

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/344876982>

TOXICIDAD DEL DIOXIDO DE CLORO Y DEL CLORITO

Technical Report · October 2020

DOI: 10.13140/RG.2.2.22125.20967

CITATIONS

0

READS

8

1 author:



Pablo Campra

Universidad de Almería

33 PUBLICATIONS 773 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Toxicidad, farmacocinética y farmacodinámica del dióxido de cloro y del clorito. [View project](#)



Obtention of Polyunsaturated Fatty Acids from new vegetable sources [View project](#)

TOXICIDAD DEL DIOXIDO DE CLORO Y DEL CLORITO

Prof. Dr. D. Pablo Campra Madrid. Licenciado en Ciencias Biológicas y Dr. en Ciencias Químicas

Universidad de Almería (España) pcampra@ual.es

Resumen: Los niveles y condiciones de toxicidad del dióxido de cloro y del clorito han sido determinados por numerosos estudios e informes emitidos por organismos oficiales, en particular del gobierno norteamericano. De acuerdo con dichos informes, no hay base experimental para afirmar que exista riesgo de reacciones adversas al administrar dosis potencialmente terapéuticas por debajo de 3mg/kg/día a organismos humanos.

La toxicidad por vía oral y por inhalación del gas dióxido de cloro, y de su precursor y producto de reducción, el ion clorito, han sido caracterizadas en numerosos estudios publicados en las últimas décadas en la literatura científica. Los primeros estudios fueron promovidos por la USA-EPA (Agencia de Protección Ambiental de EEUU), con el objeto de determinar los niveles de seguridad para la potabilización de agua de consumo urbano. En este sentido, la EPA ha venido encargando investigaciones y emitiendo informes toxicológicos desde los años 80s, que han permitido caracterizar el perfil toxicológico y los niveles de seguridad, que han sido referencia para el resto de agencias norteamericanas como el Departamento de Salud (ASTDR) y la FDA, y por extensión por otras agencias internacionales que se han hecho eco de dichos informes técnicos. Cabe aclarar que en ellos se asume que los datos experimentales de toxicidad del dióxido de cloro son por aproximación extensibles al clorito, y viceversa, dada la elevada reactividad del dióxido de cloro, y su rápida reducción a clorito en medio acuoso, por lo que éste último se considera un subproducto posible contaminante resultante de la desinfección con dióxido de cloro, junto a cloratos y percloratos.

Así por ejemplo, en una revisión toxicológica sobre estas sustancias emitida por la US-EPA en el 2000 (Agencia de Protección Ambiental)¹, se hizo una revisión de datos experimentales provenientes en su mayor parte de ensayos

¹ US Environmental Protection Agency. *Toxicological Review of Chlorine Dioxide and Chlorite*. Sept. 2000. Disponible en: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección:
<https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==>

Firmado Por

Pablo Campra Madrid

Fecha

25/10/2020

ID. FIRMA

blade39adm.ual.es

hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==

PÁGINA

1/7



hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==

con animales². A partir de revisiones sucesivas, y basándose finalmente en un estudio encargado por la EPA para determinar la toxicidad a largo plazo, y en varias generaciones de ratones incluyendo grupos sensibles (durante el celo, lactancia y parto) (Gill et al., 2000)³, la agencia ambiental y posteriormente el Departamento de Salud de EEUU⁴ determinaron los niveles toxicológicos experimentales para a una exposición crónica por vía oral (>90 días) de dióxido de cloro y clorito. Estos son: un NOAEL de 3 mg/kg/día de ion clorito equivalente (*non observed adverse effects level* o la dosis máxima en la cual no se han observado efectos adversos) y un LOAEL de 5,7 mg/kg/día (*lowest observed adverse effects level*, la dosis mínima en la cual se observó alguna toxicidad). Es decir, suponiendo un peso de un adulto de 70 kg, la cantidad diaria con la cual la EPA no encontró efecto adverso para consumo oral sería de 210 mg de dióxido de cloro (o ion clorito equivalente) al día.

