo se encontraron reportes de trece familiares con efectos secundarios, los cuales desaparecieron con el ajuste de la dosis.

V. LIMITACIONES

Aunque los resultados son muy interesantes, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar este es un estudio observacional retrospectivo, lo que significa que no se puede establecer evidencia concluyente de la efectividad de la CDS porque solo pudimos utilizar la información disponible en las historias clínicas de los familiares, y no pudimos tener ningún control sobre las variables analizadas. Segundo, puede existir un sesgo de información ya que los familiares reportan la información inicial y clínica. En tercer lugar, muchos familiares no se sometieron a pruebas diagnósticas o confirmatorias para el SARS-Cov-2 debido a la situación económica y el alto costo de estas en México. Por lo tanto, fue imposible establecer con certeza que los familiares que informaron algún síntoma similar a la COVID19 tuvieran la enfermedad. Cuarto, los resultados de los estudios utilizados para comparar nuestros resultados se obtienen de diferentes poblaciones y se recopilaron en otras condiciones, por lo que estas comparaciones deben interpretarse con precaución. En quinto lugar, la interpretación general de los hallazgos puede verse restringida debido a la falta de información adicional (por ejemplo, cuidado personal, hábitos alimenticios, proximidad y relación con los pacientes, etc.). Estas y otras variables deben tenerse en cuenta en estudios futuros.

VI. CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que intenta determinar la efectividad de una solución acuosa de Dióxido de Cloro para prevenir el desarrollo de síntomas similares a la COVID19. Demostramos una efectividad del 90.4% en la prevención del brote de síntomas similares a la COVID19 en las condiciones dadas. El análisis de sangre no reveló ninguna alteración sistémica tras el consumo de la CDS. Nuestros resultados sugieren que el uso correcto de ClO_2 como solución es seguro para el consumo humano en una concentración y dosificación adecuadas. Por lo tanto, consideramos que los hallazgos recientes con respecto al Dióxido de Cloro justifican la implementación de ECA para evaluar su eficacia contra el SARS-CoV-2. Además, esto puede abrir un nuevo campo de investigación sobre el uso potencial de nuevos compuestos para resolver problemas de salud pública actuales y futuros. Finalmente, invitamos a más grupos de investigación a considerar esta solución para futuros estudios.

REFERENCIAS

- [1] Agrawal, Sumita, Akhil Dhanesh Goel, and Nitesh Gupta. 2020. "Emerging Prophylaxis Strategies against COVID-19." *Monaldi Archives for Chest Disease* 90:169–72.
- [2] Alam, Mohammed Tarek, Rubaiul Murshed, Pauline Francisca Gomes, Zafor Md. Masud, Sadia Saber, Mainul Alam Chaklader, Fatema Khanam, Monower Hossain, Abdul Basit Ibne Momen Momen, Naz Yasmin, Rafa Faaria Alam, Amrin Sultana, and Rishad Choudhury Robin. 2020. "Ivermectin as Pre-Exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka – An Observational Study." *European Journal of Medical and Health Sciences* 2(6):1–5.
- [3] Bryant, Andrew, Theresa Lawrie, Edmund Fordham, Mitchell Scott, Sarah Hill, and Tony Tham. 2021. "Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis." *PREPRINT (Version 1) Available at Research Square* 1–25.
- [4] Chorin, Ehud, Lalit Wadhwani, Silvia Magnani, Matthew Dai, Roi Bar-cohen, Edward Kogan, Chirag Barbhuiya, Anthony Aizer, Douglas Holmes, Scott Bernstein, Michael Spinelli, David S. Park, Carugo Stefano, and Larry A. Chinitz. 2020. "QT Interval Prolongation and Torsade de Pointes in Patients with COVID-19 Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin." *Heart Rhythm* 17:1425–33.
- [5] Christos-Konstantinos, Antoniou, Dilaveris Polychronis, Manolakou Panagiota, Galanakis Spyridon, Magkas Nikolaos, Gatzoulis Konstantinos, and Tousoulis Dimitrios. 2017. "QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem?" *European Cardiology Review* 12(2):112–20.
- [6] Dahlberg, Pia, Ulla Britt Diamant, Thomas Gilljam, Annika Rydberg, and Lennart Bergfeldt. 2021. "QT Correction Using Bazett's Formula Remains Preferable in Long QT Syndrome Type 1 and 2." *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 26:e12804.
- [7] Díaz Piedra, Pablo, Gabriela Olay Fuentes, Ricardo Hernández Gómez, Daniel Cervantes-Villagrana, José Miguel Presno-Bernal, and Luz Elena Alcántara Gómez. 2012. "Determinación de Los Intervalos de Referencia de Biometría Hemática En Población Mexicana." *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 59(4):243–50.
- [8] Elgazzar, Ahmed, Basma Hany, Shaimaa Abo Youssef, Mohy Hafez, Hany Moussa, and Abdelaziz Eltaweel. 2020. "Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and Prophylaxis of COVID-19 Pandemic." *PREPRINT (Version 2) Available at Research Square* 1–13.
- [9] Galvañ, Vicente Giner, María Rosa Oltra, Diego Rueda, María José Esteban, and Josep Redón. 2007. "Severe Acute Hepatitis Related to Hydroxychloroquine in a Woman with Mixed Connective Tissue Disease." *Clinical Rheumatology* 26(6):971–72.
- [10] Gupta, Dhyuti, Ajaya Kumar Sahoo, and Alok Singh. 2020. "Ivermectin: Potential Candidate for the Treatment of Covid 19." *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 24(4):369–71.

- [11] Insignares-Carrione, Eduardo, Blanca Bolano Gómez, and Andreas Ludwig Kalcker. 2020. "Chlorine Dioxide in COVID-19: Hypothesis about the Possible Mechanism of Molecular Action in SARS-CoV-2." *Journal of Molecular and Genetic Medicine* 14(5):1–8.
- [12] Kály-Kullai, K., M. Wittmann, Z. Noszticzius, and László Rosivall. 2020. "Can Chlorine Dioxide Prevent the Spreading of Coronavirus or Other Viral Infections? Medical Hypotheses." *Physiology International* 107(1):1–11.
- [13] Kory, Pierre, Gianfranco Umberto Meduri, Joseph Varon, Jose Iglesias, and Paul E. Marik. 2021. "Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19." *American Journal of Therapeutics* 28(3):e299–318.
- [14] Liu, Tao, Wenjia Liang, Haojie Zhong, Jianfeng He, Zihui Chen, Guanhao He, Tie Song, Shaowei Chen, Ping Wang, Jialing Li, Yunhua Lan, Mingji Cheng, Jinxu Huang, Jiwei Niu, Liang Xia, Jianpeng Xiao, Jianxiong Hu, Lifeng Lin, Qiong Huang, Zuhua Rong, Aiping Deng, Weilin Zeng, Jiansen Li, Xing Li, Xiaohua Tan, Min Kang, Lingchuan Guo, Zhihua Zhu, Dexin Gong, Guimin Chen, Moran Dong, and Wenjun Ma. 2020. "Risk Factors Associated with COVID-19 Infection: A Retrospective Cohort Study Based on Contacts Tracing." *Emerging Microbes and Infections* 9(1):1546–53.
- [15] Long, Chunqin, Huaxiang Xu, Qinglin Shen, Xianghai Zhang, Bing Fan, Chuanhong Wang, Bingliang Zeng, Zicong Li, Xiaofen Li, and Honglu Li. 2020. "Diagnosis of the Coronavirus Disease (COVID-19): RRT-PCR or CT?" *European Journal of Radiology* 126:108961.
- [16] Lubbers, J. R., and J. R. Bianchine. 1984. "Effects of the Acute Rising Dose Administration of Chlorine Dioxide, Chlorate and Chlorite to Normal Healthy Adult Male Volunteers." *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology : Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 5:215—228.
- [17] Lubbers, Judith R., Sudha Chauhan, and Joseph R. Bianchine. 1981. "Controlled Clinical Evaluations of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate in Man." *Toxicological Sciences* 1(4):334–38.
- [18] Madewell, Zachary J., Yang Yang, Ira M. Longini, Elizabeth Halloran, and Natalie E. Dean. 2020. "Household Transmission of SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Network Open* 3(12):e2031756.
- [19] Martineau, Adrian R., and Nita G. Forouhi. 2020. "Vitamin D for COVID-19: A Case to Answer?" *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 8:735–36.
- [20] Meo, S. A., D. C. Klonoff, and J. Akram. 2020. "Efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 24(8):4539–47.
- [21] Noszticzius, Zoltán, Maria Wittmann, Kristóf Kály-Kullai, Zoltán Beregvári, István Kiss, László Rosivall, and János Szegedi. 2013. "Chlorine Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent." *PLoS ONE* 8(11):e79157.
- [22] Ogata, Norio. 2012. "Inactivation of Influenza Virus Haemagglutinin by Chlorine Dioxide:

- Oxidation of the Conserved Tryptophan 153 Residue in the Receptor-Binding Site.” *Journal of General Virology* 93:2558–63.
- [23] Olay Fuentes, Gabriela, Pablo Díaz Piedra, Ricardo Hernández Gómez, Daniel Cervantes-Villagrana, José Miguel Presno-Bernal, and Luz Elena Alcántara Gómez. 2013. “Determinación de Intervalos de Referencia Para Química Clínica En Población Mexicana.” *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio* 60(1):43–51.
- [24] Osuagwu, Uchechukwu L., Chundung A. Miner, Dipesh Bhattarai, Khathutshelo Percy Mashige, Richard Oloruntoba, Emmanuel Kwasi Abu, Bernadine Ekpenyong, Timothy G. Chikasirimobi, Piwuna Christopher Goson, Godwin O. Ovenseri-Ogbomo, Raymond Langsi, Deborah Donald Charwe, Tanko Ishaya, Obinna Nwaeze, and Kingsley Emwinyore Agho. 2021. “Misinformation about COVID-19 in Sub-Saharan Africa: Evidence from a Cross-Sectional Survey.” *Health Security* 19(1):44–56.
- [25] Park, Myungsun, Joungha Won, Byung Yoon Choi, and Justin C. Lee. 2020. “Optimization of Primer Sets and Detection Protocols for SARS-CoV-2 of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Using PCR and Real-Time PCR.” *Experimental and Molecular Medicine* 52(6):963–77.
- [26] Rajasingham, Radha, Ananta S. Bangdiwala, Melanie R. Nicol, Caleb P. Skipper, Katelyn A. Pastick, Margaret L. Axelrod, Matthew F. Pullen, Alanna A. Nascene, Darlisha A. Williams, Nicole W. Engen, Elizabeth C. Okafor, Brian I. Rini, Ingrid A. Mayer, Emily G. McDonald, Todd C. Lee, Peter Li, Lauren J. MacKenzie, Justin M. Balko, Stephen J. Dunlop, Katherine H. Hullsieck, David R. Boulware, and Sarah M. Lofgren. 2021. “Hydroxychloroquine as Pre-Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial.” *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 72(11):e835–43.
- [27] Ramireddy, Archana, Harpriya Chugh, Kyndaron Reinier, Joseph Ebinger, Eunice Park, Michael Thompson, Eugenio Cingolani, Susan Cheng, Eduardo Marban, Christine M. Albert, and Sumeet S. Chugh. 2020. “Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for Qt Interval Monitoring.” *Journal of the American Heart Association* 9(12):e017144.
- [28] Rathi, Sahaj, Pranav Ish, Ashwini Kalantri, and Shriprakash Kalantri. 2020. “Hydroxychloroquine Prophylaxis for COVID-19 Contacts in India.” *The Lancet Infectious Diseases* 20(10):1118–19.
- [29] da Rosa Mesquita, Rodrigo, Luiz Carlos Francelino Silva Junior, Fernanda Mayara Santos Santana, Tatiana Farias de Oliveira, Rafaela Campos Alcântara, Gabriel Monteiro Arnozo, Etvaldo Rodrigues da Silva Filho, Aisla Graciele Galdino dos Santos, Euclides José Oliveira da Cunha, Saulo Henrique Salgueiro de Aquino, and Carlos Dornels Freire de Souza. 2021. “Clinical Manifestations of COVID-19 in the General Population: Systematic Review.” *The Central European Journal of Medicine* 133(377):382.
- [30] Rubin, Geoffrey A., Amar D. Desai, Zilan Chai, Aijin Wang, Qixuan Chen, Amy S. Wang, Cameron Kemal, Haajra Baksh, Angelo Biviano, Jose M. Dizon, Hiran Yarmohammadi, Frederick Ehlert,

- Deepak Saluja, David A. Rubin, John P. Morrow, Uma Mahesh R. Avula, Jeremy P. Berman, Alexander Kushnir, Mark P. Abrams, Jessica A. Hennessey, Pierre Elias, Timothy J. Poterucha, Nir Uriel, Christine J. Kubin, Elijah Lasota, Jason Zucker, Magdalena E. Sobieszczyk, Allan Schwartz, Hasan Garan, Marc P. Waase, and Elaine Y. Wan. 2021. "Cardiac Corrected QT Interval Changes among Patients Treated for COVID-19 Infection during the Early Phase of the Pandemic." *JAMA Network Open* 4:1–14.
- [31] Shamshina, Julia L., and Robin D. Rogers. 2020. "Are Myths and Preconceptions Preventing Us from Applying Ionic Liquid Forms of Antiviral Medicines to the Current Health Crisis?" *International Journal of Molecular Sciences* 21(17):1–16.
- [32] Smith, David L., John-Paul Grenier, Catherine Batte, and Bradley Spieler. 2020. "A Characteristic Chest Radiographic Pattern in the Setting of the COVID-19 Pandemic." *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2(5):e200280.
- [33] Smith, Roger P., and Calvin C. Willhite. 1990. "Chlorine Dioxide and Hemodialysis." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 11(1):42–62.
- [34] StataCorp. 2017. "Stata Statistical Software: Release 15."
- [35] To, Kelvin Kai Wang, Owen Tak Yin Tsang, Wai Shing Leung, Anthony Raymond Tam, Tak Chiu Wu, David Christopher Lung, Cyril Chik Yan Yip, Jian Piao Cai, Jacky Man Chun Chan, Thomas Shiu Hong Chik, Daphne Pui Ling Lau, Chris Yau Chung Choi, Lin Lei Chen, Wan Mui Chan, Kwok Hung Chan, Jonathan Daniel Ip, Anthony Chin Ki Ng, Rosana Wing Shan Poon, Cui Ting Luo, Vincent Chi Chung Cheng, Jasper Fuk Woo Chan, Ivan Fan Ngai Hung, Zhiwei Chen, Honglin Chen, and Kwok Yung Yuen. 2020. "Temporal Profiles of Viral Load in Posterior Oropharyngeal Saliva Samples and Serum Antibody Responses during Infection by SARS-CoV-2: An Observational Cohort Study." *The Lancet Infectious Diseases* 20(5):565–74.
- [36] U.S. Environmental Protection Agency. 2000. "Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite." *CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2* (September):1–49.
- [37] Verdoia, M., and G. De Luca. 2021. "Potential Role of Hypovitaminosis D and Vitamin D Supplementation during COVID-19 Pandemic." *QJM: An International Journal of Medicine* 114(1):3–10.
- [38] Wenham, Clare, Julia Smith, and Rosemary Morgan. 2020. "COVID-19: The Gendered Impacts of the Outbreak." *The Lancet* 395(10227):846–48.
- [39] Xiang, Fei, Xiaorong Wang, Xinliang He, Zhenghong Peng, Bohan Yang, Jianchu Zhang, Qiong Zhou, Hong Ye, Yanling Ma, Hui Li, Xiaoshan Wei, Pengcheng Cai, and Wan Li Ma. 2020. "Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019." *Clinical Infectious Diseases* 71(8):1930–34.
- [40] Yu, Xiaoqi, Dong Wei, Yongyan Chen, Donghua Zhang, and Xinxin Zhang. 2020. "Retrospective Detection of SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Influenza-like Illness." *Emerging Microbes and Infections* 9:1–12.
- [41] Zainol Rashid, Zetti, Siti Norlia Othman, Muttaqillah Najihan Abdul Samat, Umi Kalsom Ali, and

Kon Ken Wong. 2020. “Diagnostic Performance of COVID-19 Serology Assays.” *Malaysian Journal of Pathology* 42(1):13–21.

Versión en español:

Dióxido de Cloro como tratamiento alternativo para la COVID19

Manuel Aparicio-Alonso¹, Carlos A. Domínguez-Sánchez², Marina Banuet-Martínez³
^{1,2,3} Centro Médico Jurica, Querétaro, México

RESUMEN: En diciembre de 2019, se informó el primer caso de la COVID19 en Wuhan, China y se extendió rápidamente por todo el mundo. Esta enfermedad ha causado millones de muertes y, hasta la fecha, no existe un fármaco totalmente eficaz contra esta enfermedad. Este estudio evaluó los efectos negativos y positivos del Dióxido de Cloro (ClO₂) como terapia alternativa para el tratamiento de la COVID19. Se recogió información de las historias clínicas de 1,136 pacientes tratados por la COVID19 con tres protocolos diferentes de una solución acuosa de ClO₂ a una dosis media de 1.41 mg/kg. El tiempo medio de resolución de los síntomas fue de 4.84 días y el tratamiento completo fue de 15.87 días. Además, el 6.78% de los pacientes presentó reacciones adversas leves y esporádicas como dolor de cabeza, mareos, vómitos, diarreas y náuseas. Ningún efecto secundario puso en peligro la salud de los pacientes. Los análisis de sangre no revelaron ninguna anomalía sistémica después del consumo de ClO₂. Las enzimas hepáticas, la glucosa, el colesterol total y los triglicéridos disminuyeron a valores normales al final del tratamiento. Sin complicaciones, el 99.03% de los pacientes fueron dados de alta. Nuestros hallazgos muestran que, cuando se usa en la concentración y dosis adecuadas, el ClO₂ como solución trata eficazmente la COVID19 y, al mismo tiempo, es seguro para el consumo humano.

