

# Anexo 1.



Ciudad de México a 13 de octubre del 2020.

Dr. Jorge Alcocer Varela  
Titular de la Secretaría de Salud  
Presente

Muy estimado doctor Alcocer Varela,

Sirva la presente para enviar un cordial saludo, así como para presentar a la Secretaría de Salud dignamente representada por usted, documentos muy importantes sobre la Seguridad, Eficacia y los aspectos generales del Dióxido de Cloro (CDS por sus siglas en inglés):

1. Resumen de la identificación de riesgos por la ingesta del dióxido de cloro en humanos y otros mamíferos, con comentarios de la COMUSAV, basado en el reporte de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA): CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE. (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2). Publicado en el año 2,000. (Anexo 1)
2. El reporte científico en extenso, del cual se obtuvo el resumen mencionado anteriormente: TOXICOLOGICAL REVIEW OF CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2000 2) (Anexo 2)
3. -Dióxido de Cloro, una terapéutica efectiva para el tratamiento de SARS-COV2 COVID-19). Asociación Ecuatoriana de Médicos Expertos en Medicina Integrativa.  
-Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017.  
-Es tiempo de salvar vidas. Recopilado por la Asociación #ClO2Hope4ThePlanet (Anexo 3)
4. Dióxido de Cloro como componente de productos patentados para uso médico (Anexo 4)
5. Ley Departamental de 22 de Julio de 2020 de Cochabamba, Bolivia para la “Producción y Distribución Gratuita y Supervisada de Dióxido de Cloro”  
Ley Departamental No. 193 de 9 de septiembre de 2020. Departamento de La Paz, Bolivia. “Ley que autoriza la producción, distribución y uso del Dióxido de Cloro (CDS) para la prevención, atención y tratamiento del Covid-19 en el Departamento de La Paz” (Anexo 5)

El primer documento consta de 11 hojas (Folios 004 al 014), y se trata del resumen de una gran cantidad de estudios científicos realizados a nivel internacional sobre la toxicidad del dióxido de cloro, con comentarios de la COMUSAV en *letra itálica*, donde claramente se demuestra que a las dosis convenientes el dióxido de cloro en solución, conocido como CDS resulta inocuo para la salud humana en todas sus manifestaciones (Anexo 1).

El segundo documento es el artículo original que consta de 56 páginas (Folios 015 al 070), y del cual se elaboró el resumen anterior para que pueda ser consultado en su totalidad y cotejado con el documento presentado (Anexo 2).

El tercer documento que consta de 69 hojas (Folios 071 al 139), presenta el trabajo de investigación clínica que se realizó en la Cd. de Guayaquil, Ecuador, del 26 de marzo al 10 de abril de 2020, y el cual fue dirigido por el Dr. Roberto Edmundo García Espinosa, un profesional de la salud con 35 años de experiencia en la práctica médica y 5 médicos más, todos ellos acreditados en su especialidad, y con amplia experiencia médica profesional.

Este estudio clínico se realizó con 104 pacientes que dieron COVID-19 positivo, y cuyas edades variaron de 18 a 80 años, de ambos sexos. Estos pacientes fueron intervenidos tempranamente en fases 1, 2 y 3 de la enfermedad. El tratamiento aplicado varió según la gravedad de los pacientes. En el caso de los pacientes graves se les indicó ingerir 60 mg de dióxido de cloro diariamente por 2 o 3 días y luego reducir la dosis a 30 mg/día durante 14 días. Los pacientes sin sintomatología grave ingirieron desde el principio una dosis de 30 mg/día durante 14 días.

Los resultados más destacados, tal como se constata en el reporte de investigación clínica, certificado por el notario público Dr. Renato Vazquez Leyva, titular de la Notaría 9<sup>a</sup> del Cantón de Guayaquil, Ecuador, fueron los siguientes: 1) En el 82% de los pacientes los síntomas remitieron al 4º día, 2) La mortalidad en los 104 pacientes fue de cero pacientes fallecidos y 3) Los 104 pacientes una vez aliviados no presentaron secuela alguna de la enfermedad.

En forma adicional al reporte comentado en los párrafos anteriores me permito presentar el artículo “Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution”. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017, en el cual se demuestra mediante la prueba subcrónica de toxicidad oral la NO Toxicidad del CDS. (Folios 140 al 151).

En el documento “Es tiempo de salvar vidas” se integra la información disponible sobre los aspectos generales del Dióxido de Cloro con referencias de publicaciones por parte de Organismos Internacionales (Anexo 3). Constituido por 21 páginas (Folios 152 al 172)

La finalidad es informar a la Secretaría de Salud sobre los usos de la molécula de Dióxido de cloro a dosis no tóxicas y sí eficaces y seguras, en beneficio del Pueblo de México, así como solicitar sean autorizados los diversos protocolos de investigación que se presenten ante esa comisión para corroborar científicamente su utilidad y estimular la investigación por parte de otras entidades científicas nacionales y extranjeras, privadas o gubernamentales con la

finalidad de que sea investigada la molécula de dióxido de cloro, y se tome en cuenta que esta molécula cuenta con varias patentes de uso médico (Anexo 4), abriendo el camino para la investigación en otras indicaciones médicas y el desarrollo de nuevas presentaciones que podrían ser propuestas e incluso patentadas por parte de la industria farmacéutica nacional o internacional. (Folios 173 al 206)

Es importante mencionar también, que a nivel internacional como es el caso de Bolivia, ya se cuenta con legislaciones actualizadas sobre la producción y distribución gratuita y supervisada de Dióxido de Cloro (Anexo 5). (Folios 207 al 212)

Con la honrosa representación y en calidad de Presidente de la Coalición Mundial Salud y Vida México, A.C., quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración, en el domicilio que señalamos para oír y recibir toda clase de notificaciones ubicado en Avenida Jesús del Monte No. 37 Piso 2 Despacho No. 9 Col. Jesús del Monte, Huixquilucan, Estado de México C.P. 52763, teléfono 5547 470605 y correo electrónico [drubus8@gmail.com](mailto:drubus8@gmail.com).

En espera de sus amables comentarios queda de usted

Atentamente



Dr. Pedro Chávez Zavaña  
Presidente  
COMUSAV MEXICO A.C.

c.c.p Dr. José Alonso Novelo Baeza. Titular de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)



COALICIÓN MUNDIAL SALUD Y VIDA

COMUSAV MEXICO A.C.

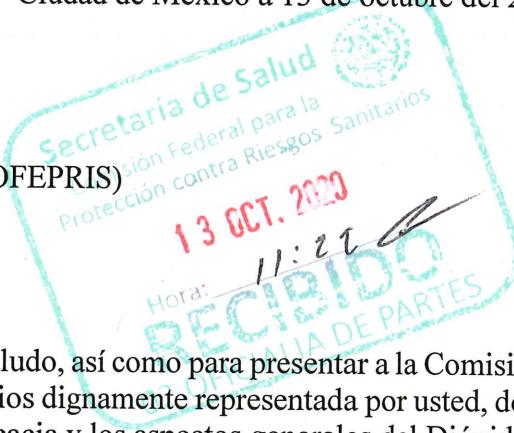
Ciudad de México a 13 de octubre del 2020.

Dr. José Alonso Novelo Baeza  
 Titular de la Comisión Federal para la  
 Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)  
 Presente

Muy estimado doctor Novelo Baeza,

Sirva la presente para enviar un cordial saludo, así como para presentar a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios dignamente representada por usted, documentos muy importantes sobre la Seguridad, Eficacia y los aspectos generales del Dióxido de Cloro (CDS por sus siglas en inglés):

1. Resumen de la identificación de riesgos por la ingesta del dióxido de cloro en humanos y otros mamíferos, con comentarios de la COMUSAV, basado en el reporte de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA): CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE. (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2). Publicado en el año 2,000. (Anexo 1)
2. El reporte científico en extenso, del cual se obtuvo el resumen mencionado anteriormente: TOXICOLOGICAL REVIEW OF CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2000 2) (Anexo 2)
3. -Dióxido de Cloro, una terapéutica efectiva para el tratamiento de SARS-COV2 COVID-19). Asociación Ecuatoriana de Médicos Expertos en Medicina Integrativa. -Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017. -Es tiempo de salvar vidas. Recopilado por la Asociación #ClO2Hope4ThePlanet (Anexo 3)
4. Dióxido de Cloro como componente de productos patentados para uso médico (Anexo 4)
5. -Ley Departamental de 22 de Julio de 2020 de Cochabamba, Bolivia para la "Producción y Distribución Gratuita y Supervisada de Dióxido de Cloro"  
 -Ley Departamental No. 193 de 9 de septiembre de 2020. Departamento de La Paz, Bolivia. "Ley que autoriza la producción, distribución y uso del Dióxido de Cloro (CDS) para la prevención, atención y tratamiento del Covid-19 en el Departamento de La Paz" (Anexo 5)



El primer documento consta de 11 hojas (Folios 004 al 014), y se trata del resumen de una gran cantidad de estudios científicos realizados a nivel internacional sobre la toxicidad del dióxido de cloro, con comentarios de la COMUSAV en *letra itálica*, donde claramente se demuestra que a las dosis convenientes el dióxido de cloro en solución, conocido como CDS resulta inocuo para la salud humana en todas sus manifestaciones (Anexo 1).

El segundo documento es el artículo original que consta de 56 páginas (Folios 015 al 070), y del cual se elaboró el resumen anterior para que pueda ser consultado en su totalidad y cotejado con el documento presentado (Anexo 2).