Basándose en estos dos parámetros de toxicidad (NOAEL y LOAEL), obtenidos experimentalmente a partir de ensayos con animales, la EPA realiza posteriormente diversos ajustes a la baja para derivar de ellos la dosis de referencia (RfD) para la toxicidad crónica en humanos (>90 días) de estas sustancias⁵. Para ello se aplica al valor experimental NOAEL de 3 mg/kg/día un factor de incertidumbre de 100, resultando un valor de referencia de RfD = 0,03 mg/kg/día. Este RfD no procede directamente por tanto de experimentación alguna, y su finalidad es contar con un margen amplio de seguridad para el consumo humano habitual, a cambio de una elevada incertidumbre. Este factor incluye una incertidumbre de 1/10 para la posible diferencia interespecífica con animales, y otro factor añadido de 1/10 para la posible variabilidad humana. Sin embargo, el RfD establecido por la EPA se

² En los estudios sobre la toxicidad del ClO₂ por vía oral que se hacen en animales generalmente no se les administra dióxido de cloro (que se evapora con facilidad si la temperatura del agua del bebedero es superior a 11°C y por tanto resulta difícil de cuantificar), sino que se les da a beber una solución de clorito de sodio con concentración conocida, y se estima la dosis diaria ingerida. Sin embargo, sí existen otros estudios de toxicidad por inhalación de ClO₂ en ratones.

³ Gill, M.W., Swanson, M.S., Murphy, S.R. and Bailey, G.P. (2000), Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. *J. Appl. Toxicol.*, 20: 291-303. doi:10.1002/1099-1263(200007/08)20:4<291::AID-JAT658>3.0.CO;2-Y

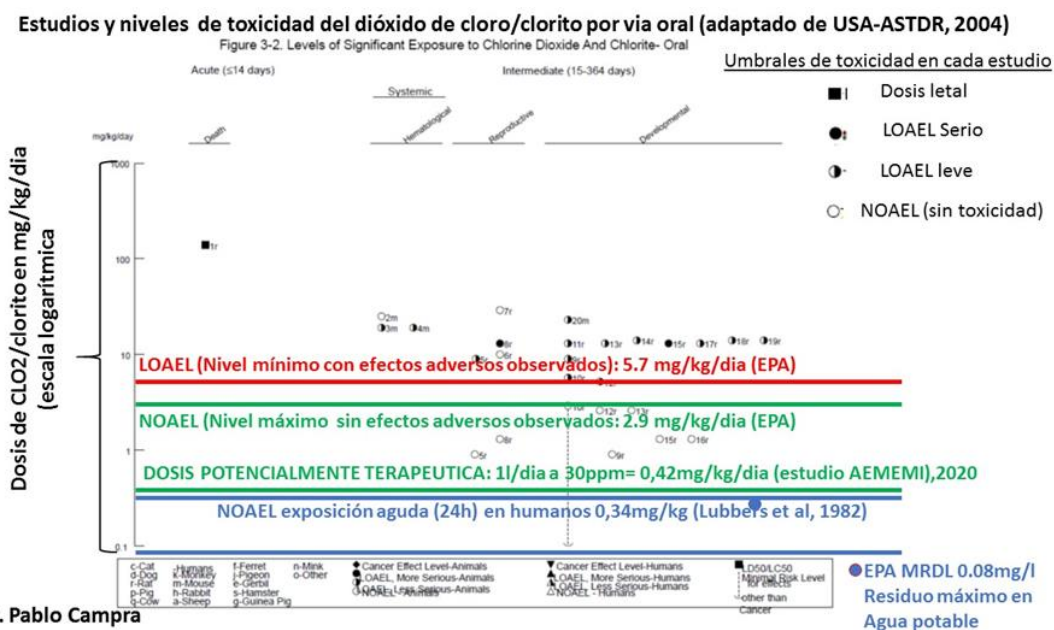
⁴ ATSDR, US Department of Health and Human Services. *Toxicological Profile for Chlorine Dioxide and Chlorite*. Sept. 2004. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp160.pdf>