Palabras clave: Dióxido de Cloro, COVID19, Tratamiento, Pandemia, Efectos a largo plazo,

I. INTRODUCCIÓN

La nueva enfermedad reportada a finales de 2019 (COVID19), causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, se caracteriza principalmente por síntomas respiratorios agudos acompañados de fiebre, malestar, dolor de cabeza y, ocasionalmente, síntomas digestivos y nerviosos (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021; Tian *et al.*, 2020). Estos síntomas son causados por respuestas inflamatorias excesivas (Derosa *et al.*, 2020; Melenotte *et al.*, 2020) y coagulopatías debido al daño endotelial causado por la proteína *spike* del SARS-CoV-2 (Qin *et al.*, 2021). Desde principios de 2020, cuando la Organización Mundial de la Salud la declaró, la pandemia de la COVID19 ha afectado gravemente a la mayoría de los países en términos de morbilidad y mortalidad, y en términos del costo económico y social de las medidas tomadas para frenar la pandemia. Uno de los principales desafíos que plantea esta enfermedad ha sido encontrar medicamentos efectivos para tratar la COVID19 (Rees *et al.*, 2020).

El Dióxido de Cloro (ClO₂) es un gas soluble que se utiliza en diferentes países para desinfectar el agua potable (Insigares-Carrione *et al.*, 2020; Lubbers & Bianchine, 1984; Ma *et al.*, 2017) debido a su actividad antimicrobiana (Ogata *et al.*, 2016). Cuando están presentes tanto en aire como en agua, el ClO₂ se distribuye entre las dos fases en una relación de equilibrio determinada por la temperatura y la presión atmosférica (U.S. Environmental Protection Agency, 2000). Se sabe que el ClO₂ desnaturaliza los residuos

de tirosina y triptófano debido a la oxidación (Ogata, 2012; Ogata *et al.*, 2016), y también tiene acción inmunomoduladora ya que inhibe la transcripción de NF- κ B (Rubio-Casillas & Cambra-Madrid, 2021; Schieven *et al.*, 2002). En este contexto, es posible suponer que el ClO_2 puede reaccionar con la proteína *spike* del SAR-CoV-2 (compuesta por 54 residuos de tirosina, 12 de triptófano y 40 residuos de cisteína) e inactivar el virus (Ogata & Miura, 2021). Además, al neutralizar las moléculas reactivas de oxígeno y las citocinas con ClO_2 (Yeturu *et al.*, 2016; Zirwas & Fichtel, 2018), es posible controlar la inflamación excesiva asociada con la COVID-19 severa (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). Aunque también se pueden encontrar residuos de cisteína, tirosina y triptófano en los tejidos humanos, el ClO_2 es mucho menos tóxico para los humanos o los animales que para las bacterias y los virus debido a su selectividad por tamaño (Noszticzius *et al.*, 2013; Zirwas & Fichtel, 2018) y debido al contenido de antioxidantes como el glutatión en células de mamíferos (Kály-Kullai *et al.*, 2020). Si bien el ClO_2 se ha clasificado como un compuesto peligroso cuando se usa en otras aplicaciones, formas y dosis, debido a algunos efectos secundarios no letales informados (Kály-Kullai *et al.*, 2020); es importante considerar que la mayoría de estos casos son informes clínicos de intoxicación con clorito de sodio (NaClO_2) o hipoclorito de sodio (lejía, NaClO), y no con ClO_2 . Independientemente, las autoridades sanitarias han emitido información engañosa que carece de evidencia científica sobre la toxicidad de este compuesto químico, lo que afecta el desarrollo e implementación del ClO_2 como posible tratamiento para la COVID19.

Hasta la fecha, ninguno de los medicamentos aprobados o autorizados de emergencia por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, del inglés: *Food and Drug Administration*) para tratar la COVID19 ha demostrado una alta eficacia para reducir los síntomas, la hospitalización y la muerte. Por eso es fundamental evaluar nuevos compuestos, como la Ivermectina (Bryant *et al.*, 2021; Rajter *et al.*, 2021), que puedan reducir el impacto de la pandemia actual. La evidencia sobre la seguridad y eficacia del ClO_2 apenas está comenzando a ser aceptada en la comunidad médica, aunque las instituciones reguladoras oficiales aún no la aceptan. En este estudio examinamos datos médicos de 1,136 pacientes que presentaron la COVID19 que usaron soluciones acuosas de ClO_2 (CDS, del inglés: *Chlorine Dioxide Solution*) como tratamiento alternativo. Evaluamos los efectos secundarios producidos por el consumo de una CDS y su potencial efectividad para prevenir casos graves y la muerte por la COVID19.

II. MÉTODOS

Recopilación de datos: información básica y clínica

Se revisaron las historias clínicas de 1,136 pacientes positivos/sospechosos de la COVID19 (atendidos por el mismo médico) que voluntariamente solicitaron manejo terapéutico en casa, en México; estos registros variaron del 30 de mayo de 2020 al 15 de enero de 2021. Los criterios de inclusión para los registros clínicos fueron los siguientes: **1)** Pacientes que fueron diagnosticados mediante pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR, del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*) para SARS-CoV-2, detección de antígenos, y anticuerpos específicos para inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) contra el SARS-CoV-2); tomografía computarizada de los pulmones, radiografías de tórax o una combinación de manifestaciones

clínicas como dolor de cabeza, fiebre, tos, dolor de garganta, disnea, malestar y fatiga (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021; Unim *et al.*, 2021); **2)** pacientes que fueron informados de los beneficios y posibles efectos secundarios del consumo de ClO_2 antes de iniciar el tratamiento y que habían firmado el consentimiento informado.

Las variables que se recolectaron de la historia clínica fueron: sexo, edad, comorbilidades, medicación previa, fecha de inicio, fecha de alta o fecha de muerte, efectos secundarios posteriores al consumo de una CDS, mililitros de ClO_2 consumidos por día (" ClO_2 por día"), saturación parcial de oxígeno (SpO_2), suplementación de oxígeno (O_2 L/min) y síntomas de tipo COVID19. Además, se calcularon seis variables para cada paciente a partir de los datos recopilados: duración de los síntomas similares a la COVID19 ("días de síntomas"), duración del tratamiento ("duración del tratamiento"), mililitros de ClO_2 consumidos durante todo el tratamiento ("total ClO_2 "), dosis de ClO_2 durante el tratamiento ("dosis de ClO_2 "), costo de ClO_2 por día ("costo por día") y costo de ClO_2 durante todo el tratamiento ("costo total"). Además, la gravedad de la enfermedad de los pacientes (leve, moderada o severa) se determinó de acuerdo con los parámetros establecidos en las Pautas de tratamiento de la enfermedad por coronavirus (COVID19) (Panel de pautas de tratamiento de la COVID19, 2020) y los algoritmos provisionales para la atención de la COVID19 del Instituto Mexicano del Seguro Social (Instituto Mexicano del Seguro Social, 2020).

Manejo terapéutico: solución de dióxido de cloro

Se analizaron dos grupos de pacientes: **1)** Pacientes multifármacos: personas que consumen fármacos habitualmente utilizados para tratar la COVID19 (Azytromicina, Dexametasona, Ivermectina e Hidroxicloroquina) más una CDS, y **2)** Pacientes exclusivamente ClO_2 : personas tratadas solo con una CDS. Todos los pacientes fueron tratados en casa por sus familiares o enfermeras siguiendo las indicaciones del médico tratante. Para el tratamiento de la COVID19 se utilizaron dos tipos de soluciones acuosas orales elaboradas con ClO_2 a 3000ppm (3mg/ml): **Protocolo C** (ClO_2 en 1000ml de agua, dividido en diez tomas de 100ml que se administraron por vía oral cada hora, por día) y **Protocolo F** (ClO_2 en 500ml de agua, dividido en diez tomas de 50ml, cada 15 minutos, de 1 a 5 veces al día). Para uso intravenoso, **Protocolo Y** (ClO_2 en 500 ml de solución salina estéril al 0,9% más 5 ml de gluconato de calcio al 10% y 10 ml de bicarbonato sódico al 7.5%; administrados a una velocidad media de 70 ml por hora). Todos los pacientes iniciaron el tratamiento contra la COVID19 con el Protocolo F y, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, se colocaron en los Protocolos C, F o Y hasta que se resolvieron los síntomas. Tras la desaparición de los síntomas, continuaron con el Protocolo C como mantenimiento hasta finalizar el tratamiento (14-21 días según la gravedad de la enfermedad).

El ClO_2 utilizado por los pacientes para uso oral se obtuvo mediante la oxidación de clorito de sodio al 28% (NaClO_2) y ácido clorhídrico (HCl) al 4% como activador (Kály-Kullai *et al.*, 2020). Para uso intravenoso, el ClO_2 se produjo con el método de electrólisis de membrana (Ma *et al.*, 2017). De acuerdo con las instrucciones dadas a cada paciente, la solución de ClO_2 se mantuvo en una botella cerrada, protegida de la luz solar directa y mantenida por debajo de 11°C (Kály-Kullai *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2019).

Estado físico general de los pacientes

Los síntomas informados voluntariamente por los pacientes se utilizaron para calcular la incidencia de cada síntoma similar a la COVID19. Los pacientes que fallecieron durante el curso de la enfermedad se consideraron casos no exitosos del tratamiento. El estado clínico de los pacientes se evaluó en un subconjunto de 57 pacientes (principalmente casos severos de la COVID19) para los que había datos sobre hemograma completo y una prueba de panel de biomarcadores metabólicos antes y después del tratamiento. Como valores de referencia, se utilizaron los reportados para la población adulta mexicana sana (Díaz Piedra *et al.*, 2012; Olay Fuentes *et al.*, 2013).

Análisis estadístico

Un análisis inicial de los datos mediante estadística descriptiva permitió obtener una visión global de la información básica en los pacientes incluidos en este estudio. Antes del análisis adecuado de los datos, se examinó la distribución de cada variable. Las variables se desviaron de una distribución normal y hubo evidencia de heterocedasticidad; así, utilizamos las pruebas de Kruskal-Wallis para comparar los valores de ClO₂ por día, días de síntomas, duración del tratamiento, ClO₂ total administrado, dosis de ClO₂, costo por día y costo total entre la gravedad de la enfermedad (leve, moderada y severa). La duración de los síntomas y la duración del tratamiento entre comorbilidades también se analizó mediante las pruebas de Kruskal-Wallis. La prueba de suma de rangos de Wilcoxon se utilizó para comparar los días de síntomas y la duración del tratamiento entre pacientes con múltiples fármacos y pacientes exclusivamente con ClO₂, también para comparar los resultados entre los análisis de sangre (hemogramas completos y prueba del panel metabólico) antes y después del tratamiento. La efectividad del tratamiento se evaluó dividiendo los casos no exitosos por el número total de pacientes. Se ajustó un modelo de regresión lineal con transformación logarítmica para analizar la asociación de la duración del tratamiento hasta el final de los síntomas, con SpO₂ y O₂ L/min. Se ajustó una regresión logística para analizar la asociación de edad, sexo y comorbilidades con la gravedad de la enfermedad. Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los resultados continuos se midieron como la diferencia de medias y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para reducir el sesgo de información en este estudio, el médico tratante no participó en la digitalización ni en el análisis estadístico. Todos los análisis se realizaron utilizando R v.3.6.1. (R Core Team, 2020).

Aprobación ética

El Comité de Ética del Centro Médico Jurica eximió la necesidad de aprobación ética y la necesidad de obtener consentimiento para la recolección, análisis y publicación de datos obtenidos retrospectivamente por tratarse de un estudio no intervencionista en el que la información fue capturada de registros médicos antiguos, manteniendo el anonimato de cada persona y porque todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes del tratamiento.

Disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos utilizados y analizados durante el estudio actual están disponibles del autor correspondiente a solicitud razonable.

III. RESULTADOS

Análisis descriptivo de pacientes

Se recogió información primaria de 1,136 pacientes (Tabla 1) en 30 estados de México, principalmente Querétaro (53.07%), Ciudad de México (10.22%) y Jalisco (5.11%). De todo el conjunto de la muestra, 487 (42,87%) pacientes fueron diagnosticados como positivos para la COVID19 mediante pruebas moleculares o imágenes de diagnóstico, los 649 pacientes restantes (57.13%) fueron diagnosticados debido a síntomas similares a la COVID19. Al final del tratamiento, 213 (18.75%) pacientes se sometieron a una prueba de anticuerpos específicos para SARS-CoV-2, y 154 (72.30%) dieron positivo (93 para IgG y 61 para IgM). Los pacientes se clasificaron según la gravedad de la enfermedad en tres grupos: leve, moderada y severa según los síntomas y la SpO₂.

Tabla 1. Información descriptiva de los 1,136 pacientes de este estudio según la gravedad de la COVID19

SpO ₂ (%)	Gravedad de la COVID19					
	Leve ≥ 95		Moderada 90-94		Severa <90	
Pacientes	n	%	n	%	n	%
Sexo						
Hombre	351	45.23	49	44.95	151	60.16
Mujer	375	48.32	60	55.05	90	35.86
Otro	50	6.44	0	0.00	10	3.98
Edad						
0-9	29	3.74	0	0.00	1	0.40
10-19	48	6.18	5	4.59	0	0.00
20-29	38	4.90	6	5.50	6	2.39
30-39	49	6.31	7	6.42	9	3.58
40-49	80	10.31	18	16.51	13	5.18
50-59	64	8.25	19	17.43	42	16.73
60-69	41	5.28	10	9.17	23	9.16
>70	31	3.99	12	11.01	33	13.15
No info	396	51.03	32	29.36	124	42.63

Este estudio estuvo compuesto por 551 (48.50%), hombres 525 (46.21%) mujeres y 60 (5.28%) de los que no se disponía de información sobre el sexo. La gravedad se asoció con el sexo ($\chi^2 = 16.89$, gl = 2,

$P = 0.0002$); los hombres tuvieron 1.8 veces más probabilidades que las mujeres de desarrollar un caso grave de la COVID19 (RR = 1.8, IC 95%: 1.33-2.42, $P < 0.001$). La edad promedio fue de 46.72 (rango 1-93) años, y la COVID19 fue más prevalente en los grupos de edad de 40 a 49 y 50 a 60 años (19.01%, 21.04%, respectivamente). El riesgo de desarrollar una enfermedad severa se determinó por edad ($\chi^2 = 82$, gl = 7, $P < 0.0001$), aumentando en un 4% por cada año de vida (OR = 1.04, IC 95%: 1.03-1.05, $P < 0.001$). El riesgo de presentar una enfermedad severa fue mayor a partir de los 30 años (Figura. S1 y Figura. S2).

Los pacientes informaron un total de 25 síntomas diferentes, siendo los síntomas más frecuentes (Tabla S1) dolor de cabeza (49.65%), malestar (44.45%), dolor de garganta (37.41%), fiebre (22.89%), tos seca (17.34%), debilidad (14.70%), dolor torácico (12.32%), disnea (9.5%), anosmia (9.15%) y ageusia (8.71%). La duración media de los síntomas fue de 4.84 días (IC 95%: 4.32 – 5.36 días) y fue diferente según la gravedad de la enfermedad (leve: 2.52 a 3.33 días, moderada: 7.89 a 12.21 días y grave: 6.73 a 9.95 días; Kruskal-Wallis, $\chi^2 = 234.89$, gl = 2, $P < 0.001$. Tabla 2).

Tabla 2. Variables calculadas a partir de los datos recogidos de pacientes tratados con una solución acuosa de Dióxido de Cloro (CDS) contra la COVID19.

	Gravedad de la enfermedad		
	Leve	Moderada	Severa
Días de síntomas	2.52-3.33 ^a	7.89-12.21 ^{bc}	6.73-9.95 ^{bc}
Duración del tratamiento	14.86-15.69 ^a	17.19-21.95 ^b	14.41-17.73 ^c
Dosis ClO₂ (mg/kg)	0.87-0.94 ^a	1.16-1.33 ^b	1.98-2.18 ^c
ClO₂ por día (ml)	20.43-21.93 ^a	27.17-30.97 ^b	46.33-50.89 ^c
ClO₂ total (ml)	309.83-337.38 ^a	518.77-619.19 ^b	733.67-828.79 ^b
Costo por día (USD)	1.02-1.10 ^a	1.36-1.55 ^b	2.32-2.54 ^c
Costo total (USD)	15.49-16.87 ^a	25.93-30.96 ^b	36.68-41.44 ^b
^{a,b,c} Significancia estadística por columnas (gravedad de la enfermedad)			
Los valores de la tabla para cada variable se presentan en un intervalo de confianza del 95%.			