El tercer documento que consta de 69 hojas (Folios 071 al 139), presenta el trabajo de investigación clínica que se realizó en la Cd. de Guayaquil, Ecuador, del 26 de marzo al 10 de abril de 2020, y el cual fue dirigido por el Dr. Roberto Edmundo García Espinosa, un profesional de la salud con 35 años de experiencia en la práctica médica y 5 médicos más, todos ellos acreditados en su especialidad, y con amplia experiencia médica profesional.

Este estudio clínico se realizó con 104 pacientes que dieron COVID-19 positivo, y cuyas edades variaron de 18 a 80 años, de ambos sexos. Estos pacientes fueron intervenidos tempranamente en fases 1, 2 y 3 de la enfermedad. El tratamiento aplicado varió según la gravedad de los pacientes. En el caso de los pacientes graves se les indicó ingerir 60 mg de dióxido de cloro diariamente por 2 o 3 días y luego reducir la dosis a 30 mg/día durante 14 días. Los pacientes sin sintomatología grave ingirieron desde el principio una dosis de 30 mg/día durante 14 días.

Los resultados más destacados, tal como se constata en el reporte de investigación clínica, certificado por el notario público Dr. Renato Vazquez Leyva, titular de la Notaría 9<sup>a</sup> del Cantón de Guayaquil, Ecuador, fueron los siguientes: 1) En el 82% de los pacientes los síntomas remitieron al 4º día, 2) La mortalidad en los 104 pacientes fue de cero pacientes fallecidos y 3) Los 104 pacientes una vez aliviados no presentaron secuela alguna de la enfermedad.

En forma adicional al reporte comentado en los párrafos anteriores me permito presentar el artículo “Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution”. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017, en el cual se demuestra mediante la prueba subcrónica de toxicidad oral la NO Toxicidad del CDS. (Folios 140 al 151)

En el documento “Es tiempo de salvar vidas” se integra la información disponible sobre los aspectos generales del Dióxido de Cloro con referencias de publicaciones por parte de Organismos Internacionales (Anexo 3). Constituido por 21 páginas (Folios 152 al 172)

La finalidad es informar a esta Comisión sobre los usos de la molécula de Dióxido de cloro a dosis no tóxicas y sí eficaces y seguras, en beneficio del Pueblo de México, así como solicitar sean autorizados los diversos protocolos de investigación que se presenten ante esa comisión para corroborar científicamente su utilidad y estimular la investigación por parte

de otras entidades científicas nacionales y extranjeras, privadas o gubernamentales con el objeto de que sea investigada la molécula de dióxido de cloro, y se tome en cuenta que esta molécula cuenta con varias patentes de uso médico (Anexo 4), abriendo el camino para la investigación en otras indicaciones médicas y el desarrollo de nuevas presentaciones que podrían ser propuestas e incluso patentadas por parte de la industria farmacéutica nacional o internacional. (Folios 173 al 206)

Es importante mencionar también, que a nivel internacional como es el caso de Bolivia, ya se cuenta con legislaciones actualizadas sobre la producción y distribución gratuita y supervisada de Dióxido de Cloro (Anexo 5). (Folios 207 al 212.)

Con la honrosa representación y en calidad de Presidente de la Coalición Mundial Salud y Vida México A.C., quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración, en el domicilio que señalamos para oír y recibir toda clase de notificaciones ubicado en Avenida Jesús del Monte No. 37 Piso 2 Despacho No. 9 Col. Jesús del Monte, Huixquilucan, Estado de México C.P. 52763, teléfono 5547 47 0605 y correo electrónico [dribus8@gmail.com](mailto:dribus8@gmail.com).

En espera de sus amables comentarios queda de usted

Atentamente

  
Dr. Pedro Chávez Zavala  
Presidente  
COMUSAV MEXICO A.C.

c.c.p. Dr. Jorge Alcocer Varela. Secretario de Salud

0003



## COMUSAV MEXICO A.C.

Ciudad de México a 21 de octubre del 2020.

Senador Miguel Ángel Navarro Quintero  
Presidente de la Comisión de Salud  
Honorable Cámara de Senadores LXIV Legislatura  
Presente

Muy estimado Senador Navarro Quintero,



Sirva la presente para enviar un cordial saludo, así como para presentar a la Comisión de Salud de la Honorable Cámara de Senadores dignamente representada por usted, documentos muy importantes sobre la Seguridad, Eficacia y los aspectos generales del Dióxido de Cloro (CDS por sus siglas en inglés):

1. Resumen de la identificación de riesgos por la ingesta del dióxido de cloro en humanos y otros mamíferos, con comentarios de la COMUSAV, basado en el reporte de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA): CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE. (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2). Publicado en el año 2,000. (Anexo 1).
2. El reporte científico en extenso, del cual se obtuvo el resumen mencionado anteriormente: TOXICOLOGICAL REVIEW OF CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2000 (Anexo 2).
3. -Dióxido de Cloro, una terapéutica efectiva para el tratamiento de SARS-COV2 COVID-19). Asociación Ecuatoriana de Médicos Expertos en Medicina Integrativa.  
-Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017.  
-Es tiempo de salvar vidas. Recopilado por la Asociación #ClO2Hope4The Planet  
- *In vivo* evaluation of the antiviral effect of ClO<sub>2</sub> in chicken embryos inoculated with avian infectious bronchitis coronavirus. Xochitl Zambrano-Estrada, et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.336768>. BioRxIV. The Reprint Server for Biology. (Anexo 3)

4. Dióxido de Cloro como componente de productos patentados para uso médico (Anexo 4)
5. -Ley Departamental de 22 de Julio de 2020 de Cochabamba, Bolivia  
-Ley Departamental No. 193 de 9 de septiembre de 2020, Departamento de La Paz Departamento de La Paz Bolivia. “  
-Decreto de la Asamblea Legislativa Plurinacional: Ley que regula la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de Dióxido de cloro (SDC) como prevención y tratamiento ante la pandemia del coronavirus COVID-19 (Anexo 5).

El primer documento consta de 11 páginas (Folios 004 al 014), y se trata del resumen de una gran cantidad de estudios científicos realizados a nivel internacional sobre la toxicidad del dióxido de cloro, con comentarios de la COMUSAV en *letra itálica*, donde claramente se demuestra que a las dosis convenientes el dióxido de cloro en solución, conocido como CDS resulta inocuo para la salud humana en todas sus manifestaciones (Anexo 1).

El segundo documento es el artículo original que consta de 56 páginas (Folios 015 al 070), y del cual se elaboró el resumen anterior para que pueda ser consultado en su totalidad y cotejado con el documento presentado (Anexo 2).

El tercer documento que consta de 69 páginas (Folios 071 al 139), presenta el trabajo de investigación clínica que se realizó en la Cd. de Guayaquil, Ecuador, del 26 de marzo al 10 de abril de 2020, y el cual fue dirigido por el Dr. Roberto Edmundo García Espinosa, un profesional de la salud con 35 años de experiencia en la práctica médica y 5 médicos más, todos ellos acreditados en su especialidad, y con amplia experiencia médica profesional.

Este estudio clínico se realizó con 104 pacientes que dieron COVID-19 positivo, y cuyas edades variaron de 18 a 80 años, de ambos sexos. Estos pacientes fueron intervenidos tempranamente en fases 1, 2 y 3 de la enfermedad. El tratamiento aplicado varió según la gravedad de los pacientes. En el caso de los pacientes graves se les indicó ingerir 60 mg de dióxido de cloro diariamente por 2 o 3 días y luego reducir la dosis a 30 mg/día durante 14 días. Los pacientes sin sintomatología grave ingirieron desde el principio una dosis de 30 mg/día durante 14 días.

Los resultados más destacados, tal como se constata en el reporte de investigación clínica, certificado por el notario público Dr. Renato Vazquez Leyva, titular de la Notaría 9<sup>a</sup> del Cantón de Guayaquil, Ecuador, fueron los siguientes: 1) En el 82% de los pacientes los síntomas remitieron al 4º día, 2) La mortalidad en los 104 pacientes fue de cero pacientes fallecidos y 3) Los 104 pacientes una vez aliviados no presentaron secuela alguna de la enfermedad.

En forma adicional al reporte comentado en los párrafos anteriores me permito presentar el artículo “Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution”. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017, en el cual se demuestra mediante la prueba subcrónica de toxicidad oral la NO Toxicidad del CDS. (Folios 140 al 151)

En el documento “Es tiempo de salvar vidas” se integra la información disponible sobre los aspectos generales del Dióxido de Cloro con referencias de publicaciones por parte de Organismos Internacionales. Constituído por 21 páginas (Folios 152 al 172).

La evaluación del efecto antiviral del ClO<sub>2</sub> en embriones de pollo inoculados con coronavirus aviar productor de bronquitis infecciosa, realizado por Xóchitl Zambrano-Estrada y colaboradores permite concluir que el Dióxido de cloro representa una opción segura y viable en el control del coronavirus aviar y abre la posibilidad de que los mismos efectos sean observados en otros organismos. (Folio 173-174 Anexo 3).

La finalidad es informar a la Comisión de Salud de la H Cámara de Senadores sobre los usos de la molécula de Dióxido de cloro a dosis no tóxicas y sí eficaces y seguras, en beneficio del Pueblo de México, así como solicitar su intervención ante las instancias correspondientes (COFEPRIS) para que sean autorizados los diversos protocolos de investigación que se presenten para corroborar científicamente su utilidad y estimular la investigación por parte de otras entidades científicas incluidas la Industria Farmacéutica Nacional y Multinacional en cualquier indicación médica, considerándose el hecho de que ya cuenta con varias patentes de uso médico (Anexo 4 Folios 175 al 208).