⁵ <https://www.epa.gov/iris/reference-dose-rfd-description-and-use-health-risk-assessments>

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección:
<https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==>

Firmado Por	Pablo Campra Madrid		Fecha	25/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==	PÁGINA	2/7
				
hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==				

refiere a dosis de dióxido de cloro a emplear para desinfección de agua potable destinada a consumo urbano. La propia EPA define el ámbito de aplicación este parámetro: “En general, la RfD es una estimación (con incertidumbre que abarca quizás un orden de magnitud) de una exposición diaria a la población humana (incluidos los subgrupos sensibles) que probablemente no tenga un riesgo apreciable de efectos deletéreos **DURANTE TODA LA VIDA**. No se debe concluir categóricamente que todas las dosis por debajo de la RfD son "aceptables" (o estarán libres de riesgo) y que todas las dosis que superen la RfD son "inaceptables" (o darán lugar a efectos adversos).” Es decir, lo RfD no pueden considerarse límites de riesgo aplicables **para usos terapéuticos** y exposiciones agudas o subcrónicas (<90días) a grupos de pacientes en situaciones controladas. Mientras esos límites no se determinen experimentalmente en ensayos clínicos debidamente controlados, la referencia de toxicidad deben ser los niveles experimentales NOAEL y LOAEL y no los RfDs para agua potable de uso comunitario de la EPA.



En la figura 1 (adaptada del informe de la Agencia para sustancias tóxicas (US-ASTDR, 2004) del Departamento de Saludo de los EEUU) se han superpuesto los límites NOAEL y LOAEL a la representación de estudios de toxicidad revisados en el informe. Por encima de un LOAEL de 5,7 mg/kg/día son de esperar reacciones adversas, y por otro lado, por debajo del NOAEL de 3

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección:
<https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLu1OE3wC9wht1ZMw09UtA==>

Firmado Por	Pablo Campra Madrid		Fecha	25/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	hLu1OE3wC9wht1ZMw09UtA==	PÁGINA	3/7
				
hLu1OE3wC9wht1ZMw09UtA==				

mg/kg/día es muy improbable que acontezcan. La línea azul inferior representa los niveles máximos de residuo de desinfectante (MRDL) establecidos por la EPA para agua potable, 0.08 mg/l.

Estudios en humanos

Los escasos estudios clínicos publicados sobre ensayos para determinar la toxicidad del dióxido de cloro en humanos apuntan sin embargo a que un factor de incertidumbre de 100 para determinar el RfD estaría sobrevalorando la toxicidad real en humanos en más de un orden de magnitud, y que los niveles de toxicidad NOAEL y LOAEL procedentes de estudios animales reflejan con mucha mayor aproximación la toxicidad observada en ensayos humanos. Así, por ejemplo, en el primer ensayo clínico exhaustivo encargado por la EPA (Lubbers et al, 1981)⁶, se determinó la ausencia de toxicidad crónica a niveles de 5 mg/día (equivalente a 0,07 mg/kg/día) y de toxicidad aguda a 24 mg/l (equivalente a 0,34mg/kg/día). Posteriormente se han publicado algunos ensayos clínicos controlados basados en la administración de formulaciones de diferentes denominaciones (NP001, WF10, TCDO), pero cuyo principio activo es el clorito sódico. En un ensayo clínico en Fase I para caracterizar la toxicidad aguda del clorito sódico puro (NP001) (Miller et al, 2014)⁷ se emplearon dosis únicas crecientes de (0.2, 0.8, 1.6 and 3.2 mg/kg/día). Todas las dosis fueron en general seguras y bien toleradas, y no hubo eventos adversos serios ni variaciones en parámetros clínicos relevantes. En otro ensayo en Fase II con enfermos de esclerosis lateral amiotrófica ELA (Miller et al, 2015)⁸, se administró sódico en una sola dosis diaria por vía intravenosa, durante 6 meses de forma intermitente. Los ciclos duraban de 3 a 5 días consecutivos (exposición subaguda), administrándose un ciclo por mes. El estudio dio como resultado una **evidencia de clase I de que el clorito sódico**

⁶ J R Lubbers, S Chauhan, J K Miller, J R Bianchine. The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. J Environ Pathol Toxicol Oncol . 1984 Jul;5(4-5):229-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6520728/>

⁷ Miller RG, Zhang R, Block G, et al. NP001 regulation of macrophage activation markers in ALS: a phase I clinical and biomarker study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2014;15:601–609.