Tratamiento con Dióxido de Cloro

Un total de 1,067 (93.96%) pacientes fueron dados de alta tras 15.87 días (IC 95%: 15.35-16.39 días) de tratamiento, 59 (5.19%) abandonaron el tratamiento tras 11.43 días (IC 95%: 7.98-14.88 días), y 10 (0.93%) fueron hospitalizados después de 8.6 días (IC 95%: 2.08-15.11 días) de tratamiento, donde fallecieron. La eficacia calculada del tratamiento con ClO₂ fue del 99.07% (sobrevivieron 1,057 de 1,067 pacientes). Del total de pacientes, 77 (6.78%) refirieron efectos secundarios leves-espóricos posteriores a la ingesta de ClO₂: cefalea (2.20%), diarrea (1.58%), gastritis (1.32%), mareos (1.14%), náuseas (1.05%), vómito (0.44%), erupción cutánea (0.44%), dolor de garganta (0.26%), mialgia (0.18%), colitis (0.18%), taquicardia (0.09%) y escalofríos (0.09%). Seiscientos sesenta y seis pacientes (58.63%) fueron tratados exclusivamente con una CDS, y 470 pacientes (41.37%) fueron tratados contra la COVID19 con cinco o más fármacos además de la CDS (Tabla S2). La duración de los síntomas en los pacientes tratados únicamente con una CDS fue menor en comparación con los tratados con varios fármacos (IC 95%: 2.77-3.75 días frente a 7.33-8.97 días, respectivamente; prueba de suma de rangos de Wilcoxon, $P < 0.001$).

Según la gravedad de la enfermedad y la evolución de los pacientes, se utilizaron diferentes protocolos durante el tratamiento. Novecientos sesenta y un pacientes (84.59%) utilizaron el Protocolo C, 474 (41.72%) utilizaron el Protocolo F y 42 (3.70%) utilizaron el Protocolo Y. El Protocolo C se utilizó ampliamente en pacientes leves y moderados, el Protocolo F en pacientes severos, y el Protocolo Y se utilizó mayoritariamente como tratamiento complementario en los casos severos (Figura 1).

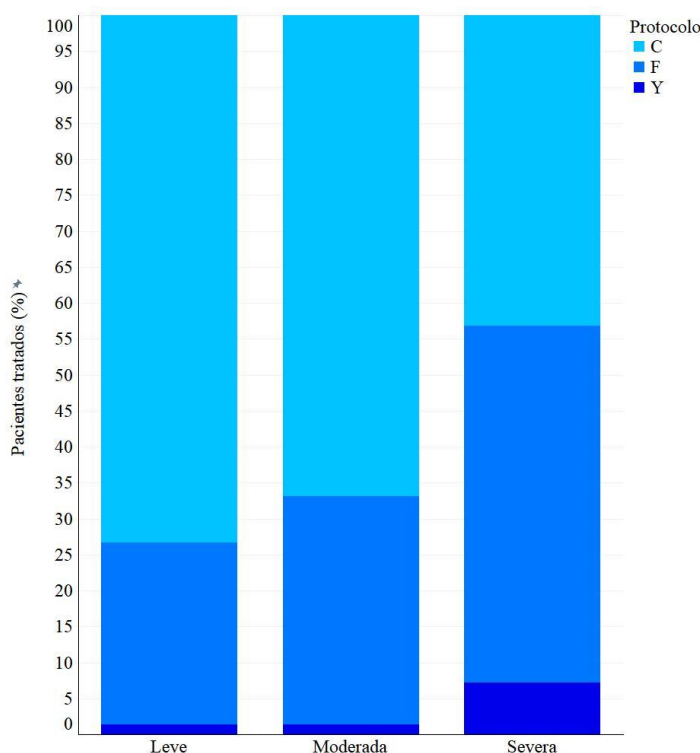


Figura 1. Uso de protocolos de ClO₂ en función de la gravedad de la COVID19

La dosis diaria media utilizada para tratar a los pacientes con la COVID19 fue de 1.41 mg/kg (IC 95%: 0.97-1.85 mg/kg), correspondiente a 32.95 ml por día (IC 95%: 2272-43.18 ml/día) durante 15.87 días (IC 95%: 15.35-16.39 días). Sin embargo, para cada protocolo (C, F e Y), la dosis y los días de consumo variaron según la gravedad de la enfermedad (Tabla 3). En general, los pacientes fueron tratados con las siguientes dosis y duración: Protocolo C (media: 20.16 ml por día [IC 95%: 18.94-21.37 ml/día] durante 8.99 días [IC 95%: 8.46-9.52 días]), Protocolo F (media: 39.13 ml por día [IC 95%: 35.34-42.92 ml/día], 2.75 veces al día [IC 95%: 2.53-2.97 ingestas/día] durante 5.36 días [IC 95%: 4.74-5.98 días]); y Protocolo Y (media: 89.92 ml por día [IC 95%: 46.65-133.19 ml/día] durante 1.77 días [IC 95%: 1.39-2.14 días] en 2.12 infusiones por día [IC 95%: 1.64-2.60 infusiones/día]). Nueve pacientes hicieron gárgaras con una solución acuosa al 0.015% de 5 ml de ClO₂ en 100 ml de agua en caso de dolor de garganta o congestión nasal.

Tabla 3. Posología y días de consumo según gravedad de la enfermedad y protocolo (C, F e Y) en pacientes tratados con una solución acuosa de Dióxido de Cloro (CDS) contra la COVID19.

Protocolo	Gravedad de la enfermedad	n	%	Dosis (mg/kg)	Dosis (ml)	Días de consumo
C	Leve	701	72.94	0.65-0.76	15.22-17.67	9.63-10.81
	Moderada	99	10.30	1.11-1.50	26.00-34.90	6.51-10.21
	Severa	161	16.75	1.16-1.52	27.01-35.46	4.93-7.49
F	Leve	242	51.05	0.80-1.14	18.72-26.50	6.58-8.46
	Moderada	47	9.92	1.39-2.31	32.45-53.91	2.80-6.42
	Severa	185	39.03	2.28-2.97	53.15-69.37	3.39-5.21
Y	Leve	13	30.95	1.10-4.12	25.79-96.10	1.20-2.45
	Moderada	2	4.76	1.40-5.05	32.70-117.90	0.10-3.25
	Severa	27	64.28	3.58-5.40	83.45-126.35	1.27-2.24

La dosis (mg/kg), la dosis (ml) y los días de consumo se presentan en intervalo de confianza del 95%.

Hubo diferencias en la duración del tratamiento (Kruskal-Wallis, $x^2 = 30.42$, $gl = 2$, $P < 0.001$), dosis de ClO_2 (Kruskal-Wallis, $x^2 = 116.62$, $gl = 2$, $P < 0.001$) y ClO_2 por día (Kruskal-Wallis, $x^2 = 72.20$, $gl = 2$, $P < 0.001$) entre los pacientes con la COVID19 leve, moderada o severa (Tabla 3). El ClO_2 promedio consumido por los pacientes a lo largo del tratamiento fue de 557.94 ml (IC 95%: 390.19-725.66 ml), y fue diferente en cada gravedad (leve: 309.83-337.38 ml, moderada: 518.77-619.19 ml y severo: 733.67-828.79 ml; Kruskal-Wallis, $x^2 = 52.05$, $gl = 2$, $P < 0.001$). La duración media estimada de los síntomas es 2.82 (IC del 95%: 1.16-4.47 días, $P < 0.001$) días menos por cada mg/kg de ClO_2 , ajustando la gravedad.

Bienestar físico general

Los pacientes iniciaron el tratamiento con una SpO_2 media del 86.05% (IC 95%: 85.12-87.17%), aumentando el oxígeno en sangre cada día de tratamiento. En total, 126 pacientes (101/251 [40.24%] con síntomas severos, 21/109 [19.27%] con síntomas moderados y 4/776 [0.51%] con síntomas leves) utilizaron oxígeno suplementario (media: 5.77 litros por minuto [IC 95%: 5.18-6.36 l/min] durante 4.32 días [IC 95%: 3.37-5.27 días]). Entre los días 7-8 después del inicio del tratamiento, el 90% de los pacientes refirieron un aumento de la SpO_2 por encima del 90% y una semana después por encima del 95%, a una tasa de $SpO_2 = 3.58 * \ln(\text{duración del tratamiento})$ (Figura 2A). Los días para alcanzar el 90% de SpO_2 no difirieron entre los pacientes que recibieron oxígeno suplementario y los que no (IC 95%: 7.53-9.47 días, $P = 1.00$); sin embargo, los pacientes con oxígeno suplementario tardaron casi cinco días menos en tener una SpO_2 del 95% en comparación con los que no lo usaron (IC 95%: 12.53-14.47 días frente a 18.52-20.48 días, $P = 0.004$). La suplementación con oxígeno disminuyó a una tasa de $O_2 = -2.45 * \ln(\text{duración del tratamiento})$ (Figura 2B). Además, la duración y la cantidad de oxígeno administrado difirieron según la gravedad (Kruskal-Wallis, $x^2 = 9.6382$, $gl = 2$, $P = 0.008$; $x^2 = 16.89$, $gl = 2$, $P = 0.002$; respectivamente).

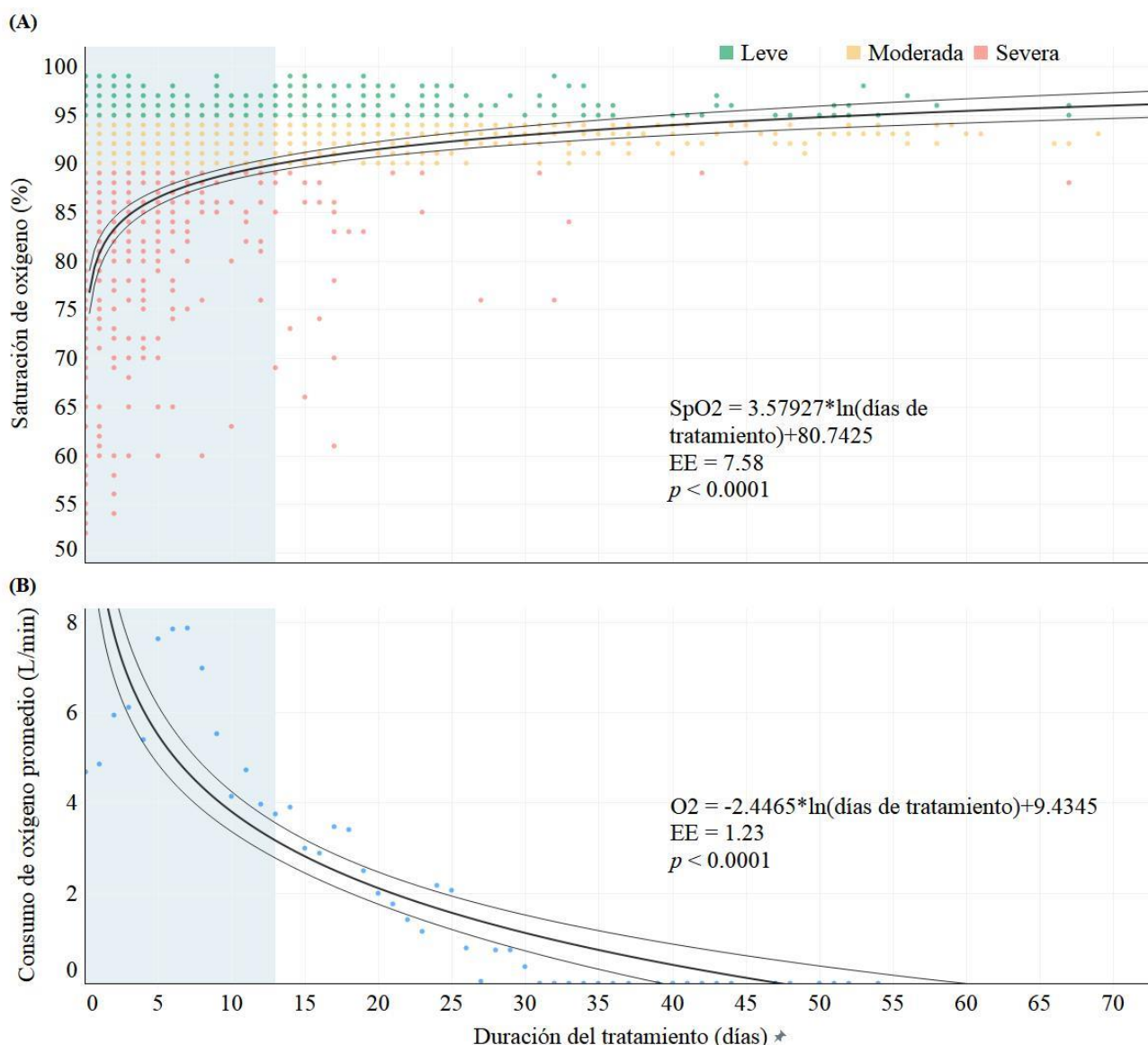


Figura 2. Regresión lineal. Asociación de la duración del tratamiento con **A)** la saturación de oxígeno y **B)** el consumo medio de oxígeno; en pacientes tratados con una solución acuosa de Dióxido de Cloro contra la COVID19.

Todos los parámetros del hemograma completo estaban dentro de los rangos normales antes y después del tratamiento con ClO_2 . Todos los pacientes, para los que se disponía de metabolitos sanguíneos, iniciaron el tratamiento con niveles elevados de ferritina, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, alaline aminotransferasa, gamma-glutamyl transferasa, glucosa, colesterol total y triglicéridos. Después del consumo de ClO_2 , la mayoría de estos parámetros disminuyeron a valores fisiológicos normales. Las excepciones fueron la concentración sérica de ferritina, proteína C reactiva y deshidrogenasa láctica, que disminuyeron pero no alcanzaron niveles normales durante la duración del estudio (Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros sanguíneos analizados antes y después del tratamiento contra la COVID19 con una solución acuosa de Dióxido de Cloro (CDS).

Parámetro sanguíneo	Antes media±SD	Después media±SD	p-value α = 0.05	Valores de referencia
Glóbulos rojos (10 ⁶ /μL)	4.70 ± 0.76	4.73 ± 0.59	0.880	4.39 - 6.10
Hemoglobina (gr/dL)	13.97 ± 2.29	14.24 ± 1.56	0.950	13.80 - 18.50
Hematocrito (%)	42.49 ± 5.81	42.92 ± 4.44	0.950	35.40 - 49.40
MCV (fL)	90.83 ± 5.66	90.93 ± 5.68	0.680	84.40 - 100
MCH (pg)	30.37 ± 2.36	30.48 ± 2.56	0.630	27.10 - 33.5
MCHC (gr/dL)	33.37 ± 1.36	33.12 ± 1.56	0.500	31.60 - 34.80
Plaquetas (10 ³)	266.91 ± 107.73	328.11 ± 336.99	0.950	147 - 384
MPV (fL)	9.72 ± 2.05	9.88 ± 1.53	0.870	9.60 - 13.40
Glóbulos blancos (10 ³)	8.08 ± 3.89	6.93 ± 2.50	0.350	3.84 - 9.79
Neutrófilos (%)	66.84 ± 14.79	62.54 ± 15.37	0.250	39.60 - 76.10
Linfocitos (%)	24.67 ± 13.38	26.99 ± 12.42	0.460	15.50 - 48.60
Monocitos (%)	5.80 ± 3.08	6.91 ± 3.57	0.360	3.40 - 10.10
Eosinófilos (%)	1.39 ± 1.75	1.39 ± 1.54	0.740	0.30 - 4.50
Basófilos (%)	0.28 ± 0.34	0.60 ± 1.71	0.500	0.00 - 1.60
Ferritina (ng/mL)	↑ 554.65 ± 907.49	↑ 398.54 ± 298.94	0.481	15 - 300
Proteína C reactiva (mg/L)	↑ 30.13 ± 72.11	↑ 16.05 ± 29.96	0.561	< 1
Deshidrogenasa láctica (UI/L)	↑ 273.79 ± 125.12	↑ 242.62 ± 105.24	0.400	139 - 205
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	30.61 ± 19.93	19.16 ± 7.39	0.185	12 - 35
Alalino aminotransferasa (UI/L)	↑ 75.41 ± 117.01	25.88 ± 14.29	0.571	9 - 47
Gamma-glutamyl Transferasa (UI/L)	↑ 135.19 ± 124.10	35.22 ± 29.97	0.007*	13- 82
Sodio (mmol/L)	136.89 ± 5.25	136.94 ± 7.37	0.865	136 - 145
Cloro (mmol/L)	101.00 ± 4.60	103.11 ± 8.25	0.128	102 - 112
Potasio (mmol/L)	4.44 ± 0.42	4.37 ± 0.64	0.955	3.70 - 5.20
Glucosa (mg/dL)	↑ 152.51 ± 113.20	98.53 ± 27.26	0.099	< 100
Urea (mg/dL)	37.57 ± 22.47	32.00 ± 14.00	0.324	19 - 58
BUN (mg/dL)	19.20 ± 10.45	14.76 ± 3.77	0.122	9 - 27
Creatinina (mg/dL)	1.11 ± 0.47	0.95 ± 0.24	0.452	0.77 - 1.32
Colesterol total (mg/dL)	↑ 213.14 ± 141.12	168.11 ± 38.30	0.460	< 200
Triglicéridos (mg/dL)	↑ 388.08 ± 690.06	133.40 ± 66.02	0.224	< 150
Bilirrubina total (mg/dL)	0.61 ± 0.25	0.76 ± 0.28	0.272	0.22 - 1.04
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.25 ± 0.09	0.37 ± 0.26	0.646	0.12- 0.42
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.35 ± 0.20	0.39 ± 0.24	0.672	0.09 - 0.65
Fosfatasa alcalina (UI/L)	73.12 ± 26.56	72.37 ± 20.23	0.941	40 - 130
Proteína total (g/dL)	6.74 ± 0.49	7.43 ± 0.50	0.028*	6.50- 8.10
Albumina sérica (g/dL)	4.15 ± 0.48	4.49 ± 0.59	0.253	3.50 - 5.20

Abreviaturas: MCV, Volumen corpuscular medio; MCH, Hemoglobina corpuscular media; MCHC, Concentración media de hemoglobina corpuscular; MPV, Volumen plaquetario medio; BUN, nitrógeno ureico en sangre; SD, Desviación estándar. *Significancia estadística

IV. DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo recopiló información de 1,136 personas que usaron una CDS como tratamiento contra la COVID19. Encontramos que el ClO₂ es un tratamiento seguro y eficaz para los pacientes con la COVID19 que, independientemente de la gravedad, redujo los síntomas en el 99.03% de los casos. Las comorbilidades, la edad y el sexo se asociaron con la gravedad de la COVID19 presentado por los pacientes (Anexo 1).