Es importante mencionar también, que a nivel internacional como es el caso de Bolivia, ya se cuenta con la Ley a nivel Nacional que regula la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de Dióxido de cloro (SDC) como prevención y tratamiento ante la pandemia del coronavirus, COVID-19. (Anexo 5 Folios 209 al 217).

Con la honrosa representación y en calidad de Presidente de la Coalición Mundial Salud y Vida México A.C., quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración, en el domicilio que señalamos para oír y recibir toda clase de notificaciones ubicado en Avenida Jesús del Monte No. 37 Piso 2 Despacho No. 9 Col. Jesús del Monte, Huixquilucan, Estado de México C.P. 52763, teléfono 5547 47 0605 y correo electrónico [drabus8@gmail.com](mailto:drabus8@gmail.com).

En espera de sus amables comentarios queda de usted

Atentamente



Dr. Pedro Chávez Zavala  
Presidente  
COMUSAV MEXICO A.C.

c.c.p. Diputada Miroslava Sánchez Galván. Presidenta de la Comisión de Salud de la Honorable Cámara de Diputados.



# COMUSAV

COALICIÓN MUNDIAL SALUD Y VIDA

COMUSAV MEXICO A.C.

OFICIALIA DE PARTES  
RECIBIDO

Ciudad de México a 21 de octubre del 2020.

Diputada Miroslava Sánchez Galván  
 Presidenta de la Comisión de Salud de la  
 Honorable Cámara de Diputados LXIV Legislatura  
 Presente

Muy estimada Diputada Sánchez Galván,

Sirva la presente para enviar un cordial saludo, así como para presentar a la Comisión de Salud de la Honorable Cámara de Diputados dignamente representada por usted, documentos muy importantes sobre la Seguridad, Eficacia y los aspectos generales del Dióxido de Cloro (CDS por sus siglas en inglés):

1. Resumen de la identificación de riesgos por la ingesta del dióxido de cloro en humanos y otros mamíferos, con comentarios de la COMUSAV, basado en el reporte de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA): CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE. (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2). Publicado en el año 2,000. (Anexo 1).
2. El reporte científico en extenso, del cual se obtuvo el resumen mencionado anteriormente: TOXICOLOGICAL REVIEW OF CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2000 (Anexo 2).
3. -Dióxido de Cloro, una terapéutica efectiva para el tratamiento de SARS-COV2 COVID-19). Asociación Ecuatoriana de Médicos Expertos en Medicina Integrativa. -Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017.  
 -Es tiempo de salvar vidas. Recopilado por la Asociación #ClO2Hope4The Planet  
 -*In vivo* evaluation of the antiviral effect of ClO<sub>2</sub> in chicken embryos inoculated with avian infectious bronchitis coronavirus. Xochitl Zambrano-Estrada, et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.336768>. BioRxIV. The Reprint Server for Biology. (Anexo 3)
4. Dióxido de Cloro como componente de productos patentados para uso médico (Anexo 4)

5. -Ley Departamental de 22 de Julio de 2020 de Cochabamba, Bolivia  
-Ley Departamental No. 193 de 9 de septiembre de 2020, Departamento de La Paz  
Departamento de La Paz Bolivia. “  
-Decreto de la Asamblea Legislativa Plurinacional: Ley que regula la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de Dióxido de cloro (SDC) como prevención y tratamiento ante la pandemia del coronavirus COVID-19 (Anexo 5).

El primer documento consta de 11 páginas (Folios 004 al 014), y se trata del resumen de una gran cantidad de estudios científicos realizados a nivel internacional sobre la toxicidad del dióxido de cloro, con comentarios de la COMUSAV en *letra itálica*, donde claramente se demuestra que a las dosis convenientes el dióxido de cloro en solución, conocido como CDS resulta inocuo para la salud humana en todas sus manifestaciones (Anexo 1).

El segundo documento es el artículo original que consta de 56 páginas (Folios 015 al 070), y del cual se elaboró el resumen anterior para que pueda ser consultado en su totalidad y cotejado con el documento presentado (Anexo 2).

El tercer documento que consta de 69 páginas (Folios 071 al 139), presenta el trabajo de investigación clínica que se realizó en la Cd. de Guayaquil, Ecuador, del 26 de marzo al 10 de abril de 2020, y el cual fue dirigido por el Dr. Roberto Edmundo Garcia Espinosa, un profesional de la salud con 35 años de experiencia en la práctica médica y 5 médicos más, todos ellos acreditados en su especialidad, y con amplia experiencia médica profesional.

Este estudio clínico se realizó con 104 pacientes que dieron COVID-19 positivo, y cuyas edades variaron de 18 a 80 años, de ambos sexos. Estos pacientes fueron intervenidos tempranamente en fases 1, 2 y 3 de la enfermedad. El tratamiento aplicado varió según la gravedad de los pacientes. En el caso de los pacientes graves se les indicó ingerir 60 mg de dióxido de cloro diariamente por 2 o 3 días y luego reducir la dosis a 30 mg/día durante 14 días. Los pacientes sin sintomatología grave ingirieron desde el principio una dosis de 30 mg/día durante 14 días.

Los resultados más destacados, tal como se constata en el reporte de investigación clínica, certificado por el notario público Dr. Renato Vazquez Leyva, titular de la Notaría 9<sup>a</sup> del Cantón de Guayaquil, Ecuador, fueron los siguientes: 1) En el 82% de los pacientes los síntomas remitieron al 4º día, 2) La mortalidad en los 104 pacientes fue de cero pacientes fallecidos y 3) Los 104 pacientes una vez aliviados no presentaron secuela alguna de la enfermedad.

En forma adicional al reporte comentado en los párrafos anteriores me permito presentar el artículo “Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution”. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017, en el cual se demuestra mediante la prueba subcrónica de toxicidad oral la NO Toxicidad del CDS. (Folios 140 al 151)

En el documento “Es tiempo de salvar vidas” se integra la información disponible sobre los aspectos generales del Dióxido de Cloro con referencias de publicaciones por parte de Organismos Internacionales. Constituido por 21 páginas (Folios 152 al 172).

La evaluación del efecto antiviral del ClO<sub>2</sub> en embriones de pollo inoculados con coronavirus aviar productor de bronquitis infecciosa, realizado por Xóchitl Zambrano-Estrada y colaboradores permite concluir que el Dióxido de cloro representa una opción segura y viable en el control del coronavirus aviar y abre la posibilidad de que los mismos efectos sean observados en otros organismos. (Folio 173-174 Anexo 3).

La finalidad es informar a la Comisión de Salud de la H Cámara de Diputados sobre los usos de la molécula de Dióxido de cloro a dosis no tóxicas y sí eficaces y seguras, en beneficio del Pueblo de México, así como solicitar su intervención ante las instancias correspondientes (COFEPRIS) para que sean autorizados los diversos protocolos de investigación que se presenten para corroborar científicamente su utilidad y estimular la investigación por parte de otras entidades científicas incluidas la Industria Farmacéutica Nacional y Multinacional en cualquier indicación médica, considerándose el hecho de que ya cuenta con varias patentes de uso médico (Anexo 4 Folios 175 al 208).

Es importante mencionar también, que a nivel internacional como es el caso de Bolivia, ya se cuenta con la Ley a nivel Nacional que regula la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de Dióxido de cloro (SDC) como prevención y tratamiento ante la pandemia del coronavirus, COVID-19. (Anexo 5 Folios 209 al 217.)

Con la honrosa representación y en calidad de Presidente de la Coalición Mundial Salud y Vida México A.C., quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración, en el domicilio que señalamos para oír y recibir toda clase de notificaciones ubicado en Avenida Jesús del Monte No. 37 Piso 2 Despacho No. 9 Col. Jesús del Monte, Huixquilucan, Estado de México C.P. 52763, teléfono 5547 47 0605 y correo electrónico [drbus8@gmail.com](mailto:drbus8@gmail.com).

En espera de sus amables comentarios queda de usted

Atentamente



Dr. Pedro Chávez Závala  
Presidente  
COMUSAV MEXICO A.C.

c.c.p. Senador Miguel Ángel Navarro Quintero. Presidente de la Comisión de Salud  
Honorable Cámara de Senadores LXIV Legislatura



**COMUSAV MEXICO A.C.**

Ciudad de México a 21 de octubre del 2020.

Maestra Rosario Piedra Ibarra  
Presidenta de la Comisión Nacional de los Derechos Humanos  
Presente



Muy estimada Maestra Piedra Ibarra,

Sirva la presente para enviar un cordial saludo, así como para presentar a la Comisión Nacional de los Derechos Humanos dignamente representada por usted, documentos muy importantes sobre la Seguridad, Eficacia y los aspectos generales del Dióxido de Cloro (CDS por sus siglas en inglés):

1. Resumen de la identificación de riesgos por la ingesta del dióxido de cloro en humanos y otros mamíferos, con comentarios de la COMUSAV, basado en el reporte de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA): CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE. (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2). Publicado en el año 2,000. (Anexo 1).
2. El reporte científico en extenso, del cual se obtuvo el resumen mencionado anteriormente: TOXICOLOGICAL REVIEW OF CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2000 (Anexo 2).
3. -Dióxido de Cloro, una terapéutica efectiva para el tratamiento de SARS-COV2 COVID-19). Asociación Ecuatoriana de Médicos Expertos en Medicina Integrativa.  
-Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017.  
-Es tiempo de salvar vidas. Recopilado por la Asociación #ClO2Hope4The Planet  
- *In vivo evaluation of the antiviral effect of ClO<sub>2</sub> in chicken embryos inoculated with avian infectious bronchitis coronavirus.* Xochitl Zambrano-Estrada, et al. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.13.336768>. BioRxIV. The Reprint Server for Biology. (Anexo 3)
4. Dióxido de Cloro como componente de productos patentados para uso médico (Anexo 4)

5. -Ley Departamental de 22 de Julio de 2020 de Cochabamba, Bolivia
- Ley Departamental No. 193 de 9 de septiembre de 2020, Departamento de La Paz Departamento de La Paz Bolivia. “
- Decreto de la Asamblea Legislativa Plurinacional: Ley que regula la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de Dióxido de cloro (SDC) como prevención y tratamiento ante la pandemia del coronavirus COVID-19 (Anexo 5).