⁸ Miller RG, Block G, Katz JS, Barohn RJ, Gopalakrishnan V, Cudkowicz M, Zhang JR, McGrath MS, Ludington E, Appel SH, Azhir A; Phase 2 Trial NP001 Investigators. Randomized phase 2 trial of NP001-a novel immune regulator: Safety and early efficacy in ALS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Apr 9;2(3).

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección:
<https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==>

Firmado Por	Pablo Campra Madrid		Fecha	25/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==	PÁGINA	4/7
				
hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==				

fue “en general, seguro y bien tolerado”, excepto por dolor en el lugar de la infusión y mareo transitorio. En conclusión, a partir de los datos de estos ensayos, se puede afirmar que la dosis máxima sin reacciones adversas (NOAEL) en aplicaciones subagudas (3-5 días) puede establecerse en 2 mg/kg/día, mientras los efectos adversos pudieron observarse a partir de un LOAEL de 4,2mg/kg/día.

Toxicidad de dosis potencialmente terapéuticas contra la COVID19

Aun no existen ensayos clínicos publicados sobre la aplicación terapéutica de clorito o dióxido de cloro frente a la COVID19. Si tomamos como referencia las comunicaciones orales hechas públicas por personal médico asociado en la COMUSAV⁹, y el único informe médico disponible hasta la fecha, hecho público online por la AEMEMI¹⁰ de Ecuador, las dosis terapéuticas que están siendo aconsejadas para el tratamiento adyuvante de la COVID-19 en Hispanoamérica son muy inferiores a los límites de toxicidad mínima determinados experimentalmente (NOAEL y LOAEL)¹¹. En la Figura 2 se reflejan las dosis tóxicas mínimas detectadas en diferentes estudios (en rojo), así como las dosis con potencial terapéutico donde es muy improbable que se detecten reacciones adversas en aplicaciones subagudas (>28 días). Como referencia se muestran también las dosis de referencia (RfD) y el límite máximo de desinfectante dióxido de cloro y contaminante clorito establecido por la EPA para el agua potable MDRL (en azul). Como puede verse, por debajo del NOAEL de 3 mg/Kg/día no existen datos experimentales que permitan afirmar que existe un riesgo para la salud. En la escala horizontal se reflejan las dosis diarias

⁹ Véanse, por ejemplo, comunicación de los Drs. Aparicio y Moncada
<https://drive.google.com/file/d/1FUaQJlNKxZywgLdQjz8eRXFvznBWY15/view> y
<https://drive.google.com/file/d/1Zbw8D-EPmslDebx0b0eUDsP4vCBPKygd/view>

¹⁰ Dioxido de cloro: una alternativa efectiva para el tratamiento del SARS-CoV2 (COVID –19) Asociación Ecuatoriana de Medicos Expertos en Medicina Integrativa (A E M E M I)
https://drive.google.com/file/d/1EXobhZo1-gQ_JE6C6g8ZGjSobTCs_it9/view

¹¹ Hay que tener en cuenta que en estos reportes la dosis de dióxido de cloro suele expresarse en ml diluidos de disolución concentrada a 3.000 mg/l (ppm), por lo que para calcular la equivalencia en mg/día, debe multiplicarse por 3 las dosis dadas en mililitro, para cada litro diario administrado. Por ejemplo, cada 10ml de dióxido diluidos en 1l contienen 30 mg de dióxido de cloro. Recíprocamente, cada 1 mg/día equivale a una dosis de 0.33 ml de solución concentrada a 3.000 mg/l.