Debido a que el efecto del ClO₂ depende no solo de su concentración sino también del tiempo de contacto (Kály-Kullai *et al.*, 2020), los pacientes fueron tratados con una CDS utilizando diferentes protocolos (varía en dosis e intervalos de consumo) dependiendo de la gravedad de la enfermedad, a una dosis media de 1.41 mg/kg por día (rango de 0.67 a 5.40 mg/kg/día). Además, nueve pacientes informaron hacer gárgaras con una CDS de 0.015%. Se ha propuesto que la boca y la orofaringe se pueden desinfectar enjuagando regularmente con una solución microbiana como yodo-povidona (Satomura *et al.*, 2005) o una CDS (Abdelhadi *et al.*, 2021; Kály-Kullai *et al.*, 2020; Yeturu *et al.*, 2016) para reducir significativamente la carga viral en la boca y el tracto respiratorio superior. Las dosis de tratamiento utilizadas en este estudio retrospectivo estuvieron dentro de los límites de seguridad informados para uso humano (Lubbers *et al.*, 1981; Lubbers & Bianchine, 1984; Smith & Willhite, 1990). Además, las dosis manejadas estaban por debajo del "Nivel de efecto adverso más bajo observado" (LOAEL); siendo ocho veces menor que las dosis a las que ocurren los efectos adversos y al menos 30 veces menor que la dosis letal 50 (LD50 = 94 mg/kg; Organización Mundial de la Salud, 2002).

Se ha demostrado que el consumo oral de ClO₂ en concentraciones de 5 mg/L durante 12 semanas no tiene efectos dañinos en humanos (Lubbers *et al.*, 1981; Lubbers & Bianchine, 1984). Recientemente se demostró que a una dosis de 0.6 mg/kg, el ClO₂ tiene potencial profiláctico frente a la COVID19 sin causar efectos negativos moderados o severos en la mayoría de los pacientes; en los pacientes que reportaron efectos secundarios (1.12%) los síntomas fueron leves y esporádicos (Aparicio-Alonso *et al.*, 2021). Además, se ha demostrado que el ClO₂ es un antimicrobiano selectivo por tamaño y, en concentraciones adecuadas, puede usarse en animales y humanos debido a su incapacidad para penetrar los tejidos (Kály-Kullai *et al.*, 2020; Noszticzus *et al.*, 2013; Zirwas y Fichtel, 2018).

En comparación con otros medicamentos, los pacientes con la COVID19 que consumieron ClO₂ tuvieron un tiempo de recuperación más corto que el informado para otros tratamientos. Es importante señalar que la duración de los síntomas en los pacientes tratados exclusivamente con ClO₂ fue menos de la mitad en comparación con los pacientes con múltiples fármacos (3.26 días frente a 8.15 días, respectivamente). El uso simultáneo de varios medicamentos se ha relacionado con un aumento de la mortalidad entre los pacientes varones con la COVID19 y un aumento de la tasa de lesión renal aguda y reacciones adversas a los medicamentos (Iloanusi *et al.*, 2021). Se recomienda el diseño de ensayos clínicos en los que se realice un seguimiento detallado para evaluar el efecto del Dióxido de Cloro en el tiempo de recuperación y sus interacciones con otros medicamentos.

En este estudio, el 6.78% informó efectos secundarios leves y transitorios posteriores a la ingesta de la CDS, como dolor de cabeza, diarrea, gastritis y mareos; efectos secundarios similares a los reportados en un estudio anterior (Aparicio-Alonso *et al.*, 2021). En esos 77 pacientes, la dosis se redujo a la mitad inmediatamente después del inicio de los síntomas. Posteriormente, se realizó un aumento paulatino hasta alcanzar la dosis de tratamiento. Después de este ajuste, ningún paciente volvió a notificar reacciones adversas. Los pacientes tratados con una CDS intravenosa no informaron efectos secundarios. Nuestros resultados muestran que el ClO₂ en la dosis utilizada fue seguro y no tuvo efectos secundarios graves, incluso si se usa en dosis más altas. Los análisis de sangre también corroboran la ausencia de efectos adversos ya que la mayoría de los parámetros medidos se encontraron en rangos normales después del tratamiento. La ferritina, la proteína C reactiva y la deshidrogenasa láctica estaban por encima de los límites estándar. Sin embargo, estos analitos fueron menores en comparación con el inicio de la enfermedad. Además, las enzimas hepáticas, la glucosa, el colesterol total y los triglicéridos fueron más bajos al final del tratamiento.

El porcentaje de pacientes tratados con una CDS que fueron dados de alta (99.03%) fue superior al reportado en otros estudios (osciló entre el 85% y el 92.3%; Beigel *et al.*, 2020; Heras *et al.*, 2021; Rajter *et al.*, 2021). En ese sentido, nuestro estudio retrospectivo justifica la realización de ensayos prospectivos de cohorte o ensayos controlados, aleatorizados, doble ciego, para comparar adecuadamente el efecto del ClO₂ con el de otros fármacos. Debido a la limitada evidencia publicada sobre el ClO₂ como tratamiento alternativo en humanos, la realización de dichos estudios en una configuración controlada es urgente, relevante y necesaria, particularmente dado que en nuestro estudio la duración media de los síntomas en los pacientes tratados con ClO₂ fue de 4.84 días; casi 9 días menos que el promedio nacional (Bhapkar *et al.*, 2020), y más de 20 días menos que el tiempo medio de recuperación de los pacientes en India, un país con condiciones socioeconómicas y estructura demográfica por edades similares a México (Barman *et al.*, 2020). Además, el 92.01% de los pacientes de nuestro estudio se curaron antes del día 10 de tratamiento, mientras que en el estudio mencionado anteriormente solo el 4% se curaron en el mismo tiempo. El tiempo de recuperación también fue más corto que los pacientes en Bélgica, Hong Kong y el Reino Unido, donde permanecieron hospitalizados durante 5.9 días, 4.41 días y 5.14 días, respectivamente (Faes *et al.*, 2020; Pellis *et al.*, 2021); En Canadá y Brasil, el tiempo de recuperación es cercano a los 14 días, mientras que en Japón el período promedio es de menos de 14 días (Bhapkar *et al.*, 2020). Un gran metanálisis (que incluyó a 25 países) reveló que el tiempo de recuperación en los pacientes con la COVID19 osciló entre 5 y 29 días (Rees *et al.*, 2020), lo que implica que el uso de ClO₂ podría reducir en gran medida la duración de los síntomas en los pacientes con la COVID19, incluso en aquellos con síntomas severos.

Los pacientes comenzaron el tratamiento con una SpO₂ promedio de 86.05%, una condición conocida como hipoxia severa (Panel de Pautas de Tratamiento COVID19, 2020); Se suplementó a 129 pacientes con un promedio de 5.77 litros por minuto de oxígeno durante 4.32 días. Después de una semana de consumo de ClO₂, el 90% de los pacientes presentaba hipoxia moderada (SpO₂ entre 90% y 94%), y dos semanas después, los pacientes no presentaban hipoxia. Curiosamente, los pacientes con y sin suplementos de oxígeno alcanzaron el umbral del 90% de SpO₂ en los primeros siete días de tratamiento. Sin embargo, los pacientes graves sin suplementos de oxígeno tardaron casi cinco días más en tener una

SpO₂ superior al 95% que los que no lo utilizaron. Desde la primera ingesta de la CDS hubo un aumento de los niveles de oxígeno en sangre en los pacientes lo que mejora la respuesta fisiológica y reduce la ansiedad del paciente a la hipoxia (Spiacci *et al.*, 2018); sin embargo, la suplementación con oxígeno fue fundamental, principalmente en pacientes con enfermedad severa, ya que ayudó a acelerar la recuperación de los enfermos. Se deben realizar estudios adicionales para comprender el mecanismo por el cual el ClO₂ mejora la concentración de oxígeno en sangre.

Un beneficio importante del tratamiento con ClO₂ es que los pacientes pueden ser tratados en casa sin ser hospitalizados. Esto evita la aparición de infecciones bacterianas o fúngicas comunes en la UCI (promedio 40.7%), que se han asociado significativamente con la muerte (OR 2.7, IC 95%: 1.2-5.9, $P = 0,015$) (Bardi *et al.*, 2021). El tratamiento en el hogar aumenta las probabilidades de supervivencia de los pacientes y, además, evita el colapso de los sistemas de salud, particularmente en países de ingresos bajos y medios (Rees *et al.*, 2020), como México. El tratamiento de la COVID19 genera importantes gastos en los hospitales públicos y es muy caro en los privados, por lo que una gran proporción de la población no puede acceder a la atención privada.

V. LIMITACIONES

Si bien es emocionante, somos conscientes de que nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera es que se trata de un estudio observacional retrospectivo, lo que significa que no se puede establecer evidencia concluyente de la efectividad del ClO₂ porque solo pudimos utilizar información de las historias clínicas de los pacientes y no teníamos control sobre las variables del estudio. En segundo lugar, existe un posible sesgo de desinformación porque los familiares o los pacientes proporcionan la información inicial y clínica. En tercer lugar, era imposible establecer con certeza que todos los pacientes tenían la COVID19 porque no se habían realizado pruebas de diagnóstico para todos los pacientes. Sin embargo, el 72.30% de los pacientes que se sometieron a la prueba de anticuerpos desarrollaron IgG o IgM contra SAR-CoV-2. En cuarto lugar, debido a que los estudios utilizados aquí para comparar nuestros resultados se obtuvieron de poblaciones con diferentes etnias, edades, condiciones de salud y socioeconómicas, y se recopilaban en diferentes condiciones, las discusiones deben interpretarse con cuidado. En quinto lugar, debido a la falta de información adicional, la interpretación de nuestros hallazgos podría confundirse al menos en parte (por ejemplo, diferencias en los hábitos alimenticios, seguimiento correcto del tratamiento y la calidad del ClO₂). Estas y otras variables deben ser consideradas en estudios futuros.

VI. CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que examina los efectos adversos y los beneficios de una solución de Dióxido de Cloro como tratamiento alternativo para la COVID19. Los efectos secundarios por consumir Dióxido de Cloro son raros, el 6.78% de los pacientes reportaron efectos secundarios, y estos fueron leves, transitorios y no pusieron en peligro la vida del paciente. Los análisis de sangre no revelaron cambios

sistémicos tras el consumo de Dióxido de Cloro; además, varios parámetros sanguíneos inicialmente elevados disminuyeron y se normalizaron después del tratamiento con Dióxido de Cloro. Desde la primera ingesta, el Dióxido de Cloro mejora la concentración de oxígeno en sangre, lo que mejora la respuesta fisiológica. Los pacientes tratados solo con Dióxido de Cloro tuvieron menos días con síntomas en comparación con los tratados con varios medicamentos. El 99.07% de los pacientes tratados fueron dados de alta sin problemas de salud. Nuestros hallazgos indican que cuando se usa correctamente, el Dióxido de Cloro como solución es seguro para el consumo humano en la concentración y dosis adecuadas. Este estudio demuestra un alto nivel de seguridad y eficacia del Dióxido de Cloro en el tratamiento de la COVID19. Nuestros hallazgos justifican la realización de ECA para evaluar la eficacia del ClO₂ frente al SARS-CoV-2. Dicho ensayo podría comenzar el camino para nuevas investigaciones sobre el uso potencial de nuevos compuestos para resolver problemas de salud pública actuales y futuros, que, después de todo, es el objetivo de la Organización Mundial de la Salud y otras autoridades sanitarias.

REFERENCIAS

- [1]. Abdelhadi, S., Ruszczak, Z., & Schwartz, R. A. (2021). COVID-19: Topical agents and therapeutic prevention of nasal viral acquisition. *Dermatologic Therapy*, 34(1), 1–6. <https://doi.org/10.1111/dth.14454>
- [2]. Aparicio-Alonso, M., Domínguez-Sánchez, C. A., & Banuet-Martínez, M. (2021). A Retrospective Observational Study of Chlorine Dioxide Effectiveness to Covid19-like Symptoms Prophylaxis in Relatives Living with COVID19 Patients. *International Journal of Multidisciplinary Research and Analysis*, 04(08), 1062–1071. <https://doi.org/10.47191/ijmra/v4-i8-02>
- [3]. Bardi, T., Pintado, V., Gomez-Rojo, M., Escudero-Sanchez, R., Lopez, A., Diez-Remesal, Y., Martinez, N., Ruiz-Garbajosa, P., & Pestaña, D. (2021). Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. 2021, 40, 495–502.
- [4]. Barman, M. P., Rahman, T., Bora, K., & Borgohain, C. (2020). COVID-19 pandemic and its recovery time of patients in India: A pilot study. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 1205–1211. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.004>
- [5]. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
- [6]. Bethany, E., & Zajacova Anna. (2015). Gender differences in hypertension among young adults. *HHS Public Access*, 61(1), 1–17. <https://doi.org/10.1080/19485565.2014.929488>. Gender
- [7]. Bhapkar, H. R., Mahalle, P. N., Dey, N., & Santosh, K. C. (2020). Revisited COVID-19 Mortality and Recovery Rates: Are we Missing Recovery Time Period? *Journal of Medical Systems*, 44(12), 202. <https://doi.org/10.1007/s10916-020-01668-6>

- [8]. Bryant, A., Lawrie, T., Fordham, E., Scott, M., Hill, S., & Tham, T. (2021). Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: a Systematic Review and Meta-analysis. PREPRINT (Version 1) Available at Research Square, 1–25. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-317485/v1>
- [9]. Cai, G., Bossé, Y., Xiao, F., Kheradmand, F., & Amos, C. I. (2020). Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(12), 1557–1559. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0693LE>
- [10]. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. In National Institute of Health. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [11]. da Rosa Mesquita, R., Francelino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2021). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *The Central European Journal of Medicine*, 133(377), 382. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
- [12]. Derosa, L., Melenotte, C., Griscelli, F., Gachot, B., Marabelle, A., Kroemer, G., & Zitvogel, L. (2020). The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nature Cancer*, 1, 946–964.
- [13]. Díaz Piedra, P., Olay Fuentes, G., Hernández Gómez, R., Cervantes-Villagrana, D., Presno-Bernal, J. M., & Alcántara Gómez, L. E. (2012). Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 59(4), 243–250.
- [14]. Faes, C., Abrams, S., Van Beckhoven, D., Meyfroidt, G., Vlieghe, E., & Hens, N. (2020). Time between symptom onset, hospitalisation and recovery or death: Statistical analysis of belgian covid-19 patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(20), 7560. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207560>
- [15]. Gagliardi, M. C., Tieri, P., Ortona, E., & Ruggieri, A. (2020). ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discovery*, 6(1), 1–2. <https://doi.org/10.1038/s41420-020-0276-1>
- [16]. Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., & Klein, S. L. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00304-9>
- [17]. Heras, E., Garibaldi, P., Boix, M., Valero, O., Castillo, J., Curbelo, Y., Gonzalez, E., Mendoza, O., Anglada, M., Miralles, J. C., Llull, P., Llovera, R., & Piqué, J. M. (2021). COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. *European Geriatric Medicine*, 12(3), 601–607. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00432-w>
- [18]. Iloanusi, S., Mgbere, O., & Essien, E. (2021). Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. *Journal of the American Pharmacists Association*, 1–10.
- [19]. Immacolata, A., Barbagelat, E., Ortona, E., Ruggieri, A., Massiah, G., Giannico, O. V., Politi, C., & Moretti, A. M. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: A Narrative Review. *Monaldi Archives for Chest Disease*, 902. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1389>
- [20]. Insignares-Carrione, E., Bolano Gómez, B., & Ludwig Kalcker, A. (2020). Chlorine Dioxide in COVID-19: Hypothesis about the Possible Mechanism of Molecular Action in SARS-CoV-2. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, 14(5), 1–8.