El primer documento consta de 11 páginas (Folios 004 al 014), y se trata del resumen de una gran cantidad de estudios científicos realizados a nivel internacional sobre la toxicidad del dióxido de cloro, con comentarios de la COMUSAV en *letra itálica*, donde claramente se demuestra que a las dosis convenientes el dióxido de cloro en solución, conocido como CDS resulta inocuo para la salud humana en todas sus manifestaciones (Anexo 1).

El segundo documento es el artículo original que consta de 56 páginas (Folios 015 al 070), y del cual se elaboró el resumen anterior para que pueda ser consultado en su totalidad y cotejado con el documento presentado (Anexo 2).

El tercer documento que consta de 69 páginas (Folios 071 al 139), presenta el trabajo de investigación clínica que se realizó en la Cd. de Guayaquil, Ecuador, del 26 de marzo al 10 de abril de 2020, y el cual fue dirigido por el Dr. Roberto Edmundo García Espinosa, un profesional de la salud con 35 años de experiencia en la práctica médica y 5 médicos más, todos ellos acreditados en su especialidad, y con amplia experiencia médica profesional.

Este estudio clínico se realizó con 104 pacientes que dieron COVID-19 positivo, y cuyas edades variaron de 18 a 80 años, de ambos sexos. Estos pacientes fueron intervenidos tempranamente en fases 1, 2 y 3 de la enfermedad. El tratamiento aplicado varió según la gravedad de los pacientes. En el caso de los pacientes graves se les indicó ingerir 60 mg de dióxido de cloro diariamente por 2 o 3 días y luego reducir la dosis a 30 mg/día durante 14 días. Los pacientes sin sintomatología grave ingirieron desde el principio una dosis de 30 mg/día durante 14 días.

Los resultados más destacados, tal como se constata en el reporte de investigación clínica, certificado por el notario público Dr. Renato Vazquez Leyva, titular de la Notaría 9<sup>a</sup> del Cantón de Guayaquil, Ecuador, fueron los siguientes: 1) En el 82% de los pacientes los síntomas remitieron al 4º día, 2) La mortalidad en los 104 pacientes fue de cero pacientes fallecidos y 3) Los 104 pacientes una vez aliviados no presentaron secuela alguna de la enfermedad.

En forma adicional al reporte comentado en los párrafos anteriores me permito presentar el artículo “Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution”. Jui-Wen Ma, et al. International Journal of Environmental Research and public Health. 2017, en el cual se demuestra mediante la prueba subcrónica de toxicidad oral la NO Toxicidad del CDS. (Folios 140 al 151)

En el documento “Es tiempo de salvar vidas” se integra la información disponible sobre los aspectos generales del Dióxido de Cloro con referencias de publicaciones por parte de Organismos Internacionales. Constituído por 21 páginas (Folios 152 al 172).

La evaluación del efecto antiviral del ClO<sub>2</sub> en embriones de pollo inoculados con coronavirus aviar productor de bronquitis infecciosa, realizado por Xóchitl Zambrano-Estrada y colaboradores permite concluir que el Dióxido de cloro representa una opción segura y viable en el control del coronavirus aviar y abre la posibilidad de que los mismos efectos sean observados en otros organismos. (Folio 173-174 Anexo 3).

La finalidad es informar a la Comisión Nacional de los Derechos Humanos sobre los usos de la molécula de Dióxido de cloro a dosis no tóxicas y sí eficaces y seguras, en beneficio del Pueblo de México, así como solicitar su intervención ante las instancias correspondientes (SECRETARIA DE SALUD, COFEPRIS) para que sean autorizados los diversos protocolos de investigación que se presenten para corroborar científicamente su utilidad considerándose el hecho de que ya cuenta con varias patentes de uso médico (Anexo 4 Folios 175 al 208).

Es importante mencionar también, que a nivel internacional como es el caso de Bolivia, ya se cuenta con la Ley a nivel Nacional que regula la elaboración, comercialización, suministro y uso consentido de la solución de Dióxido de cloro (SDC) como prevención y tratamiento ante la pandemia del coronavirus, COVID-19. (Anexo 5 Folios 209 al 217.)

Con la honrosa representación y en calidad de Presidente de la Coalición Mundial Salud y Vida México A.C., quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración, en el domicilio que señalamos para oír y recibir toda clase de notificaciones ubicado en Avenida Jesús del Monte No. 37 Piso 2 Despacho No. 9 Col. Jesús del Monte, Huixquilucan, Estado de México C.P. 52763, teléfono 5547 47 0605 y correo electrónico [drubus8@gmail.com](mailto:drubus8@gmail.com).

En espera de sus amables comentarios queda de usted

Atentamente



Dr. Pedro Chávez Zavala  
Presidente  
COMUSAV MEXICO A.C.

c.c.p. Diputada Miroslava Sánchez Galván. Presidenta de la Comisión de Salud de la Honorable Cámara de Diputados.

c.c.p. Senador Miguel Ángel Navarro Quintero. Presidente de la Comisión de Salud Honorable Cámara de Senadores LXIV Legislatura

# Anexo 2.

# Coalición Mundial Salud y Vida

## -COMUSAV-

**Resumen de la identificación de riesgos por la ingesta del dióxido de cloro en humanos y otros mamíferos, basado en el reporte de la U.S. Environmental Protection Agency (EPA): CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE. (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2). Publicado en el año 2,000.**

*En letras cursivas van los comentarios y la comparación de los resultados publicados en este reporte de investigación, con las dosis de ingesta que se están proponiendo por los médicos de COMUSAV para prevenir o para tratar pacientes de COVID 19.*

### **Antecedentes:**

*La FDA reporta en su sitio Web (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-del-coronavirus-covid-19-la-fda-advierte-empresa-que-comercializa-productos-peligrosos>, con fecha 8 de abril del 2020), que el dióxido de cloro tiene efectos adversos a la salud humana, y lo ha difundido masivamente en los medios, tanto escritos como en las redes sociales. Por otro lado, las instituciones de salud de cada país han copiado este aviso y lo transcriben íntegramente en sus medios de comunicación, sin verificar la veracidad y certeza de estas aseveraciones. Entre los síntomas adversos que reporta la FDA incluye los siguientes:*

1. *Insuficiencia respiratoria causada por una condición grave en donde la cantidad de oxígeno que se transporta a través del torrente sanguíneo se reduce considerablemente (metahemoglobinemia).*
2. *Cambios en la actividad eléctrica del corazón (prolongación del QT), lo que puede llevar a ritmos cardíacos anormales y posiblemente mortales.*
3. *Baja presión arterial mortal causada por deshidratación.*
4. *Insuficiencia hepática aguda.*
5. *Conteo bajo de células sanguíneas, debido a la rápida destrucción de los glóbulos rojos (anemia hemolítica), lo que requiere una transfusión de sangre.*
6. *Vómitos severos.*

*Sin embargo, dicho aviso no indica si estos síntomas son por la ingesta o por la inhalación del gas dióxido de cloro, condiciones totalmente distintas en cuanto a los efectos que esta molécula causa al organismo. Además, no deja claro si dichos síntomas son por el uso del producto conocido en internet como MMS (Magistral Mineral Solution) o por la solución de dióxido de cloro (CDS) a una concentración de solo 0.3 g/litro (3,000 ppm). Solo hace mención: “es un producto líquido que se vende con 28% clorito sódico en agua destilada y con instrucciones de uso para que los consumidores mezclen la solución de clorito sódico con ácido cítrico, jugo de limón o lima, u otro ácido como el ácido clorhídrico, antes de tomarlo. Además de referir que el clorito sódico se vende como parte de un kit con un ácido cítrico que sirve como activador y al mezclarse produce dióxido de cloro, un potente agente blanqueador que causa serios efectos colaterales que comprometen la vida”. Por lo que se asume que este comunicado de la FDA se refiere al MMS y no al Dióxido de cloro en solución (el cual se encuentra ya preparado). Tampoco se indican las dosis a las que se podría causar los síntomas arriba descritos.*

*Por otro lado, la Coalición Mundial Salud y Vida (COMUSAV) que agrupa a 3,000 médicos de 19 países del mundo reporta, por el contrario, que el dióxido de cloro, utilizado a la dosis correcta es una molécula capaz de prevenir y ser tratamiento ante el COVID19. (afirmaciones basadas en prácticas de campo y estudios científicos observacionales retrospectivos en humanos, amparados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial que en su artículo 37 dice a la letra:*

### **Intervenciones no probadas en la práctica clínica**

Artículo 37: Cuando en la atención de un paciente las intervenciones probadas no existen u otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico, después de pedir consejo de expertos, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Tales intervenciones deben ser investigadas posteriormente a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, y puesta a disposición del público.