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección: https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==				
Firmado Por	Pablo Campra Madrid		Fecha	25/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==	PÁGINA	5/7
				
hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==				

estimadas para un adulto de 70kg. En ambas figuras 1 y 2 no se incluyen los estudios en humanos citados (Miller et al, 2015; 2014), cuyos niveles NOAEL y LOAEL estarían por debajo de los determinados por la EPA.

Dosis de DIOXIDO DE CLORO/CLORITO empleadas en estudios de toxicidad subaguda (<28d), o crónica (>90d) (ASTDR, 2004)

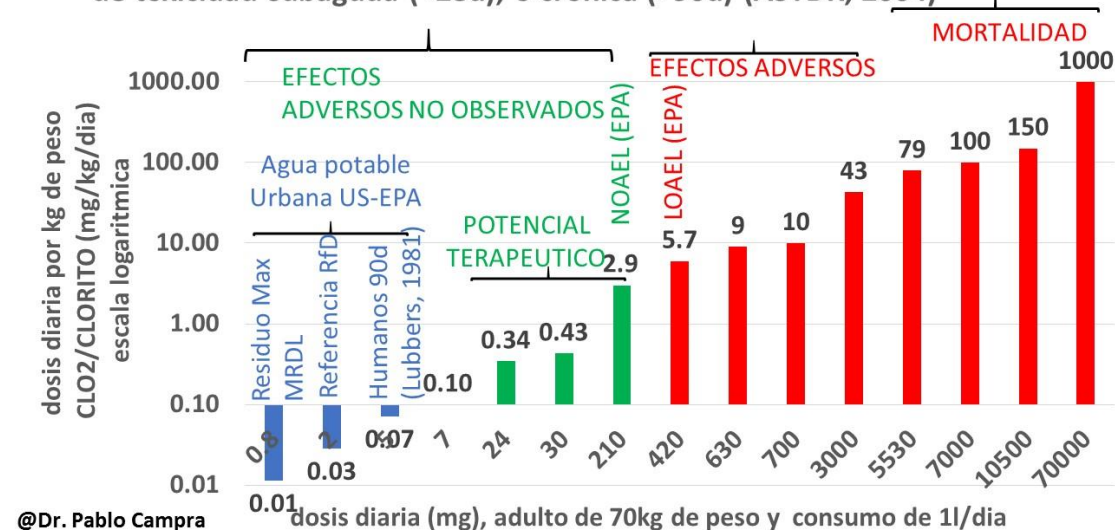


Figura 2

Así, por ejemplo, y tomando como referencia de dosis potencialmente terapéuticas las empleadas en el estudio de la AEMEMI de Ecuador, la dosis diaria total administrada por vía oral fue de entre 0,4-0,9 mg/kg/día, muy por debajo de los niveles de toxicidad mínima descritos en el presente informe.

En conclusión, no se dispone de evidencias experimentales que permitan afirmar que a dosis inferiores a 3 mg/kg/día exista riesgo de reacciones adversas ni variaciones en parámetros clínicos relevantes. Esta dosis equivale a 210 mg de dióxido de cloro o clorito al día para un adulto medio de 70kg. La toxicidad mínima observable sería esperable a partir de 5,7 mg/kg/día, equivalente a 420 mg/día para un ser humano adulto medio.

España, 22 de Octubre de 2020

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección:
<https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==>

Firmado Por	Pablo Campra Madrid		Fecha	25/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==	PÁGINA	6/7



hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==

Nota importante: Las estimaciones sobre toxicidad del dióxido de cloro efectuadas en este informe presuponen el empleo de un producto de alta pureza, debidamente estabilizado y/o conservado, así como con los debidos controles de concentración previos a su administración y analíticas de impurezas y posibles subproductos de degradación que pueden presentar toxicidad añadida. Las afirmaciones de este informe son responsabilidad del autor y no involucran postura oficial alguna de la Universidad de Almería.

Puede verificar la autenticidad, validez e integridad de este documento en la dirección:
<https://verificarfirma.ual.es/verificarfirma/code/hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==>

Firmado Por	Pablo Campra Madrid		Fecha	25/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==	PÁGINA	7/7
				
hLulOE3wC9wht1ZMw09UtA==				