- [21]. Instituto Mexicano del Seguro Social. (2020). Algoritmos interinos para la atención del COVID-19. (pp. 1–44). http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/Algoritmos_interinos_COVID19_CTEC.pdf
- [22]. Jin, J. M., Bai, P., He, W., Wu, F., Liu, X. F., Han, D. M., Liu, S., & Yang, J. K. (2020). Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8, 152. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
- [23]. Kalantari, H., Tabrizi, A. H. H., & Foroohi, F. (2020). Determination of COVID-19 prevalence with regards to age range of patients referring to the hospitals located in western Tehran, Iran. *Gene Reports*, 21(October), 100910. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100910>
- [24]. Kály-Kullai, K., Wittmann, M., Noszticzus, Z., & Rosivall, L. (2020). Can chlorine dioxide prevent the spreading of coronavirus or other viral infections? Medical hypotheses. *Physiology International*, 107(1), 1–11. <https://doi.org/10.1556/2060.2020.00015>
- [25]. Kang, S. J., & Jung, S. I. (2020). Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19. *Infection and Chemotherapy*, 52(2), 154–164. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.154>
- [26]. Lakbar, I., Luque-Paz, D., Mege, J. L., Einav, S., & Leone, M. (2020). COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS ONE*, 15, e0241827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241827>
- [27]. Liu, T., Liang, W., Zhong, H., He, J., Chen, Z., He, G., Song, T., Chen, S., Wang, P., Li, J., Lan, Y., Cheng, M., Huang, J., Niu, J., Xia, L., Xiao, J., Hu, J., Lin, L., Huang, Q., ... Ma, W. (2020). Risk factors associated with COVID-19 infection: a retrospective cohort study based on contacts tracing. *Emerging Microbes and Infections*, 9(1), 1546–1553. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1787799>
- [28]. Lubbers, J. R., & Bianchine, J. R. (1984). Effects of the acute rising dose administration of chlorine dioxide, chlorate and chlorite to normal healthy adult male volunteers. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology : Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 5, 215–228. <http://europemc.org/abstract/MED/6520727>
- [29]. Lubbers, J. R., Chauhan, S., & Bianchine, J. R. (1981). Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Toxicological Sciences*, 1(4), 334–338. <https://doi.org/10.1093/toxsci/1.4.334>
- [30]. Ma, J. W., Huang, B. S., Hsu, C. W., Peng, C. W., Cheng, M. L., Kao, J. Y., Way, T. Der, Yin, H. C., & Wang, S. S. (2017). Efficacy and safety evaluation of a chlorine dioxide solution. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/ijerph14030329>
- [31]. Melenotte, C., Silvin, A., Goubet, A.-G., Lahmar, I., Dubuisson, A., Zumla, A., Raoult, D., & Merad, M. (2020). Immune responses during COVID-19 infection. *OncoImmunology*, 1, e1807836.
- [32]. Mukherjee, S., & Pahan, K. (2021). Is COVID-19 Gender-sensitive? *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16, 38–47.
- [33]. Nguyen, Q. C., Tabor, J. W., Entzel, P. P., Lau, Y., Suchindran, C., Hussey, J. M., Halpern, C. T., Harris, K. M., & Whitsel, E. A. (2011). Discordance in national estimates of hypertension among young adults. *Epidemiology*, 22(4), 532–541. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821c79d2>

- [34]. Noszticzus, Z., Wittmann, M., Kály-Kullai, K., Beregvári, Z., Kiss, I., Rosivall, L., & Szegedi, J. (2013). Chlorine dioxide is a size-selective antimicrobial agent. *PLoS ONE*, 8(11), e79157. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079157>
- [35]. Ogata, N. (2012). Inactivation of influenza virus haemagglutinin by chlorine dioxide: Oxidation of the conserved tryptophan 153 residue in the receptor-binding site. *Journal of General Virology*, 93, 2558–2563. <https://doi.org/10.1099/vir.0.044263-0>
- [36]. Ogata, N., & Miura, T. (2021). Inhibition of the Binding of Spike Protein of SARS-CoV-2 Coronavirus to Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 by Chlorine Dioxide. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics*, 6(1), 1–3.
- [37]. Ogata, N., Sakasegawa, M., Miura, T., Shibata, T., Takigawa, Y., Taura, K., Taguchi, K., Matsubara, K., Nakahara, K., Kato, D., Sogawa, K., & Oka, H. (2016). Inactivation of Airborne Bacteria and Viruses Using Extremely Low Concentrations of Chlorine Dioxide Gas. *Pharmacology*, 97(5–6), 301–306. <https://doi.org/10.1159/000444503>
- [38]. Olay Fuentes, G., Díaz Piedra, P., Hernández Gómez, R., Cervantes-Villagrana, D., Presno-Bernal, J. M., & Alcántara Gómez, L. E. (2013). Determinación de intervalos de referencia para química clínica en población mexicana. *Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 60(1), 43–51. www.medigraphic.org.mx
- [39]. Pellis, L., Scarabel, F., Stage, H. B., Overton, C. E., Chappell, L. H. K., Fearon, E., Bennett, E., Lythgoe, K. A., House, T. A., & Hall, I. (2021). Challenges in control of COVID-19: Short doubling time and long delay to effect of interventions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 376, 20200264. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0264>
- [40]. Qin, Z., Liu, F., Blair, R., Wang, C., Yang, H., Mudd, J., Currey, J. M., Iwanaga, N., He, J., Mi, R., Han, K., Midkiff, C. C., Alam, M. A., Aktas, B. H., Heide, R. S. Vander, Veazey, R., Piedimonte, G., Maness, N. J., Ergün, S., ... Qin, X. (2021). Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19. *Theranostics*, 11(16), 8076–8091. <https://doi.org/10.7150/thno.61810>
- [41]. R Core Team. (2020). R: A language and environment for statistical computing. <https://www.r-project.org/>
- [42]. Rajter, J. C., Sherman, M. S., Fatteh, N., Vogel, F., Sacks, J., & Rajter, J. J. (2021). Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*, 159(1), 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>
- [43]. Rees, E. M., Nightingale, E. S., Jafari, Y., Waterlow, N. R., Clifford, S., Carl, C. A., Group, C. W., Jombart, T., Procter, S. R., & Knight, G. M. (2020). COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis. *BMC Medicine*, 18(1), 270. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01726-3>
- [44]. Rubio-Casillas, A., & Cambra-Madrid, P. (2021). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of chlorine dioxide. *ECUCBA*, 16, 21–35.
- [45]. Satomura, K., Kitamura, T., Kawamura, T., Shimbo, T., Watanabe, M., Kamei, M., Takano, Y., & Tamakoshi, A. (2005). Prevention of upper respiratory tract infections by gargling: A randomized trial. *American Journal of Preventive Medicine*, 29(4), 302–307. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2005.06.013>

- [46]. Schieven, G. L., Fex, H. D. E., & Stephenson, L. (2002). Hypochlorous Acid Activates Tyrosine Phosphorylation Signal. *Antioxid. Redox Signal.*, 4(3), 501–507.
- [47]. Smith, R. P., & Willhite, C. C. (1990). Chlorine dioxide and hemodialysis. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 11(1), 42–62. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(90\)90006-W](https://doi.org/10.1016/0273-2300(90)90006-W)
- [48]. Spiacci, A., Vilela-Costa, H. H., Sant’Ana, A. B., Fernandes, G. G., Frias, A. T., da Silva, G. S. F., Antunes-Rodrigues, J., & Zangrossi, H. (2018). Panic-like escape response elicited in mice by exposure to CO₂, but not hypoxia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81(October 2017), 178–186. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.10.018>
- [49]. Tian, S., Hu, N., Lou, J., Chen, K., Kang, X., Xiang, Z., Chen, H., Wang, D., Ning, L., Dong, L., Gang, C., Yongliang, Z., Dou, L., Jianren, L., Huixin, L., Shengmei, N., Luxi, Z., & Jinjun, Z. (2020). Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal If Infection*, 80, 401–406.
- [50]. U.S. Environmental Protection Agency. (2000). Toxicological review of chlorine dioxide and chlorite. In CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2 (Issue September, pp. 1–49).
- [51]. Unim, B., Palmeri, L., Lo Noce, C., Brusaferrro, S., & Graziano, O. (2021). Prevalence of COVID-19-related symptoms by age group. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33, 1145–1147.
- [52]. Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J., Pfeffer, M., & Solomon, S. (2020). Renin-angiotensin system inhibitors in patients with COVID-19. *The New Englnd Journal of Medicine*, 26(2), 1–2.
- [53]. World Health Organization. (2002). Chlorine Dioxide (Gas). In *Concise International Chemical Assessment Document 37* (pp. 1–32). <https://doi.org/10.1002/9780470958360.ch25>
- [54]. Wortham, J., Lee, J. T., Althomsons, S., Latash, J., Davidson, A., Guerra, K., Murray, K., McGibbon, E., Pichardo, C., & Toro, B. (2020). Characteristics of Persons Who Died with COVID-19 — United States, February 12–May 18, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(28), 923–929.
- [55]. Yanez, N. D., Weiss, N. S., Romand, J. A., & Treggiari, M. M. (2020). COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*, 20(1), 1742. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09826-8>
- [56]. Ye, B., Cang, Y., Li, J., & Xiaolei, Z. (2019). Advantages of a ClO₂-NaClO combination process for controlling the disinfection by-products (DBPs) for high algae-laden water. *Environm Geochem Health*, 41, 1545–1557.
- [57]. Yeturu, S. K., Acharya, S., Urala, A. S., & Pentapati, K. C. (2016). Effect of Aloe vera, chlorine dioxide, and chlorhexidine mouth rinses on plaque and gingivitis: A randomized controlled trial. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6(1), 55–59. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.08.008>
- [58]. Zirwas, M. J., & Fichtel, J. (2018). Chlorine dioxide complex cleanser: A new agent with rapid efficacy for keratosis pilaris. *Journal of Drugs in Dermatology*, 17(5), 554–556.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Anexo 1:

Breve discusión sobre las características de los pacientes en este estudio.

Del total de pacientes, 396 (34.86%) refirieron comorbilidades, predominantemente hipertensión (20.95%), diabetes (16.41%), obesidad (13.67%) y varias enfermedades que causan insuficiencia respiratoria (bronquitis, asma y neumonía crónica; 9.84%). Otras enfermedades como hipotiroidismo, insuficiencia renal, gastritis crónica, enfermedades cardíacas y cáncer se informaron en menos del 3%. Las comorbilidades no se relacionaron con el sexo ($\chi^2 = 0.0076$, $gl = 2$, $P = 0.9307$) pero se asociaron con la gravedad de la enfermedad, en particular, los pacientes hipertensos fueron 2.4 [IC 95%: 1.09-5.31], $P = 0.029$ más propensos a presentar una enfermedad moderada, y 3.8 [95% CI: 2.20-6.74], $P < 0.001$ más probabilidades de presentar un caso severo de la COVID19. Además, los pacientes con diabetes y aquellos con insuficiencia respiratoria tuvieron más probabilidades de tener un caso severo de la COVID19 (2.07 [IC 95%: 1.11-3.85; $P = 0.021$] y 3.31 [IC 95%: 1.62-6.76; $P = 0.001$], respectivamente). Se ha informado sistemáticamente que los pacientes con la COVID19 y con comorbilidades son más propensos a desarrollar una enfermedad severa (Vaduganathan *et al.*, 2020; Wortham *et al.*, 2020). El número de condiciones comórbidas aumenta constantemente con la edad (Bethany y Zajacova Anna, 2015; Nguyen *et al.*, 2011), lo que explica el aumento observado en la gravedad de la enfermedad en pacientes mayores.

Este estudio revela que los hombres presentaron 1.8 veces más probabilidades de desarrollar un caso severo de la COVID19 y casi el doble de riesgo de morir que las mujeres, similar a lo informado en otros estudios (Gebhard *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2020 ; Lakbar *et al.*, 2020; Yanez *et al.*, 2020). Es bien sabido que el género no es un factor de riesgo para desarrollar la COVID19 (Immacolata *et al.*, 2020; Jin *et al.*, 2020; Mukherjee & Pahan, 2021); sin embargo, las diferencias en la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) entre hombres y mujeres pueden explicar las disparidades en la gravedad y la mortalidad de la COVID19 (Cai *et al.*, 2020; Gagliardi *et al.*, 2020; Vaduganathan *et al.*, 2020).

El virus SARS-CoV-2 infecta a personas de todas las edades (Kalantari *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020). Identificamos que dos grupos de personas tienen mayor riesgo de desarrollar la COVID19: 40-49 años seguidos de 50-59 años, mientras que la incidencia más baja fue en el grupo de 0-9 años (Fig. S1 y Fig. S2). . En comparación con los niños de 0 a 9 años, la probabilidad de desarrollar una enfermedad grave es 8.71 veces mayor después de los 30 años y 42.84 veces después de los 70 años. El riesgo de presentar un COVID19 severo es mayor en los ancianos debido a otras afecciones como la enfermedad cardiovascular (Yanez *et al.*, 2020). Además, los efectos del envejecimiento sobre el sistema inmunológico de las personas mayores hacen que la respuesta inmunitaria no sea tan eficaz como en los jóvenes (Kang & Jung, 2020).

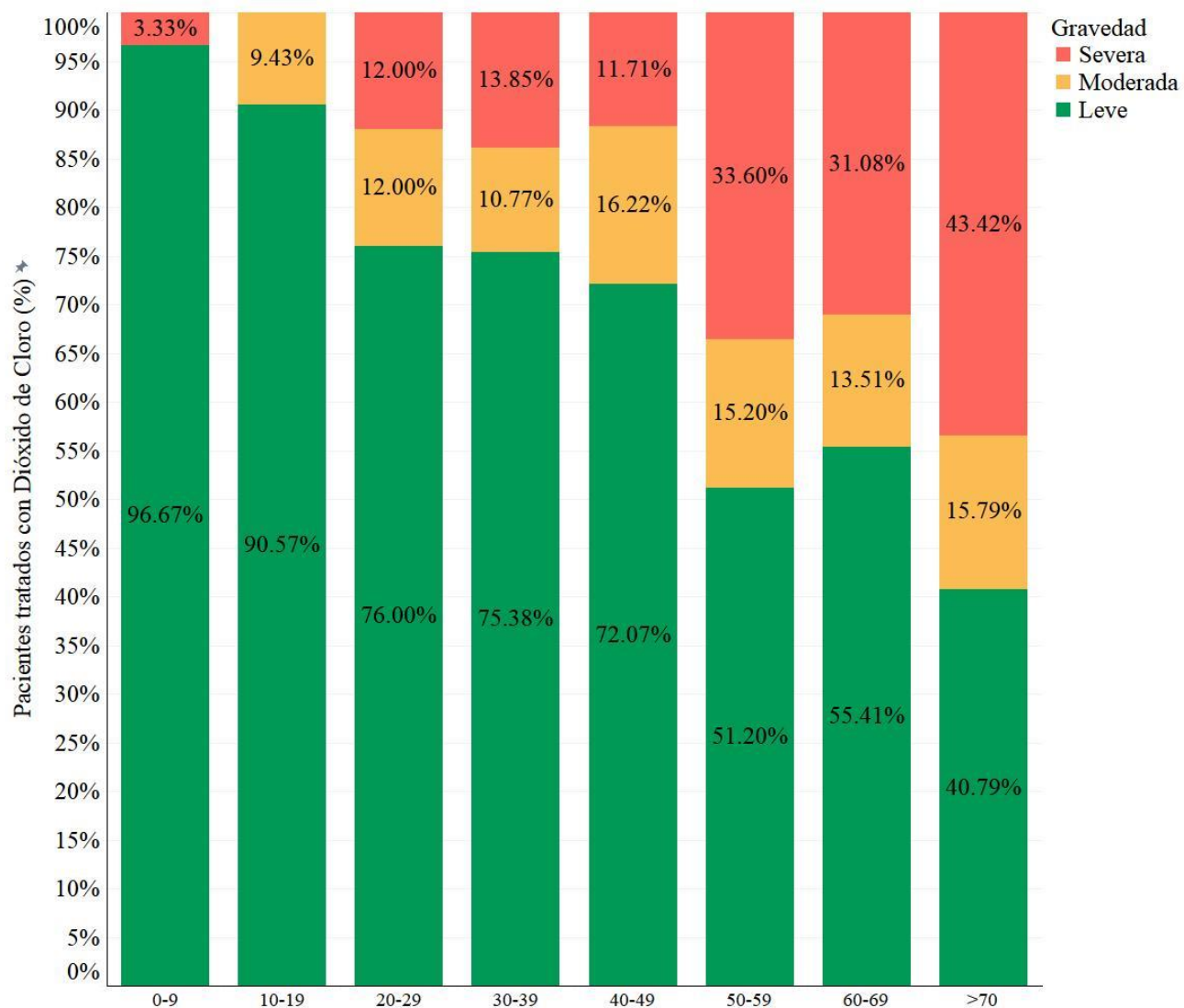


Figura S1. Porcentaje de los diferentes tipos de gravedad (leve, moderada y severa) según la edad de los pacientes.