### **Revisión de literatura científica relacionada con la toxicidad del dióxido de cloro (CDS)**

*Para ello se recurrió a uno de los reportes más completos al respecto, el cual fue generado por otra agencia de los Estados Unidos de América: la U. S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) “CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE (CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) September 2000”), la cual emitió un reporte donde analiza la posible toxicidad tanto del dióxido de cloro, como del clorito de sodio, y las dosis a las que dicha toxicidad podría ocurrir en caso de ser ingerido. En este reporte que realiza COMUSAV, el análisis se reduce específicamente al dióxido de cloro ingerido por vía oral, el producto que ha mostrado cualidades preventivas y de tratamiento ante el COVID 19, según manifiestan los médicos de los diversos países de esta organización.*

### **Diferencias entre el CDS y MMS.**

*Mucho se ha vertido en los medios sobre el riesgo de consumir MMS y con mucha frecuencia suele confundirse con CDS (Solución de dióxido de cloro). Es importante clarificar que el MMS es una solución que se prepara a partir de la mezcla de algunas gotas de cada uno de los dos reactivos: Clorito de sodio, por un lado, y un ácido que puede ser cítrico o clorhídrico, por el otro. A esta mezcla se agrega en un litro de agua, se deposita en una botella, se cierra herméticamente y se ingiere a lo largo del día. El problema de esta mezcla es que ninguno de los dos reactivos es químicamente puro y al tomar la mezcla de estos se ingieren las impurezas que traen ambos reactivos. Estas impurezas o subproductos químicos pueden generar malestares como diarreas, vómitos y otros efectos colaterales que, aunque no son de gravedad, no dejan de ser molestias, en especial cuando se bebe una dosis alta de estos productos. También puede ser debido a la mala información que existe en el público en general sobre el producto, quienes por la urgencia sanitaria que se vive, al intentar prevenir o tratar el COVID 19, lleva a no acudir a una asesoría o consulta médica y a consumir productos que no han sido preparados bajo la supervisión de químicos capacitados en la elaboración.*

*Por otro lado, el otro compuesto que solo contiene dióxido de cloro disuelto en agua (CDS) a una concentración de 3,000 ppm (mg/L) no contiene las impurezas que contiene el denominado MMS proveniente de la mezcla de los dos reactivos descritos arriba. En el caso del CDS se trata de un*

*compuesto sumamente puro, pues las dos sustancias se ponen a reaccionar en un recipiente que contiene adentro otro pequeño contenedor donde se lleva a cabo la reacción química y de donde se genera el gas dióxido de cloro que saturará el agua que esta por fuera de este recipiente. Es importante aclarar sin lugar a duda que el dióxido de cloro en solución no contiene absolutamente nada de clorito de sodio, ni de algún ácido, como se ha pretendido confundir en varios spots publicitarios que pretenden denostrar la solución del dióxido de cloro. Otra forma de producir el dióxido de cloro es por electrolisis.*

*En base al procedimiento de su preparación, la solución CDS contiene un elevado grado de pureza, pues solo contiene el dióxido de cloro disuelto en agua. En resumen, el MMS contiene impurezas que pueden causar malestar al ser ingerido, pero el dióxido de cloro en solución, conocido también como CDS, solo contiene el gas dióxido de cloro a una concentración de solo 0.3 g/L disuelto en agua y del cual se toman solo 5 a 10 ml para ser ingeridos a lo largo del día, disueltos en un litro de agua fría. Esta gran diferencia permite que la solución de dióxido de cloro sea inocua y sumamente tolerable para ser ingerida en diversas dosis sin causar ningún malestar o riesgo para la salud. Los problemas que pudieran existir con relación a la variación de la calidad del producto se eliminarían si existiera una estrecha colaboración entre las Agencias, Comités o Entidades reguladoras en cada país con la COMUSAV para llevar a cabo la supervisión en la elaboración del Dióxido de cloro en solución y asegurar su adecuada calidad, tal como ya se ha establecido por ley en el país de Bolivia.*

## **Introducción**

*Este documento se centra solo en la toxicidad por ingesta del compuesto dióxido de cloro, y no trata los aspectos de toxicidad por inhalación, pues esa parte no es del interés de esta revisión de literatura, además, es bien sabido que aspirar este gas resulta perjudicial para la salud. Por otro lado, las dosis reportadas en cada uno de los citados estudios sobre toxicidad se comparan con las dosis que se utilizan en la prevención y tratamiento de COVID 19, por los médicos de COMUSAV, que van de 5 a 10 ml/día de una solución de dióxido de cloro a una concentración de 3,000 ppm (5 ml para gente poco expuesta y 10 ml para gente más expuesta, como por ejemplo el personal de salud que está atendiendo pacientes COVID 19 u otro personal que por su actividad de servidor público se encuentre expuesto a una carga viral elevada. Dicha cantidad de solución madre de 3,000 ppm se disuelve en un litro de agua fría y se bebe durante el día. Es decir, esto equivale a una dosis de 15 a 30 mg/día en pacientes adultos con un peso promedio de 60 kg, un valor que oscila entre 0.25 y 0.50 mg/kg-día. Contra esta dosis estaremos comparando todos los reportes que se presentarán a lo largo de esta revisión bibliográfica, tomada de fuentes científicas debidamente acreditadas.*

## **Propiedades físicas del compuesto**

El dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) es un gas con un peso molecular de 67.46, un punto de ebullición de 11 °C, una solubilidad en agua de 3,000 mg/L a 25°C y presenta una gravedad específica de 1.642 a 0°C (Budavari et al., 1989).

## **Absorción gastrointestinal**

Después de la ingestión, el dióxido de cloro se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. Los niveles plasmáticos máximos se observan 2 horas después de su ingestión y se estima que al menos el 30% de la dosis de prueba ingerida fue absorbida (Abdel-Rahman et al., 1979a).

### **Distribución en el organismo después de su ingesta**

Una vez ingerido el compuesto se distribuye por todo el cuerpo, pero las concentraciones más altas se encontraron en la sangre, el estómago y el intestino delgado (Abdel-Rahman et al., 1982). Setenta y dos horas después de la ingesta de una dosis única de 100 mg/L, la mayor parte del cloro se detectó en la forma de ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), y la proporción de cloruro a clorito ( $\text{ClO}_2$ ) fue de 4 a 1 (Abdel-Rahman et al., 1979b).

### **Metabolismo**

El ion cloruro es el metabolito final del dióxido de cloro en el organismo, acumulándose en orina y plasma en 87 y 80% respectivamente. A partir de una solución ingerida de 100 mg/litro y utilizando cloro marcado radiactivamente para seguir su curso en el organismo, el clorito fue un metabolito importante, representando aproximadamente el 11% en la orina y el 21% en plasma del total del cloro del dióxido de cloro marcado (Abdel-Rahman et al., 1979b). Un estudio de recuperación *in vivo* en ratas, realizado por Bercz et al. (1982) sugiere que el dióxido de cloro ingerido se reduce rápidamente en el estómago a especies no oxidantes (presumiblemente cloruro).

### **Eliminación**

La forma química en la que se elimina el dióxido de cloro es a través de orina y heces. Setenta y dos horas después de la ingesta de dióxido de cloro marcado en ratas, el 31 y el 10% de éste fue excretado en la orina y las heces, respectivamente y la relación de  $\text{Cl}^-$  a  $\text{ClO}_2$ , fue de 5 a 1 durante las primeras 24 horas y de 4 a 1 durante las primeras 72 horas (Abdel-Rahman et al., 1979b).

### **Identificación de riesgos en humanos**

La toxicidad a corto plazo del dióxido de cloro se evaluó en dos estudios en humanos. En el primer estudio Lubbers et al. (1982) evaluaron a un grupo de 10 adultos varones sanos de 70 kg de peso, que ingirieron una dosis única de 0.34 mg/kg de peso vivo. En el segundo estudio (Lubbers et al., 1984a) evaluaron la ingesta 0.04 mg/kg-día, durante 12 semanas. después de realizar observaciones y exámenes físicos. Dentro de éstos incluyeron, los signos vitales como presión arterial, frecuencia del pulso, tasa de respiración y temperatura corporal, también parámetros de química clínica sérica (incluyendo glucosa, nitrógeno de urea, fósforo, fosfatasa alcalina y aminoácidos de aspartato y alanina), así como niveles de triyodotironina sérica (T3) y tiroxina (T4) al igual que parámetros hematológicos. *Ninguno de los dos estudios reportó alteraciones fisiológicamente relevantes en la salud general.*

### **Consumo de agua potable desinfectada con dióxido de cloro.**

Michael et al. (1981), Tuthill et al. (1982) y Kanitz et al. (1996) compararon comunidades que consumían agua potable desinfectada con dióxido de cloro versus comunidades que no usaban este reactivo químico y compararon su efecto por medio de análisis de sangre. El estudio duró 10 semanas y se realizó con 118 individuos. La ingesta media de dióxido de cloro en las comunidades que lo consumían fue de 0.15 mg/kg al día. Estos investigadores reportan que no se detectaron alteraciones hematológicas o en química sérica en este estudio. *Este valor de 0.15 mg/kg-día es*

*moderadamente cercano a los valores que utiliza COMUSAV para prevenir y de tratamiento ante COVID 19, que van de 0.25 a 0.50 mg/kg-día.*

Tuthill et al. (1982) compararon retrospectivamente los datos de morbilidad y mortalidad infantil para una comunidad que había utilizado niveles "altos" de dióxido de cloro como desinfectante de agua potable en la década de 1940 con datos de una comunidad vecina que utilizaba prácticas convencionales de cloración de agua potable, desafortunadamente no informaron de las concentraciones de dióxido de cloro en el agua tratada. La exposición al agua tratada con dióxido de cloro no afectó negativamente a la mortalidad fetal, neonatal, post neonatal o infantil, ni afectó el peso al nacer, la proporción sexual o la condición de nacimiento.

Por su parte, en Italia Kanitz et al. (1996) dieron seguimiento a 548 nacimientos en el Hospital Galliera de Génova y 128 nacimientos en el Hospital Chiavari, en Chiavari, durante 1988-1989. Las mujeres en Génova fueron expuestas a agua filtrada desinfectada con dióxido de cloro, hipoclorito de sodio, o ambos; los niveles de trihalometano variaron de 8 a 16 ppb en agua tratada con hipoclorito sódico y de 1 a 3 ppb en agua desinfectada con dióxido de cloro. Los autores del estudio concluyeron que los bebés de mujeres que consumían agua potable tratada con compuestos de cloro durante el embarazo tenían un mayor riesgo de adquirir ictericia neonatal, circunferencia craneal menor de 35 cm y longitud corporal menor de 49.5 cm. Sin embargo, los datos de referencia atípicos plantean preocupaciones sobre la población testigo seleccionada para este estudio y dificultan la interpretación de cualquier comparación con el grupo expuesto, excluyendo así la capacidad de sacar conclusiones de este estudio, según lo refiere Selevan, (1997), *por lo que dicho trabajo no puede ser considerado confiable para dilucidar las conclusiones reportadas por los autores que lo generaron.*

### ***Efectos de largo plazo del dióxido de cloro.***

Daniel et al., (1990) trabajaron con ratas de la línea Sprague-Dawley y expusieron grupos de 10 machos y 10 hembras al dióxido de cloro en el agua potable durante 90 días, a dosis administradas equivalentes a 0, 2, 4, 6 ó 12 mg/kg-día de dióxido de cloro para machos; y 0, 2, 5, 8 ó 15 mg/kg-día de dióxido de cloro para las hembras. La exposición a 12 mg/kg-día, dio lugar a reducciones significativas en el peso corporal final. También se observaron disminuciones en el consumo de alimentos en la dosis más alta. Los pesos hepáticos absolutos disminuyeron en los machos a partir de la dosis de 6 mg/kg-día y los pesos absolutos del bazo disminuyeron en las hembras a partir de la dosis de 2 mg/kg-día. No se observaron alteraciones consistentes en los parámetros hematológicos (recuentos totales y de leucocitos totales y diferenciales, niveles de hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio, medido). Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa y aspartato aminotransferasa disminuyeron y los niveles séricos de creatinina aumentaron en los machos expuestos a 6 y 12 mg/kg-día. No se encontraron otras alteraciones en los parámetros de química sérica. Por lo tanto, a partir de 2 mg/kg-día se podría considerar como un nivel en el cual no se aprecia un efecto adverso (NOAEL). *Esta dosis es 4 a 8 veces más alta que la dosis que han usado los médicos de COMUSAV para prevenir y de tratamiento ante el COVID 19.*

En un estudio de toxicidad crónica realizado por Haag (1949), grupos de siete ratas macho y siete ratas hembra fueron expuestos a dosis de dióxido de cloro equivalentes a: 0, 0.07, 0.13, 0.7, 1.3 y 13.0 mg/kg-día según lo calculado por la EPA de los Estados Unidos, durante 2 años. La

supervivencia en el grupo de 13 mg/kg-día disminuyó significativamente. No se observaron alteraciones relacionadas con el dióxido de cloro en el examen histopatológico de animales representativos (2-6/sexo) de cada grupo. Para este estudio identificaron un nivel en el cual no se observa ningún efecto adverso (NOAEL), de 1.3 mg/kg-día y un nivel de efectos francos (FEL), basado en una disminución de la supervivencia, de 13 mg/kg-día. *En este estudio el valor NOAEL fue menor que en el estudio de Daniel et al. (1990), pero, aun así, es 3 a 5 veces más alto que las dosis usadas para prevenir o de tratamiento ante el COVID 19, propuesto por la COMUSAV.*

Bercz et al. (1982) utilizaron un diseño de dosis ascendente en el que cada animal servía como su propio control. Cinco monos verdes africanos adultos y siete hembras (*Cercopithecus aethiops*) fueron expuestos a dosis equivalentes a 0, 3.5 y 9.5 mg/kg-día de dióxido de cloro. En este estudio no se presentaron alteraciones significativas en la química clínica hematológica (eritrocitos, leucocitos totales y diferenciales, recuentos de reticulocitos, niveles de hemoglobina, hematocrito, fragilidad osmótica y niveles de metahemoglobina) o en química clínica sérica (creatinina, nitrógeno de urea en sangre [BUN], fosfatasa alcalina, deshidrogenasa de lactato y alanina y aspartato aminotransferasa) o aumento de peso corporal. Los niveles séricos de T4 disminuyeron significativamente en los monos expuestos a dióxido de cloro de 9.5 mg/kg-día. Así, este estudio identifica un NOAEL de 3.5 mg/kg-día y un LOAEL de 9.5 mg/kg-día, para alteraciones en los niveles de hormona tiroidea en monos expuestos al dióxido de cloro en el agua potable durante 4-6 semanas. *Para este estudio, el NOAEL, es decir el nivel más bajo en el que no se observan efectos adversos es de 3.5 mg/kg-día, es decir 7 a 14 veces más alto que el usado para prevenir o de tratamiento ante el COVID 19 propuesto por la COMUSAV.*

Abdel-Rahman y col. (1984b) expusieron grupos de cuatro ratas macho Sprague-Dawley a dosis logarítmicamente consecutivas de 0, 0.1, 1, 10 y 100 mg/kg-día. Estos investigadores evaluaron el peso corporal de las ratas y algunas variables hematológicas como: fragilidad osmótica, hematocrito, y hemoglobina. Sin embargo, la falta de una relación consistente entre la dosis y las alteraciones hematológicas y el pequeño número de animales (solo cuatro machos/grupo) confunden la interpretación del estudio, lo que dificulta obtener conclusiones definitivas de este trabajo. De igual forma, Couri y Abdel-Rahman (1980) realizaron una investigación en ratas Sprague-Dawley (cuatro machos/grupo) con 4 niveles de dióxido de cloro además del testigo (dosis equivalentes de: 0, 0.1, 1, 10 ó 100 mg/kg-día) y estudiaron los niveles de glutatión reductasa en sangre, glutatión peroxidasa y niveles de catalasa en eritrocitos. Sin embargo, al igual que con Abdel-Rahman et al. (1984b), la relación inconsistente entre la dosis y la magnitud de las alteraciones en el sistema dependiente del glutatión dificulta la interpretación de sus resultados. Además, no está claro si estos efectos son biológicamente significativos, lo que excluyó la determinación de una NOAEL y una LOAEL para estos estudios. Por otro lado, Moore y Calabrese (1982) expusieron grupos de 10 ratones A/J o C57L/J (sexo no especificado) a 0 ó 19 mg/kg-día durante 30 días y no observaron alteraciones significativas en los parámetros hematológicos (hemograma completo, recuento de reticulocitos, actividad de glucosa-6-fosfato y fragilidad osmótica) en ninguna de las cepas de ratón.

### **Efecto del dióxido de cloro sobre el desarrollo reproductivo.**

Carlton y col. (1991) administraron dosis diarias por sonda, equivalentes a: 0, 2.5, 5.0, ó 10 mg/kg-día, de dióxido de cloro en agua desionizada a grupos de 12 ratas Long-Evans macho, durante 56 días antes del apareamiento y durante un período de apareamiento de 10 días. Grupos de 24 ratas hembra recibieron las mismas dosis por sonda durante 14 días antes del apareamiento,

durante el período de apareamiento y durante la gestación y la lactancia. No se observaron alteraciones significativas en la mortalidad, los signos clínicos, las tasas de fertilidad, los parámetros de los espermatozoides, la duración de la gestación, las muertes prenatales, el tamaño medio de la camada o el peso medio de las crías. Tampoco se observaron alteraciones significativas en el peso de los órganos del tracto reproductivo en las ratas macho F1. En las ratas hembra F1, hubo disminuciones estadísticamente significativas en los pesos absolutos y relativos de la vagina en el grupo de 10 mg/kg-día, pero no hubo diferencias en los pesos corporales terminales o los pesos uterinos y ováricos. No se midieron alteraciones consistentes relacionadas con el dióxido de cloro en los niveles de T3 ó T4 en las ratas macho y hembra F0 y en las ratas macho F1 (niveles hormonales medidos en los días 17, 28 y 40 postnatales). *Este estudio identifica un NOAEL de 10 mg/kg-día para efectos reproductivos en ratas que reciben dosis de dióxido de cloro por sonda. Esta NOAEL es 20 a 40 veces más elevado que la usada para fines de prevenir o de tratamiento ante el COVID 19.*

En un estudio de toxicidad para el desarrollo realizado por Suh et al. (1983), a grupos de seis a ocho ratas hembra Sprague-Dawley se les administró 0, 0.1, 1 y 10 mg / kg-día, durante 2.5 meses antes del apareamiento con machos no expuestos y durante los días de gestación 0-20; las madres se sacrificaron al día 20 de gestación. Este estudio identifica un NOAEL de 1 mg/kg-día y LOAEL de 10 mg / kg-día, para efectos de desarrollo en la descendencia de ratas expuestas al dióxido de cloro en el agua potable. *En este caso el NOAEL es 2 a 4 veces más elevado a la recomendada y usada para prevenir o de tratamiento ante el COVID 19.*

Toth et al. (1990) examinaron la toxicidad del dióxido de cloro en el desarrollo neurológico en las ratas encapuchadas Long-Evans expuestas postnatalmente. Este estudio identifica una LOAEL de 14 mg/kg-día para el parámetro desarrollo del cerebro en ratas expuestas postnatalmente. Mobley y col. (1990) expusieron grupos de 12 ratas hembra Sprague-Dawley a 0 ó 14 mg/kg-día. En el día 42 posterior a la concepción, no hubo alteraciones significativas en la captación total de T3 o T4, T4 libre o T3. El día en que abrieron los ojos no se vio afectado significativamente por la exposición al dióxido de cloro. Por lo tanto 14 mg/kg-día es el LOAEL para la disminución del peso de la camada y la actividad exploratoria.