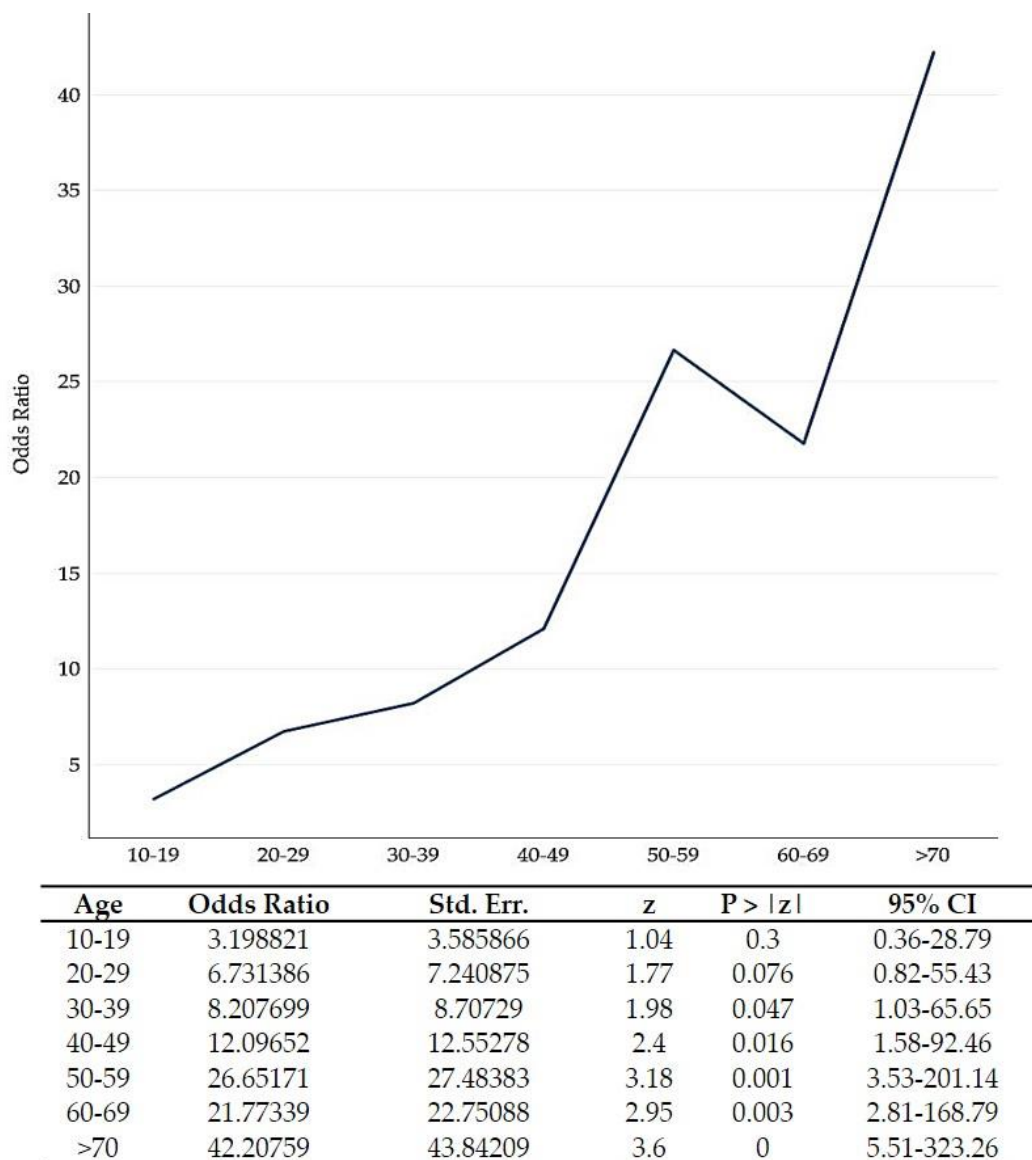


Figura S2. Probabilidades de presentar la COVID19 severa según el grupo de edad

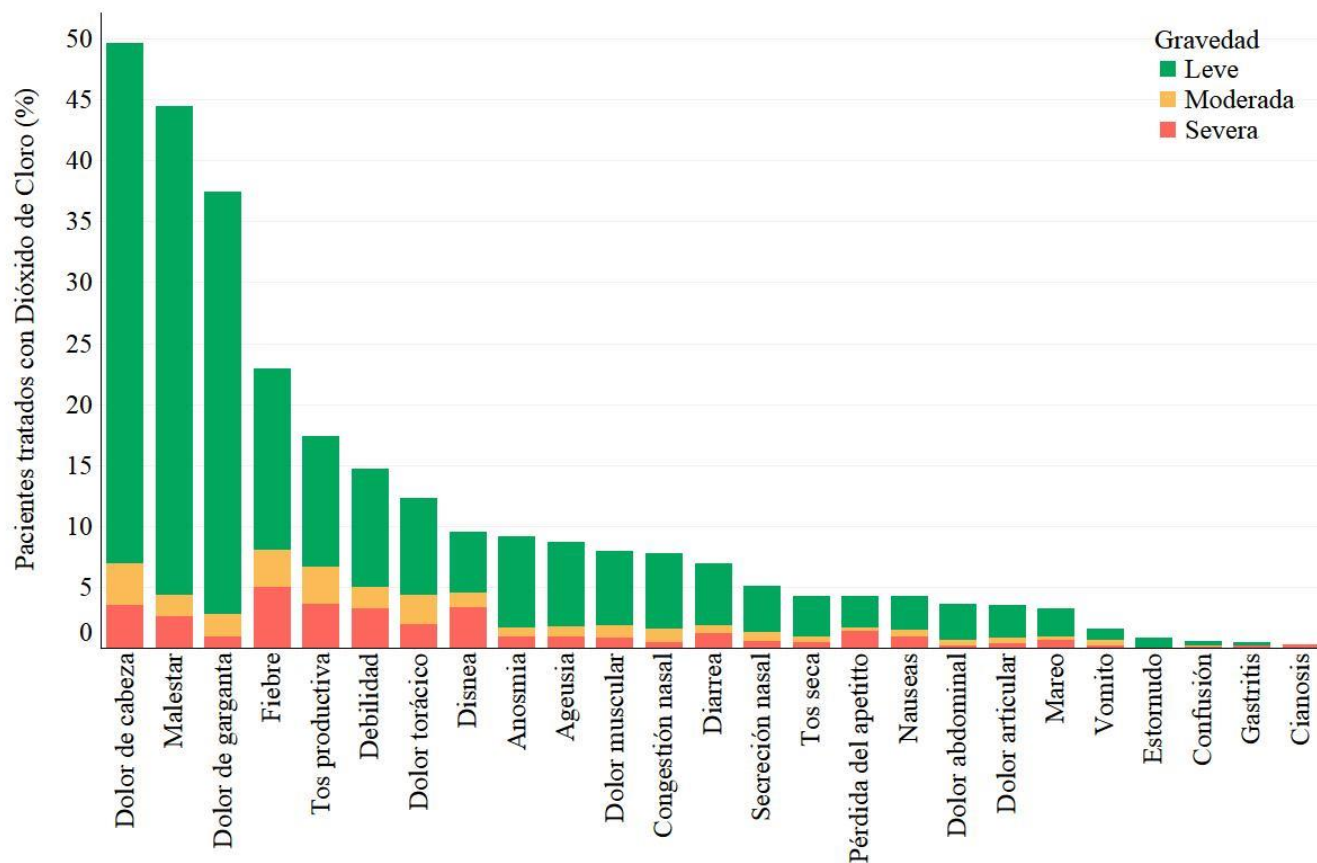


Figura S3. Principales síntomas de la COVID19 presentados por los pacientes de este estudio

Tabla S1. Síntomas informados por pacientes con la COVID19 según la gravedad de la enfermedad

	Gravedad de la COVID19					
	Leve		Moderada		Severa	
Síntomas	n	%	n	%	n	%
Dolor de cabeza	485	62.50	39	35.78	40	15.94
Malestar general	456	58.76	20	18.35	29	11.55
Dolor de garganta	393	50.64	21	19.27	11	4.38
Fiebre	169	21.78	34	31.19	57	22.71
Tos productiva	121	15.59	35	32.11	41	16.33
Debilidad	110	14.18	20	18.35	37	14.74
Dolor torácico	91	11.73	27	24.77	22	8.76
Anosmia	85	10.95	9	8.26	10	3.98
Ageusia	79	10.18	10	9.17	10	3.98
Congestión nasal	70	9.02	13	11.93	5	1.99
Dolor muscular	69	8.89	12	11.01	9	3.59
Diarrea	58	7.47	7	6.42	14	5.58
Disnea	57	7.35	13	11.93	38	15.14
Secreción nasal	43	5.54	9	8.26	6	2.39
Tos seca	37	4.77	6	5.50	5	1.99
Dolor abdominal	34	4.38	5	4.59	2	0.80
Dolor articular	31	3.99	5	4.59	4	1.59
Nauseas	31	3.99	6	5.50	11	4.38
Pérdida del apetito	29	3.74	3	2.75	16	6.37
Mareo	27	3.48	3	2.75	7	2.79
Vomito	11	1.42	5	4.59	2	0.80
Estornudos	9	1.16	0	0.00	0	0.00
Confusión	4	0.52	1	0.92	1	0.40
Gastritis	3	0.39	0	0.00	2	0.80
Cianosis	0	0.00	0	0.00	3	1.20

Tabla S2. Información descriptiva sobre los principales fármacos consumidos en los dos grupos de pacientes analizados

Medicación	n	%
Exclusivamente ClO₂	666	58.63
Multi fármacos	470	41.37
Antibiotico	241	51.06
Azitromicina	119	25.32
Analgésico	202	42.98
Paracetamol	169	35.96
Corticosteroides	181	38.51
Dexametasona	116	24.68
AINES	115	24.47
Ibuprofeno	76	16.17
Antiparasitario	104	22.13
Ivermectina	102	21.70
Anticoagulante	82	17.45
Enoxaparina sódica	30	6.38
Antiplaquetarios	80	17.02
Ácido Acetilsalicílico	53	11.28
Antimalarico	9	1.91
Hidroxicloroquina	7	1.49

Versión en español:

Efectos a largo plazo de la COVID19 en pacientes tratados con Dióxido de Cloro

Manuel Aparicio-Alonso¹, Carlos A. Domínguez-Sánchez², Marina Banuet-Martínez³
^{1,2,3} Centro Médico Jurica, Querétaro, México

RESUMEN: La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID19) ha generado preocupaciones de salud generalizadas y ha sobrecargado a las instituciones de salud. A medida que aumenta el número de pacientes que se recupera de la COVID19, también lo hace la frecuencia de notificaciones de síntomas similares a la COVID19 después del alta. Para este estudio, se realizó una encuesta telefónica con preguntas estandarizadas en la que se preguntó a los participantes si habían tenido alguna de las 25 posibles secuelas después de ser diagnosticados con la COVID19 y tratados con una solución de dióxido de cloro (CDS). Ciento sesenta y un personas completaron la encuesta. Se identificó que el aumento de la edad es un factor de riesgo (OR= 1.035, $P= 0.028$, IC 95%= 1.004-1.069), y la probabilidad de tener algún síntoma en pacientes moderados es de 0.077 en comparación con los pacientes leves ($P = 0.003$). Se evidenció que el 64.6% de los pacientes tratados contra la infección por SARS-CoV-2 con una CDS experimentaron en promedio 3.41 efectos a largo plazo. No hubo variaciones en el número de secuelas informadas por sexo, edad, gravedad de COVID19 o tipo de tratamiento. Los cinco síntomas a largo plazo más prevalentes en este estudio fueron: fatiga, caída del cabello, disnea, problemas de concentración y dificultades para dormir. Además, los individuos tratados con múltiples fármacos (tratamiento convencional para la COVID19 más una CDS) tuvieron 2.7 menos presencia de secuelas, y los pacientes tratados exclusivamente con una CDS tuvieron 6.14 menos incidencias de efectos a largo plazo. Las personas que recibieron una CDS tuvieron un 19% menos de probabilidades de experimentar efectos sobre la salud a largo plazo que los pacientes que reciben la terapia estándar para la COVID19. Los hallazgos de este estudio demuestran que los pacientes que reciben una CDS presentaron una probabilidad reducida para desarrollar secuelas. Además, la incidencia de efectos a largo plazo es menor en individuos tratados exclusivamente con una CDS. Los hallazgos recientes relacionados con el Dióxido de Cloro respaldan el desarrollo de estudios clínicos para evaluar su eficacia en la prevención del desarrollo de los efectos a largo plazo de COVID19.

Palabras clave: Dióxido de cloro, COVID19 Crónico, COVID19, Pandemia, Efectos a largo plazo, Secuela

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID19) es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha provocado problemas de atención de la salud

en todo el mundo y ha sobrecargado las instalaciones de salud (Al-Jahdhami, Al-Naamani y Al-Mawali 2021; Yu *et al.*, 2020). A medida que se recupera el número de pacientes con la COVID19, las personas están siendo dadas de alta del hospital sin una evaluación exhaustiva de la recuperación ni de la necesidad de rehabilitación, por lo que comprender los desafíos crónicos de atención médica que pueden presentar estas personas es fundamental (Mandal *et al.*, 2021). La COVID19 se reconoce como una enfermedad multiorgánica con varios síntomas, principalmente fiebre, tos, dificultad para respirar y fatiga (Barman *et al.*, 2020; da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). Aunque no existe una definición clara y precisa de la COVID19 crónica, se ha definido como la persistencia o aparición de síntomas similares a la COVID19 al menos tres semanas después de la remisión de los síntomas (Datta, Talwar y Lee 2020; Greenhalgh *et al.*, 2020). Según un estudio reciente, mientras que la carga de síntomas en los pacientes que se recuperan de una hospitalización por la COVID19 disminuyó con un seguimiento temprano, los pacientes informaron disnea crónica, tos y fatiga después del alta (Mandal *et al.*, 2021). Estos casos de secuelas agudas y a largo plazo de la COVID19 son comparables a los síntomas virales post agudos documentados en sobrevivientes de brotes de coronavirus virulentos anteriores (Moldofsky y Patcai, 2011). En el presente estudio, se investigamos los síntomas a largo plazo de la COVID19, en pacientes tratados con una solución acuosa de Dióxido de Cloro (ClO_2).

II. MÉTODOS

Sujetos de estudio

Se revisó una base de datos de pacientes que presentaron la COVID19 y fueron tratados con una solución de Dióxido de Cloro (CDS). Se eligieron 200 personas al azar para participar en este estudio y se obtuvo información, directamente de los registros clínicos, sobre edad, sexo, comorbilidades, número de días de síntomas, gravedad de COVID19 (leve, moderada y severa) y tipo de tratamiento: **1)** Multifármacos: pacientes que consumieron fármacos comúnmente utilizados para tratar COVID19 (Azitromicina, Dexametasona, Ivermectina y Hidroxicloroquina) más una CDS, y **2)** Exclusivamente una CDS: pacientes tratados solo con una CDS. Todas las personas incluidas en este estudio fueron dadas de alta al menos tres meses antes de la encuesta.

Se realizó una encuesta telefónica con preguntas estandarizadas con respuestas dicotómicas (sí/no) en la que se preguntó a los pacientes si habían presentado alguna de las 25 secuelas diferentes después de tener la COVID19 y ser tratados con una CDS. Intencionadamente, mantuvimos el cuestionario breve debido a las presiones de tiempo anticipadas por parte del encuestado. Las preguntas se leyeron a los encuestados y el entrevistador escribió sus respuestas textualmente. La encuesta fue realizada por personal capacitado desde el 15 de marzo de 2021 hasta el 19 de abril de 2021. Todos los pacientes incluidos en este estudio dieron su consentimiento verbal para permitir la recopilación de datos con fines de

investigación. Todos los datos se tradujeron al inglés antes del análisis y los autores tuvieron acceso completo a ellos.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para obtener una comprensión general de las características básicas de los datos recopilados. Antes de realizar los análisis inferenciales, se evaluó la normalidad, la heterocedasticidad y la independencia de las variables de análisis. Las variables se desviaron de una distribución normal y se observó heterocedasticidad e independencia. La incidencia de los efectos a largo plazo de la COVID19 se calculó dividiendo el número de casos no exitosos (personas que tuvieron al menos una secuela) por el número total de personas que completaron la encuesta multiplicado por 100, para estimar el porcentaje. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar los resultados según la gravedad de la enfermedad (leve, moderada y severa) y la edad. Se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para comparar el número de secuelas según el tipo de tratamiento y el sexo. Se utilizó un modelo de regresión lineal para determinar la relación entre el número de secuelas y los días de síntomas. Se calculó la razón de momios (OR) para comparar las probabilidades de presentar secuelas, dado el sexo, el tipo de tratamiento, la edad y la gravedad de la enfermedad. Se calculó el riesgo relativo (RR) para comparar la incidencia de secuelas de nuestro estudio con los resultados de un metanálisis de efectos a largo plazo (López-León *et al.*, 2021). Un valor de $P < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los resultados de las variables continuas se estimaron como la diferencia de medias y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). El médico tratante no participó en la digitalización ni en el análisis estadístico para reducir el sesgo de información. Todos los análisis se realizaron utilizando R v.3.6.1 (R Core Team, 2020).

Aprobación ética

El Comité de Ética del Centro Médico Jurica renunció a la necesidad de aprobación ética y a la necesidad de obtener consentimiento para la recopilación, análisis y publicación de datos obtenidos retrospectivamente porque esta encuesta de investigación tiene un enfoque de investigación no experimental utilizado para recopilar información sobre la incidencia del efecto a largo plazo de la COVID19 en pacientes tratados con una CDS, manteniendo el anonimato del paciente.

Disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos utilizados y analizados durante el estudio actual están disponibles del autor correspondiente a solicitud razonable.