En un estudio realizado por Orme et al., (1985) diseñado para evaluar la toxicidad del dióxido de cloro en la tiroides, grupos de ratas hembra Sprague-Dawley fueron expuestos dosis equivalentes de 0, 1, 3 y 14 mg/kg-día durante 2 semanas antes del apareamiento y durante la gestación y la lactancia. Este estudio identifica un NOAEL de 3 mg/kg-día, y un LOAEL de 14 mg/kg-día para efectos neuroconductuales. *El estudio de Orme et al. (1985) muestra un NOAEL de 6 a 12 veces más elevado que la dosis usada para prevenir o de tratamiento ante el COVID 19.*

Taylor y Pfohl (1985) expusieron grupos de 13-16 ratas hembra Sprague-Dawley a 0 y 14 mg/kg-día de dióxido de cloro y reportan un LOAEL para efectos neuroconductuales, disminución del peso cerebral y número de células en la descendencia de ratas expuestas al dióxido de cloro en el agua potable y en ratas expuestas postnatalmente al dióxido de cloro por sonda nasogástrica, de 14 mg/kg-día. *Un nivel 28 a 56 veces más elevado que la dosis usada para prevenir o de tratamiento ante el COVID 19.*

### **Estudios de carcinogenicidad con la ingestión de dióxido de cloro.**

Miller et al. (1986) probaron el potencial carcinogénico del agua potable desinfectada con dióxido de cloro utilizando tres ensayos a corto plazo. Despues de la desinfección con dióxido de cloro, las muestras de agua (que contenían 0.5 mg/L de residuos de dióxido de cloro) se concentraron 2,000 y 4,000 veces usando un proceso de resina macrorreticular. Se administraron por vía oral a grupos de 14 a 34 ratones SENCAR (no se especifica el sexo) 0.5 ml del concentrado 4000 × en emulforado al 2% por tres veces a la semana durante 2 semanas, seguido de exposición tópica a 1.0 g de 12 tetradecanilforbal-13-acetato (TPA) en acetona aplicado a la piel dorsal 3 veces/semana durante 20 semanas y luego sacrificados. No se observaron aumentos significativos, en comparación con los controles de vehículo, en el número de tumores de piel o en el número de tumores por animal.

En un ensayo de adenoma de pulmón realizado por Miller et al. en 1986, evaluaron en grupos de 20 ratones macho y 20 hembras de la cepa A, los cuales recibieron dosis de 0.25 ml por sonda de concentrados de 2,000 y 4,000 veces concentrado al 2%, 3 veces por semana durante 8 semanas seguidas en un período de observación de 16 semanas. En este ensayo el número de animales con adenomas pulmonares y el número de adenomas por animal no se alteraron significativamente en comparación con los testigos. Miller et al. (1986) también examinaron el desarrollo de focos hepáticos en ratas en un ensayo a corto plazo. En este estudio, grupos de ratas parcialmente hepatectomizadas recibieron una dosis única de agua concentrada (no se informa la concentración de dióxido de cloro) en emulfora al 2%, seguida una semana después de la administración de 500 ppm de fenobarbital sódico en agua potable durante 56 días; los animales se sacrificaron el día 70. Un grupo testigo recibió agua no desinfectada. No se observaron aumentos significativos en la incidencia de focos de  $\beta$ -glutamiltranspeptidasa, la cual es un indicador de trastornos hepáticos. *Los estudios revisados hasta la fecha no reportan ninguna evidencia de que el dióxido de cloro pueda causar efectos cancerígenos.*

### **Estudios de Genotoxicidad**

Se han encontrado resultados tanto positivos como negativos en estudios de genotoxicidad *in vitro*. Por un lado, el dióxido de cloro no aumentó las aberraciones cromosómicas en las células de fibroblastos de hámster chino, pero sí aumentó la mutación inversa en *Salmonella typhimurium* (con activación) (Ishidate et al., 1984). Sin embargo, las muestras de agua desinfectadas con dióxido de cloro no indujeron mutaciones inversas en *S. typhimurium* con o sin activación (Miller et al., 1986). Los ensayos de aberración cromosómica de micronúcleo y médula ósea *in vivo* en ratones Swiss CD-1 a los que se les administró de 0.1 a 0.4 mg de dióxido de cloro por sonda durante 5 días consecutivos fueron negativos, al igual que un ensayo de anomalías en la cabeza del esperma en ratones B6C3F1 a los que se les administraron 0.1 a 0.4 mg por sonda por 5 días consecutivos (0, 3.2, 8 y 16 mg/kg-día) (Meier et al., 1985). Hayashi y col. (1988) informaron resultados positivos en el ensayo de micronúcleos en ratones ddY después de una única inyección intraperitoneal de 3.2 a 25 mg/kg de dióxido de cloro.

### **Mecanismos de acción del dióxido de cloro en dosis elevadas.**

*Es muy probable que el daño oxidativo a los eritrocitos y la producción de metahemoglobina en dosis elevadas de dióxido de cloro, por encima de las dosis que se usan para prevenir y de tratamiento ante el COVID 19, estén relacionados con sus propiedades oxidantes (U.S. EPA, 1994d).* Se cree que el clorito es la especie intermedia responsable de muchos de los

efectos hematológicos del dióxido de cloro, debido a su producción más eficiente de metahemoglobina, el agotamiento del glutatión de los glóbulos rojos (RBC) y la alteración de la fragilidad de los eritrocitos.

En una serie de experimentos, Bercz, et al. (1982, 1986); y Harrington et al. (1986) sugirieron que el dióxido de cloro aumenta la unión del yoduro de la dieta al tejido y contenido gastrointestinal, produciendo una deficiencia funcional de yoduro. Bercz y col. (1982) encontraron niveles reducidos de tiroxina circulante en monos que bebían más de 9.5 mg/kg de dióxido de cloro al día. En un estudio de seguimiento, Harrington et al. (1986) demostraron aumentos en la absorción de yoduro de tiroides y un rebote en los niveles de tiroxina en monos que un año después de una exposición por 8 semanas a aproximadamente 5 mg/kg-día de dióxido de cloro en el agua potable. A diferencia de los monos, las ratas mostraron disminuciones relacionadas con la dosis en los niveles de tiroxina y ninguna alteración en la absorción de yoduro de tiroides después de una exposición de 8 semanas a 10 mg/kg de dióxido de cloro al día en el agua potable. *Estas dosis son excesivamente altas (20 a 40 veces más elevadas) con relación a las que se usan en el tratamiento preventivo o de tratamiento de dióxido de cloro en solución contra el COVID 19.*

### **Síntesis general de los estudios de toxicidad**

*A la fecha no se ha podido demostrar que el dióxido de cloro cause efectos tóxicos al ser humano a los niveles utilizados para prevenir o de tratamiento ante el COVID-19, cuyas dosis van de 0.25 a 0.50 mg/kg-día y están muy por debajo de las concentraciones reportadas como NOAEL en la mayoría de los reportes de investigación sobre dióxido de cloro.*

El estudio crónico de agua potable de Haag (1949) informó disminuciones en la supervivencia de ratas expuestas a 13 mg/kg-día de dióxido de cloro, durante 2 años, pero no se informó la causa de la muerte y no se observaron efectos a concentraciones más bajas. Otros estudios subcrónicos/crónicos examinaron principalmente los parámetros hematológicos. Bercz, et al., (1982) encontraron disminuciones significativas en los niveles séricos de T4 en monos expuestos a 9.5 mg/kg de dióxido de cloro al día en el agua potable durante 4 a 6 semanas. Los efectos hematológicos adversos no pudieron discernirse en Abdel-Rahman et al. (1984b) porque no hubo una relación dosis-efecto consistente. Además, Daniel et al. (1990), Bercz et al. (1982) y Moore y Calabrese (1982) no encontraron alteraciones hematológicas en ratas, monos o ratones, respectivamente. Abdel-Rahman y col. (1984b) y Couri y Abdel-Rahman (1980) informaron de alteraciones en el sistema dependiente del glutatión, en particular, disminuciones en los niveles de glutatión en los eritrocitos, aumentos en la actividad del glutatión peroxidasa y aumentos en los niveles de catalasa en los eritrocitos. Sin embargo, al igual que con los efectos hematológicos que encontró este grupo, faltaron relaciones consistentes entre la dosis y la magnitud de las alteraciones. *Solo en dosis elevadas de dióxido de cloro con niveles 30 veces mayores a los usados para prevenir o de tratamiento ante el COVID-19, se han observado efectos dañinos en ratas o monos.*

### **Estudio de efectos cancerígenos del dióxido de cloro**

Según las pautas actuales (U.S. EPA, 1986a), el dióxido de cloro está clasificado como Grupo D, (no clasificable en cuanto a carcinogenicidad en humanos) debido a que no hay datos que hayan probado su efecto cancerígeno. Según el borrador de las Directrices de Evaluación de Carcinógenos (U.S. EPA, 1996a), la carcinogenicidad humana del dióxido de cloro no se puede determinar porque no se encontraron estudios satisfactorios en humanos o animales que evalúen el potencial carcinogénico crónico del dióxido de cloro. El potencial carcinogénico de los concentrados preparados a partir de agua potable tratada con dióxido de cloro fue estudiado por Miller et al. (1986) y los concentrados de dióxido de cloro no aumentaron la incidencia de adenomas pulmonares en ratones de la cepa A.