III. RESULTADOS

Un total de 161 personas completaron la encuesta (tasa de respuesta = 80.5%). La información básica de sexo, edad, gravedad y tipo de tratamiento se describe en la Tabla 1. Encontramos que el sexo no se asoció con el desarrollo de secuelas (OR = 0.23, IC 95% = 0.63-1.24, $P = 0.09$), el aumento de la edad es un factor de riesgo (OR = 1.035, $P = 0.028$, IC 95% = 1.004-1.069), y la probabilidad de tener secuelas en pacientes moderados es 0.077 en comparación con pacientes leves ($P = 0.003$, IC 95% = 0.014-0.423). Además, el tipo de tratamiento no influye en el desarrollo de secuelas (OR = 0.96, IC 95% = 0.38-2.44, $P = 0.941$).

Tabla 1. Descripción de las secuelas por sexo, edad, gravedad de la COVID19 y tipo de tratamiento

	n	%	Incidencia de secuelas (%)	Número de secuelas (IC 95%)
Sexo				
Mujer	77	47.83	64.29	2.66-3.86
Hombre	84	52.17	64.93	2.83-4.29
Edad				
0-9	5	3.28	0.00	0
10-19	5	3.28	40.00	1.53-3.47
20-29	13	8.20	15.38	4.05-7.95
30-39	11	6.56	36.36	0.56-6.44
40-49	29	18.03	90.91	2.46-5.54
50-59	55	34.43	61.90	2.03-5.97
60-69	16	9.84	100.00	1.34-5.66
>70	27	16.39	66.67	1.52-5.61
Gravedad de la COVID19				
Leve	72	45.05	64.52	2.53-4.36
Moderada	34	20.88	36.84	1.58-4.41
Severa	55	34.07	78.05	3.23-5.21
Tipo de tratamiento				
Multifármacos	111	69.23	64.29	3.02-4.68
Exclusivamente una CDS	50	30.77	65.08	2.73-4.71

Se estimó que 104 (64.6%) de los pacientes tratados con una CDS contra la infección por SARS-CoV-2 desarrollaron una o más secuelas (promedio 3.41 secuelas por persona, IC 95% = 3.03-3.79 secuelas por persona; Tabla 2). No hubo diferencias en el número de secuelas presentadas entre sexo (Wilcoxon, $W = 1388.5$, $P = 0.816$), edad (Kruskal Wallis, $\chi^2 = 1.607$, $gl = 6$, $P = 0.950$), gravedad (Kruskal Wallis, $\chi^2 = 1.171$, $gl = 2$, $P = 0.556$), ni tipo de tratamiento (Wilcoxon, $W = 371.5$, $P = 0.973$). Tampoco se identificó una correlación entre el número de secuelas y los días de síntomas ($P = 0.339$).

De los 25 efectos a largo plazo diferentes analizados en este estudio (Figura 1), fatiga (29.81%), caída del cabello (21.74%), disnea (14.91), déficit de atención (13.66%) y trastorno del sueño (13.04%) fueron las cinco manifestaciones más frecuentes, pero con diferente incidencia según el sexo, la edad, el tipo de tratamiento y la gravedad del COVID19 (Figura 2). Al comparar la incidencia de cada secuela con un metaanálisis de efectos a largo plazo en pacientes con la COVID19 (López-León *et al.*, 2021), se evidenció que las personas tratadas con una CDS contra la COVID19 presentaron menos secuelas (Kruskal Wallis, $\chi^2 = 31,862$, $gl = 3$, $P < 0,0001$; Figura 1). Adicionalmente, se encontró que los pacientes tratados con múltiples fármacos más una CDS tuvieron 2.7 menos incidencia de secuelas (Dunn, $Z = 3.259$, $P = 0.007$), y 6.14 menos incidencia aquellos que fueron tratados solo con una CDS (Dunn, $Z = 5.458$, $P < 0,0001$); sin embargo, no hubo diferencia en la presentación de secuelas entre el tipo de tratamiento (Dunn, $Z = 2.198$, $P = 0.167$; Figura 3). Los pacientes tratados con una CDS tuvieron un 19% ($RR = 0.81$, $IC\ 95\% = 0.72-0.91$) menos probabilidades de tener consecuencias para la salud a largo plazo que los pacientes tratados con el tratamiento convencional de la COVID19.

IV. DISCUSIÓN

A medida que aumentan los casos de infección por SARS-CoV-2 en todo el mundo, es necesario evaluar los efectos a largo plazo en pacientes que han experimentado la COVID19 (Hellmuth *et al.*, 2021). Se desconoce por qué se prolonga la recuperación de algunas personas (Greenhalgh *et al.*, 2020); sin embargo, se ha propuesto que puede deberse a reinfección (Lan *et al.*, 2020), una COVID19 prolongada o crónica (Nalbandian *et al.*, 2021; Say *et al.*, 2021; Sisó-Almirall *et al.*, 2021), falta de anticuerpos que conducen a viremia persistente (Dispinseri *et al.*, 2021), reacciones inflamatorias y otras reacciones inmunes (Tay *et al.*, 2020). Adicionalmente, se han informado trastornos respiratorios, musculoesqueléticos y neurológicos a largo plazo después de la infección con otros coronavirus (SARS y MERS; Lam *et al.*, 2009; Das *et al.*, 2017; Hosseiny *et al.*, 2020). En este estudio, la incidencia de la COVID19 crónica fue del 64.60%, menos que los hallazgos informados de estudios en Europa con una persistencia de síntomas de 87.4% en pacientes recuperados de la COVID19 (Carfi, Bernabei y Landi, 2020); y menor al 80% de incidencia reportado en un metaanálisis (López-León *et al.*, 2021). La fatiga, caída del cabello, disnea, trastorno de atención y los trastornos del sueño fueron las manifestaciones más comunes reportadas por los pacientes, síntomas que han sido reportados en otros estudios (Carfi *et al.*, 2020; Datta *et al.*, 2020; Lopez-Leon *et al.*, 2021; Nalbandian *et al.*, 2021; Say *et al.*, 2021). La fatiga, es el síntoma más común de la COVID19 crónica informado por los pacientes y ha sido asociado con dolor de cabeza, dolor en las articulaciones, trastornos del sueño, alteración estado de ánimo y déficit de atención (Carfi *et al.*, 2020; Say *et al.*, 2021), síntomas también reportados por algunos pacientes de este estudio. Estos síntomas se asemejan en parte al síndrome de fatiga crónica, lo que sugiere que la COVID19 crónica puede causar una disfunción autonómica que podría conducir a alteraciones físicas y cognitivas (Vink y Vink-Niese, 2020; Wostyn, 2021).

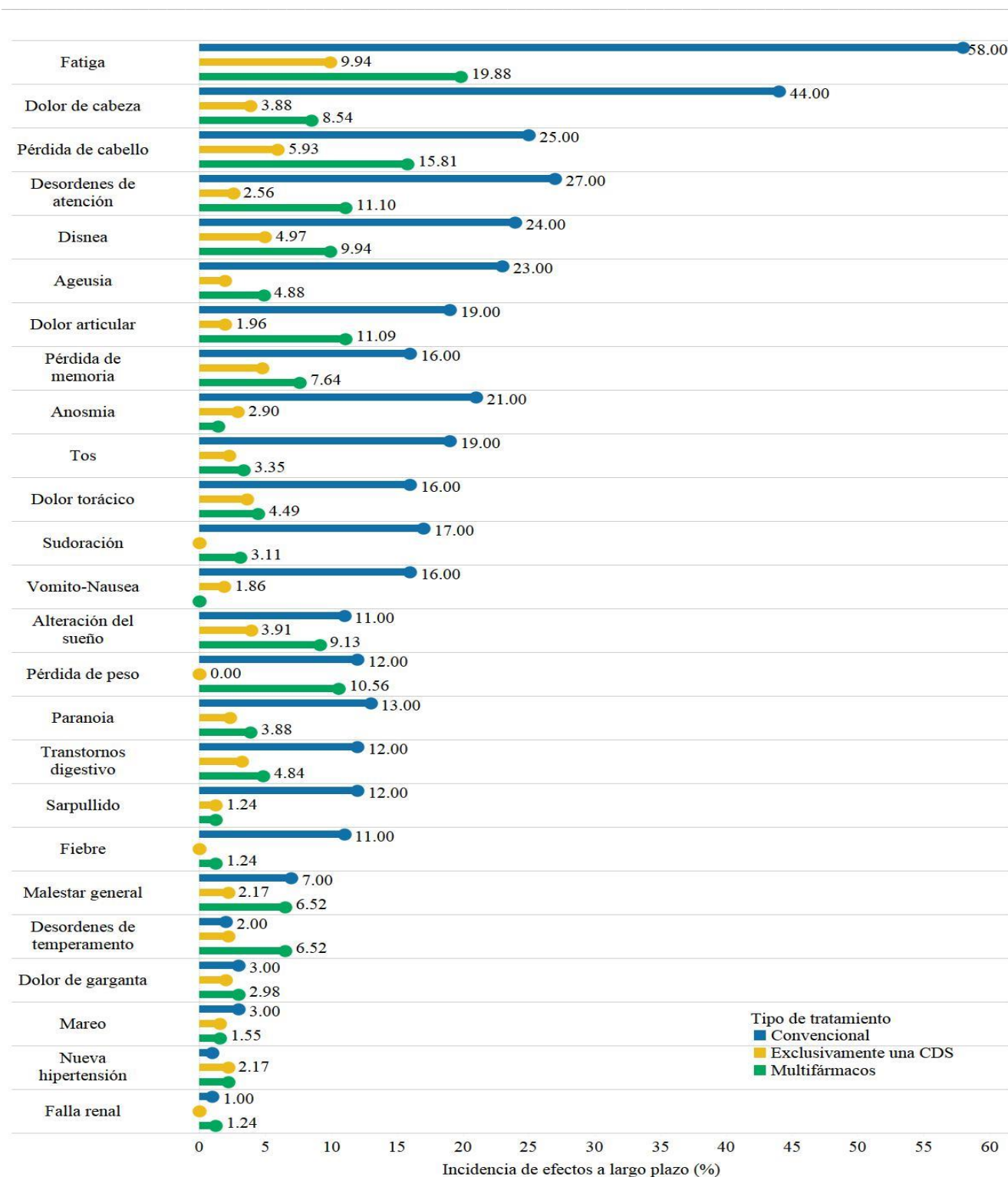


Figura 1. Incidencia de las 25 diferentes secuelas de la COVID19 dependiendo del tipo de tratamiento. La incidencia informada en un estudio realizado previamente (López-León *et al.*, 2021) se muestra en azul.

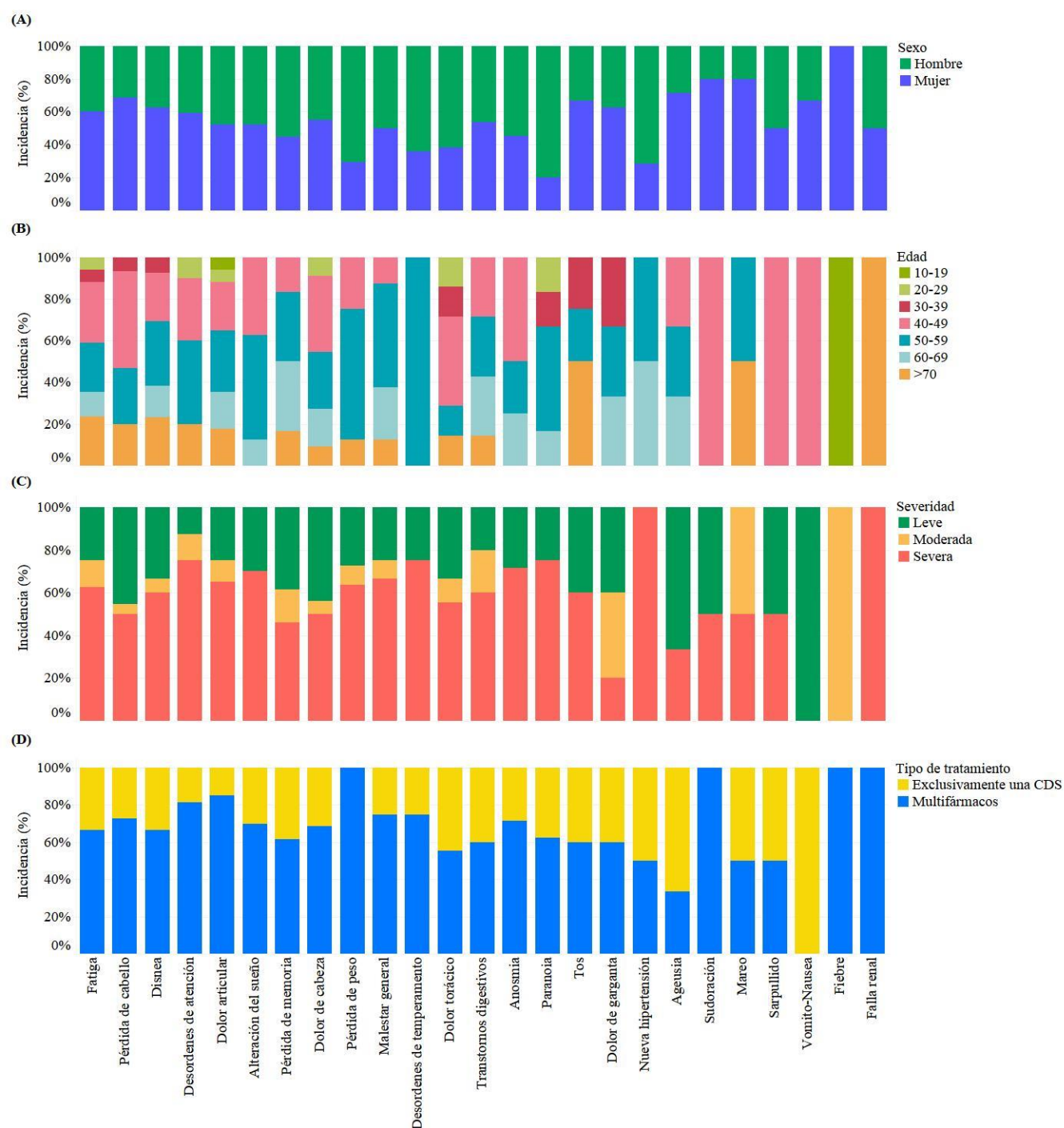


Figura 2. Incidencia de los 25 efectos a largo plazo diferentes de la COVID19 según sexo (A), edad (B), gravedad de COVID19 (C) y Tipo de tratamiento (D).

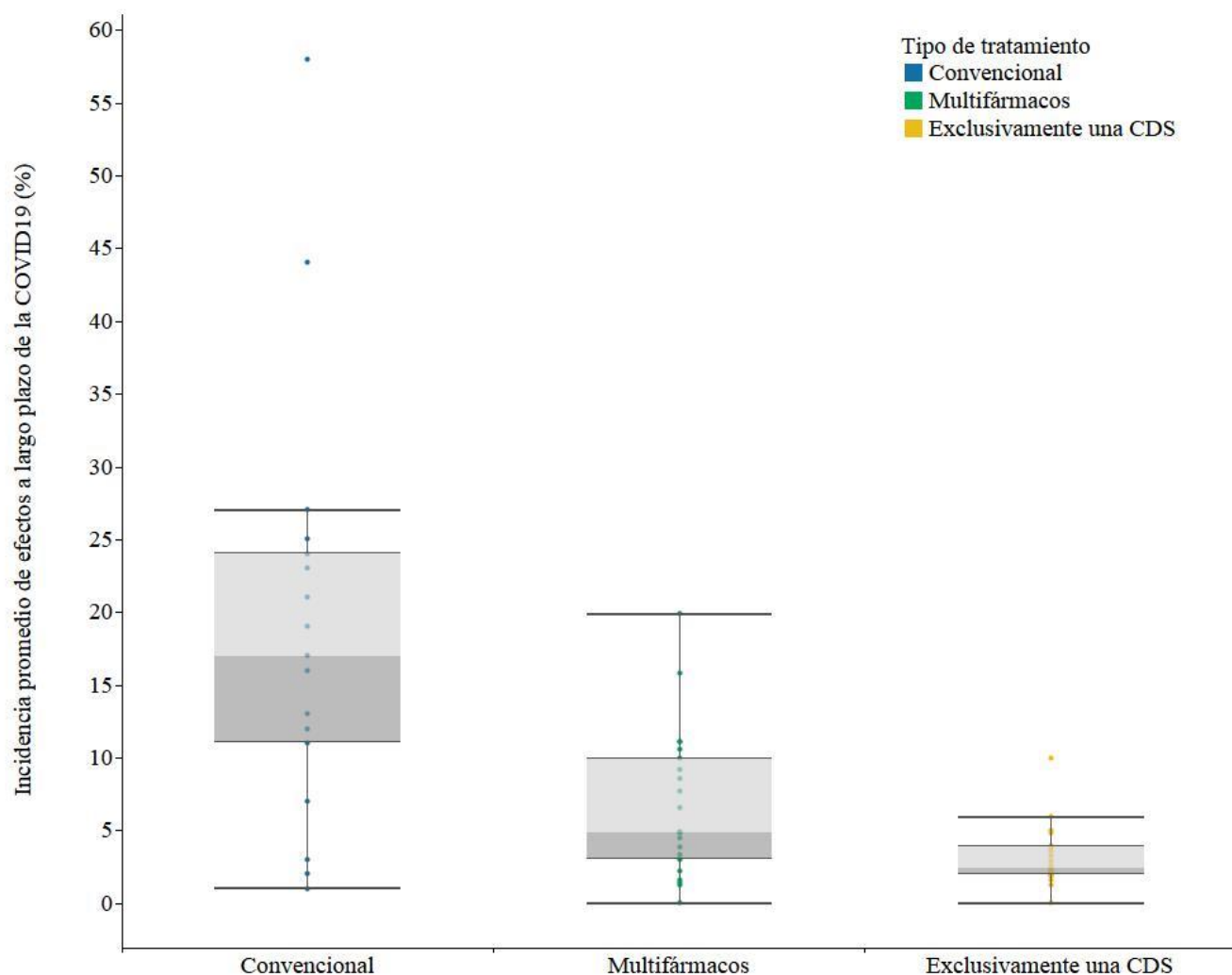


Figura 3. Incidencia media de los efectos a largo plazo de la COVID19 según el tipo de tratamiento. Los datos analizados de un metanálisis realizado previamente (López-León *et al.*, 2021) se muestran en azul (convencional).

Aunque no hubo diferencia en el número de secuelas reportadas por hombres y mujeres, paranoia, nueva hipertensión y pérdida de peso, fueron secuelas con mayor presentación en los hombres; y caída del cabello, fatiga y mareos tuvieron una mayor incidencia en las mujeres (Figura 2A). Existen variantes genéticas que conllevan un riesgo diferente en mujeres y hombres; asimismo, se ha demostrado que el síndrome de la COVID19 postaguda es más común en mujeres (Al-Jahdhami *et al.*, 2021), y que los hombres tienen más secuelas físico-biológicas, mientras que las mujeres desarrollan más problemas neurológicos (Turabian, 2020). Sin embargo, en este estudio, no encontramos evidencia de esto. Es

importante continuar recopilando información sobre los efectos a largo plazo de la COVID19 para comprender mejor su dinámica en hombres y mujeres.

Las personas mayores de 40 años presentaron un mayor riesgo de desarrollar alguna secuela (rango de incidencia del 61.90% al 100%; Tabla 1) en comparación con los niños y adolescentes. Los síntomas persistentes comunes de la COVID19 en adultos son secuelas respiratorias (principalmente disnea) y fatiga persistente. En los jóvenes, el dolor articular y los trastornos del estado de ánimo fueron los síntomas principales (Figura 2B). Estos hallazgos son similares a los estudios de la COVID19 en adultos, que han identificado complicaciones multisistémicas más significativas y una mayor prevalencia y gravedad de los efectos a largo plazo en personas mayores (Greenhalgh *et al.*, 2020; Nalbandian *et al.*, 2021; Say *et al.*, 2021). Es esencial realizar más estudios sobre los efectos a largo plazo de la COVID19 en diferentes grupos de edad para describir de manera integral las manifestaciones posteriores a la COVID19.

En cuanto a la gravedad de la COVID-19, los pacientes que presentaron una COVID19 severa tuvieron mayor incidencia de secuelas (Figura 2C). La fatiga, falta de aire (disnea) y dolor en el pecho fueron síntomas que notificaron principalmente los pacientes con COVID19 severa; lo cuál podrían deberse a la fibrosis pulmonar causada por el SARS-CoV-2, que aumenta el riesgo de embolias pulmonares y afecta la función pulmonar (Al-Jahdhami *et al.*, 2021). Solo dos pacientes que presentaron la forma severa de la COVID19 presentaron nueva hipertensión e insuficiencia renal; esto puede deberse a que la hipovolemia y la deshidratación son frecuentes en pacientes con una COVID19 severa, y estas son las principales causas de daño renal agudo en pacientes hospitalizados (Tarragón *et al.*, 2021). Un número creciente de personas sanas que no requirieron hospitalización, continúan presentando síntomas de la enfermedad, meses después en los casos leves y moderados (Vink y Vink-Niese, 2020). Los médicos y los investigadores se han centrado en la fase aguda de la COVID19, pero es vital realizar un seguimiento continuo de los pacientes tras el alta para detectar efectos crónicos y establecer relaciones con el grado de la enfermedad que se presenta.

Los pacientes de los dos tipos de tratamiento tuvieron una incidencia diferente en cada una de las 25 secuelas (Figura 2D). Los pacientes de este estudio consumieron una CDS como tratamiento para la COVID19 y tuvieron un riesgo 19% menor de presentar una o más secuelas comparado con los resultados de un metaanálisis (Lopez-Leon *et al.*, 2021). Considerando la incidencia promedio en las 25 secuelas, los pacientes tratados con multifármacos más una CDS y los pacientes que consumieron exclusivamente una CDS contra la COVID19 tuvieron 2.70 y 6.14 veces menos incidencia de secuelas, respectivamente; en comparación con pacientes tratados con fármacos convencionales contra esta enfermedad (López-León *et al.*, 2021). Las soluciones acuosas de Dióxido de Cloro (ClO₂) se han utilizado durante más de 60 años como purificadores de agua (Kály-Kullai *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2017; U.S. Environmental Protection Agency 2000); y recientemente se ha sugerido su potencial virucida contra el virus de la influenza (Ogata, 2012; Ogata *et al.*, 2016) y el SARS-CoV-2 (Kály-Kullai *et al.*, 2020; Ogata y Miura, 2021). Además, este compuesto es seguro para su uso en humanos en concentraciones adecuadas. (Kály-Kullai *et al.*, 2020;

Lubbers y Bianchine, 1984; Lubbers, Chauhan y Bianchine, 1981; Noszticzius *et al.*, 2013). Es importante continuar realizando estudios sobre el efecto potencial de varios compuestos para prevenir o reducir el desarrollo de síntomas crónicos similares a la COVID19 en pacientes que sobreviven a la infección por SAR-CoV-2. Este estudio muestra que las soluciones acuosas de Dióxido de Cloro (CDS) pueden reducir los efectos a largo plazo causados por la COVID19. Sin embargo, es fundamental diseñar ensayos clínicos aleatorizados que permitan la evaluación práctica de este compuesto.

V. LIMITACIONES

Aunque los hallazgos de este estudio son prometedores, no son definitivos porque se trata de un estudio unicéntrico sin grupo control, lo que dificulta discernir diferencias en la incidencia de efectos a largo plazo de la COVID19 en pacientes tratados con una CDS en comparación con los tratados con otros medicamentos (control). Además, se debe tener cuidado al interpretar las comparaciones con otras investigaciones porque las poblaciones no son comparables y los criterios de inclusión difieren.

VI. CONCLUSIÓN

Este es el primer estudio que compara la incidencia de efectos a largo plazo de la COVID19 en pacientes tratados con fármacos convencionales y pacientes que consumieron una CDS contra esta enfermedad. Expusimos que los pacientes tratados por la COVID19 aguda, exclusivamente con CDS tuvieron 6.14 veces menos incidencia de secuelas. Se demostró que las personas mayores y los pacientes que presentaron una COVID19 severa, tuvieron un mayor riesgo de desarrollar síntomas secundarios a largo plazo. Es necesario realizar más investigaciones para identificar los factores y mecanismos de riesgo exactos que conducen al desarrollo del síndrome COVID19 prolongado. Los estudios multinacionales e interdisciplinarios son fundamentales para comprender los factores de riesgo asociados a la presentación de síntomas crónicos de COVID19.

REFERENCIAS

- [1]. Al-Jahdhami, Issa, Khalid Al-Naamani, and Adhra Al-Mawali. 2021. "The Post-Acute COVID-19 Syndrome (Long COVID)." *Oman Medical Journal* 36:e220.
- [2]. Barman, Manash Pratim, Tousifur Rahman, Krishnarjun Bora, and Chandan Borgohain. 2020. "COVID-19 Pandemic and Its Recovery Time of Patients in India: A Pilot Study." *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 14(5):1205–11.
- [3]. Carfi, Angelo, Roberto Bernabei, and Francesco Landi. 2020. "Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 324(6):603–5.
- [4]. Das, Karuna, Edward Lee, Rajvir Singh, Mushira Enani, Khalid Al Dossari, Klaus Van Gorkom, Sven Larsson, and Ruth Lange. 2017. "Follow-up Chest Radiographic Findings in Patients with

- MERS-CoV after Recovery." *Indian Journal of Radiology and Imaging* 27:342–49.
- [5]. Datta, Deblina, Amish Talwar, and James Lee. 2020. "A Proposed Framework and Timeline Ofthe Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection." *JAMA* 324(22):2251–52.
- [6]. Dispinseri, Stefania, Massimiliano Secchi, Maria Franca Pirillo, Monica Tolazzi, Martina Borghi, Cristina Brigatti, Maria Laura De Angelis, Marco Baratella, Elena Bazzigaluppi, Giulietta Venturi, Francesca Sironi, Andrea Canitano, Ilaria Marzinotto, Cristina Tresoldi, Fabio Ciceri, Lorenzo Piemonti, Donatella Negri, Andrea Cara, Vito Lampasona, and Gabriella Scarlatti. 2021. "Neutralizing Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Symptomatic COVID-19 Is Persistent and Critical for Survival." *Nature Communications* 12(1):2670.
- [7]. Greenhalgh, Trisha, Matthew Knight, Christine A'Court, Maria Buxton, and Laiba Husain. 2020. "Management of Post-Acute Covid-19 in Primary Care." *BMJ* 370:m3026.
- [8]. Hellmuth, Joanna, T. Allen Barnett, Breton M. Asken, J. Daniel Kelly, Leonel Torres, Melanie L. Stephens, Bryan Greenhouse, Jeffrey N. Martin, Felicia C. Chow, Steven G. Deeks, Meredith Greene, Bruce L. Miller, Wesley Annan, Timothy J. Henrich, and Michael J. Peluso. 2021. "Persistent COVID-19-Associated Neurocognitive Symptoms in Non-Hospitalized Patients." *Journal of NeuroVirology* 27(1):191–95.
- [9]. Hosseiny, Melina, Soheil Kooraki, Ali Gholamrezanezhad, Sravanthi Reddy, and Lee Myers. 2020. "Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome." *Cardiopulmonary Imaging* 1078–82.
- [10]. Kály-Kullai, K., M. Wittmann, Z. Noszticzus, and László Rosivall. 2020. "Can Chlorine Dioxide Prevent the Spreading of Coronavirus or Other Viral Infections? Medical Hypotheses." *Physiology International* 107(1):1–11.
- [11]. Lam, Marco Ho Bun, Yun Kwok Wing, Mandy Wai Man Yu, Chi Ming Leung, Ronald C. W. Ma, Alice P. S. Kong, W. Y. So, Samson Yat Yuk Fong, and Siu Ping Lam. 2009. "Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors." *Archives of Internal Medicine* 169(22):2142–47.
- [12]. Lan, Lan, Dan Xu, Guangming Ye, Chen Xia, Shaokang Wang, Yirong Li, and Haibo Xu. 2020. "Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 323(15):1502–3.
- [13]. Lopez-Leon, Sandra, Talia Wegman-Ostrosky, Carol Perelman, Rosalinda Sepulveda, Paulina Rebolledo, Angelica Cuapio, and Sonia Villapol. 2021. "More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *MedRxiv* doi: 10.1101/2021.01.27.21250617.
- [14]. Lubbers, Judith R., and Joseph R. Bianchine. 1984. "Effects of the Acute Rising Dose Administration of Chlorine Dioxide, Chlorate and Chlorite to Normal Healthy Adult Male Volunteers." *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology : Official Organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 5:215—228.
- [15]. Lubbers, Judith R., Sudha Chauhan, and Joseph R. Bianchine. 1981. "Controlled Clinical

- Evaluations of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate in Man." *Toxicological Sciences* 1(4):334–38.
- [16]. Ma, Jui Wen, Bin Syuan Huang, Chu Wei Hsu, Chun Wei Peng, Ming Long Cheng, Jung Yie Kao, Tzong Der Way, Hao Chang Yin, and Shan Shue Wang. 2017. "Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(3).
- [17]. Mandal, Swapna, Joseph Barnett, Simon E. Brill, Jeremy S. Brown, Emma K. Denny, Samanjit S. Hare, Melissa Heightman, Toby E. Hillman, Joseph Jacob, Hannah C. Jarvis, Marc C. I. Lipman, Sindhu B. Naidu, Arjun Nair, Joanna C. Porter, Gillian S. Tomlinson, and John R. Hurst. 2021. "Long-COVID: A Cross-Sectional Study of Persisting Symptoms, Biomarker and Imaging Abnormalities Following Hospitalisation for COVID-19." *Thorax* 76(4):396–98.
- [18]. Moldofsky, Harvey, and John Patcai. 2011. "Chronic Widespread Musculoskeletal Pain, Fatigue, Depression and Disordered Sleep in Chronic Post-SARS Syndrome; a Case-Controlled Study." *BMC Neurology* 11:1–7.
- [19]. Nalbandian, Ani, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Claire McGroder, Jacob S. Stevens, Joshua R. Cook, Anna S. Nordvig, Daniel Shalev, Tejasv S. Sehwat, Neha Ahluwalia, Behnood Bikdeli, Donald Dietz, Caroline Der-Nigoghossian, Nadia Liyanage-Don, Gregg F. Rosner, Elana J. Bernstein, Sumit Mohan, Akinpelumi A. Beckley, David S. Seres, Toni K. Choueiri, Nir Uriel, John C. Ausiello, Domenico Accili, Daniel E. Freedberg, Matthew Baldwin, Allan Schwartz, Daniel Brodie, Christine Kim Garcia, Mitchell S. V. Elkind, Jean M. Connors, John P. Bilezikian, Donald W. Landry, and Elaine Y. Wan. 2021. "Post-Acute COVID-19 Syndrome." *Nature Medicine* 27(4):601–15.
- [20]. Noszticzius, Zoltán, Maria Wittmann, Kristóf Kály-Kullai, Zoltán Beregvári, István Kiss, László Rosivall, and János Szegedi. 2013. "Chlorine Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent." *PLoS ONE* 8(11):e79157.
- [21]. Ogata, Norio. 2012. "Inactivation of Influenza Virus Haemagglutinin by Chlorine Dioxide: Oxidation of the Conserved Tryptophan 153 Residue in the Receptor-Binding Site." *Journal of General Virology* 93:2558–63.
- [22]. Ogata, Norio, and Takanori Miura. 2021. "Inhibition of the Binding of Spike Protein of SARS-CoV-2 Coronavirus to Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 by Chlorine Dioxide." *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics* 6(1):1–3.
- [23]. Ogata, Norio, Miyusse Sakasegawa, Takanori Miura, Takashi Shibata, Yasuhiro Takigawa, Kouichi Taura, Kazuhiko Taguchi, Kazuki Matsubara, Kouichi Nakahara, Daisuke Kato, Koushirou Sogawa, and Hiroshi Oka. 2016. "Inactivation of Airborne Bacteria and Viruses Using Extremely Low Concentrations of Chlorine Dioxide Gas." *Pharmacology* 97(5–6):301–6.
- [24]. da Rosa Mesquita, Rodrigo, Luiz Carlos Francelino Silva Junior, Fernanda Mayara Santos Santana, Tatiana Farias de Oliveira, Rafaela Campos Alcântara, Gabriel Monteiro Arnozo, Etvaldo Rodrigues da Silva Filho, Aisla Graciele Galdino dos Santos, Euclides José Oliveira da Cunha, Saulo Henrique Salgueiro de Aquino, and Carlos Dornels Freire de Souza. 2021.

- “Clinical Manifestations of COVID-19 in the General Population: Systematic Review.” *The Central European Journal of Medicine* 133(377):382.
- [25]. Say, Daniela, Nigel Crawford, Sarah McNab, Danielle Wurzel, Andrew Steer, and Shidan Tosif. 2021. "Post-Acute COVID-19 Outcomes in Children with Mild and Asymptomatic Disease." *The Lancet Child & Adolescent Health* 5:e22–23.
- [26]. Sisó-Almirall, Antoni, Pilar Brito-Zerón, Laura Conangla Ferrín, Belchin Kostov, Anna Moragas Moreno, Jordi Mestres, Jaume Sellarès, Gisela Galindo, Ramon Morera, Josep Basora, Antoni Trilla, and Manuel Ramos-Casals. 2021. “Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(8):1–20.
- [27]. Tarragón, Blanca, María Valdenebro, Maria Luisa Serrano, Alba Maroto, M. Rosario Llópez-Carratalá, Antonio Ramos, Esther Rubio, Ana Huerta, María Marques, and Jose Portolés. 2021. “Acute Kidney Failure in Patients Admitted Due to COVID-19.” *Nefrologia* 41(1):34–40.
- [28]. Tay, Matthew Zirui, Chek Meng Poh, Laurent Rénia, Paul A. MacAry, and Lisa F. P. Ng. 2020. "The Trinity of COVID-19: Immunity, Inflammation and Intervention." *Nature Reviews Immunology* 20(6):363–74.
- [29]. U.S. Environmental Protection Agency. 2000. "Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite." *CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2* (September):1–49.
- [30]. Vink, Mark, and Alexandra Vink-Niese. 2020. "Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long Covid and Post Covid-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for q-Fever Fatigue Syndrome." *Healthcare* 8(4):1–17.
- [31]. Wostyn, Peter. 2021. "COVID-19 and Chronic Fatigue Syndrome: Is the Worst yet to Come?" *Medical Hypotheses* 146:110469.
- [32]. Yu, Xiaoqi, Dong Wei, Yongyan Chen, Donghua Zhang, and Xinxin Zhang. 2020. "Retrospective Detection of SARS-CoV-2 in Hospitalized Patients with Influenza-like Illness." *Emerging Microbes and Infections* 9:1–12.