### **Conclusiones del efecto de la dosis sobre la toxicidad del dióxido de cloro.**

En general, los estudios en humanos no han reportado efectos adversos en individuos que consumen bajas concentraciones (0.04-0.15 mg/kg-día) de dióxido de cloro en estudios experimentales (Lubbers et al., 1981, 1982, 1984a) o que consumen agua potable desinfectada con dióxido de cloro (Michael et al., 1981; Tuthill et al., 1982).

El estudio epidemiológico de Kanitz et al. (1996) donde reportan aumentos en el riesgo de varios efectos en el desarrollo (ictericia neonatal, circunferencia craneal pequeña y longitud corporal más corta) en una comunidad con agua potable desinfectada con dióxido de cloro, tiene numerosas limitaciones (incluidas múltiples exposiciones químicas; falta de datos de exposición; falta de control del tabaquismo, la edad y los hábitos nutricionales; y datos de control atípicos), por lo que queda descartado como un estudio serio para obtener conclusiones válidas.

Taylor y Pfohl, 1985; Toth et al., 1990), Orme et al., 1985; Taylor y Pfohl, 1985; Mobley et al., 1990) estudiaron la toxicidad del dióxido de cloro, sobre diversos órganos del cuerpo, en diferentes etapas de desarrollo del animal estudiado, y reportan una LOAEL para estos efectos de 14 mg/kg-día de dióxido de cloro. Por su parte Orme, et al., (1985) identificaron un NOAEL de 3 mg/kg-día. *Esta última, por cierto, se ubica 6 a 12 veces por encima de las dosis utilizadas en seres humanos para prevenir o de tratamiento para el coronavirus COVID 19, propuesto por la COMUSAV.*

### **Conclusiones generales**

*Los valores más frecuentes a partir de la literatura revisada y citada en este reporte indican que la FEL (Nivel de efectos francos) es de 27 mg/kg-día, la LOAEL (Nivel más bajo que muestra efectos adversos) de 13 mg/kg-día y la NOAEL (Nivel sin efectos adversos observables) resultó ser del orden de 3.0 mg/kg-día. El protocolo sugerido por Kalcker (2020) propone la ingesta de 10 mililitros de una solución de dióxido de cloro a una concentración de 3,000 mg/litro, disueltos en un litro de agua y bebidos durante el día, como estrategia para prevenir y de tratamiento ante el COVID 19, es decir que la ingesta real es de 30 mg/día para adultos con pesos de 50 a 80 kg. Si consideramos un peso promedio de 60 kg, la dosis que se ingiere es de 0.5 mg/kg-día, es decir 6 veces por debajo de la dosis considerada como NOAEL. En otras ocasiones la dosis preventiva para personas no expuestas o muy poco expuestas se ha reducido a solo 5 ml de la solución de 3,000 ppm por día, lo que representa una ingesta de solo 0.25 mg/kg-día. Por lo anterior la revisión de literatura científica confirma que el uso de dióxido de cloro ingerido a una dosis de 0.25 a 0.50 mg/kg-día no representa un riesgo demostrado de toxicidad por ingestión para la salud humana.*

*En cuanto a los síntomas adversos que se han reportado en diversos comunicados y que se citan al inicio de este documento, al realizar una revisión en el International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), en el sitio: [www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov) y en bases de datos como: bioRxiv, medRxiv, [www.preprints.org](http://www.preprints.org), entre otros, no se encontró ningún reporte científico que demuestre o mencione que la ingesta oral de la dilución acuosa de dióxido de cloro haya ocasionado la muerte de algún ser humano, ni evento dañino alguno de sus órganos, aparatos o sistemas.*

### **Adendum**

*Es importante hacer notar que las Agencias, Comités o entidades encargadas de la supervisión de la salud pública, una vez que se siga demostrando mediante diversos reportes científicos la inocuidad del dióxido de cloro a las dosis adecuadas, deben de destinar recursos para la investigación, en los cuales se incluyan al sector gubernamental, iniciativa privada en su rama de la industria farmacéutica y a la COMUSAV. Dichos recursos son de vital importancia para continuar el estudio de esta molécula del dióxido de cloro, dado que se ha demostrado bajo la experimentación observacional retrospectiva, ser un recurso para el manejo del COVID-19, y teniendo en cuenta que al ser una emergencia médica la actual pandemia, y que pocos o ningún medicamento han demostrado su efectividad contra este virus, debe de dejar de satanizarse sin bases científicas y en lugar de ello debe de ser un tema prioritario de investigación en el medio académico y en los hospitales de todo el mundo. También se tiene que hacer notar que el dióxido de cloro tiene otras aplicaciones ya patentadas en la rama de la medicina y muchas otras que pueden ser estudiadas para la generación de nuevas patentes.*

### **Abreviaturas utilizadas en el texto.**

**FEL.** El Nivel de efecto franco, por sus siglas en inglés: *Frank effect level*

**LOAEL.** El Nivel más bajo que muestra efectos adversos, por sus siglas en inglés: *Lowest Observed Adverse Effect Level*.

**NOAEL.** Nivel sin efectos adversos observables, por sus siglas en inglés: *Non Observed Adverse Effect Level*.

**CDS.** Solución de dióxido de cloro, por sus siglas en inglés *Chlorine Dioxide Solution*.

**MMS.** Por sus siglas en inglés *Magistral Mineral Solution*; o Solución que contiene la mezcla de una dosis en gotas de clorito de sodio y otra cantidad igual en gotas de ácido cítrico o ácido clorhídrico (1 a 10 gotas de cada una), se esperan 40 segundos a que se lleve a cabo la reacción, se le agrega agua y se ingiere la solución.

**PPB.** Partes por billón, o microgramos de una sustancia contenidos en un litro de agua.

**PPM.** Partes por millón o mg de una sustancia disueltos en un litro de agua.

### **Bibliografía citada**

1. Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1979a) Kinetics of ClO<sub>2</sub> and effects of ClO<sub>2</sub>, ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>, and ClO<sub>3</sub> in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. J Environ Pathol Toxicol 3:431-449.
2. Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Jones, JD. (1979b) Chlorine dioxide metabolism in rat. J Environ Pathol Toxicol 3:421-430.

3. Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1982) Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ Health Perspect* 46:19-23.
4. Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1984b) Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *J Am Coll Toxicol* 3:277-284.
5. Budavari, S; O'Neil, MJ; Smith, A; et al. (eds). (1989) *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, Inc.
6. Bercz, JP; Jones, LL; Garner, L; et al. (1982) Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environ Health Perspect* 46:47-55.
7. Bercz, JP; Jones, LL; Harrington, RM; et al. (1986) Mechanistic aspects of ingested chlorine dioxide on thyroid function: impact of oxidants on iodide metabolism. *Environ Health Perspect* 69:249-255.
8. Carlton, BD; Basaran, AH; Mezza, LE; et al. (1991) Reproductive effects in Long-Evans rats exposed to chlorine dioxide. *Environ Res* 56:170-177.
9. Couri, D; Abdel-Rahman, MS. (1980) Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *J Environ Pathol Toxicol* 3:451-460.
10. Daniel, FB; Condie, LW; Robinson, M; et al. (1990) Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *J Am Water Works Assoc* 82:61-69.
11. Haag, HB. (1949) The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water. Report to the Mathieson Alkali Works from H.B. Haag of the Medical College of Virginia. February 7, 1949.
12. Harrington, RM; Shertzer, HG; Bercz, JP. (1986) Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. *J Toxicol Environ Health* 19:235-242.
13. Hayashi, M; Kishi, M; Sofuni, T; et al. (1988) Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol* 26:487-500.
14. Ishidate, M; Sofuni, T; Yoshikawa, K; et al. (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Food Chem Toxicol* 22:623-636.
15. Kalcker, A. L. 2020. Salud prohibida, incurable era ayer. 8<sup>a</sup> Edicoin. Edit. Voedia 451 p.
16. Kanitz, S; Franco, Y; Patrone, V; et al. (1996) Associations between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. *Environ Health Perspect* 104:516-520.

17. Lubbers, JR; Chauhan, S; Bianchine, JR. (1981) Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam Appl Toxicol* 1:334-338.
18. Lubbers, JR; Chauhan, S; Bianchine, JR. (1982) Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environ Health Perspect* 46:57-62.
19. Lubbers, JR; Chauhan, S; Miller, JK; et al. (1984a) The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 5:229-238.
20. Meier, JR; Bull, RJ; Stober, JA; et al. (1985) Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environ Mutagen* 7:201-211.
21. Michael, GE; Miday, RK; Bercz, JP; et al. (1981) Chlorine dioxide water disinfection: a prospective epidemiology study. *Arch Environ Health* 36:20-27.
22. Miller, RG; Kopler, FC; Condie, LW; et al. (1986) Results of toxicological testing of Jefferson Parish pilot plant samples. *Environ Health Perspect* 69:129-139.
23. Mobley, SA; Taylor, DH; Laurie, RD; et al. (1990) Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley, RL, et al., eds. Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects, vol. 6. Chelsea, MI: Lewis Publications, pp. 347-358.
24. Moore, GS; Calabrese, EJ. (1982) Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ Health Perspect* 46:31-37.
25. Orme, J; Taylor, DH; Laurie, RD; et al. (1985) Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *J Toxicol Environ Health* 15:315-322.
26. Selevan, S. (1997) Comments on Italian study: association between drinking water disinfection and somatic parameters by Kanitz et al., *Environ Health Perspect* 104(5):516-520, 1996. Memorandum to J. Wiltse, U.S. EPA, Washington, DC, May 7.
27. Suh, DH; Abdel-Rahman, MS; Bull, RJ. (1983) Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. *J Appl Toxicol* 3:75-79.
28. Taylor, DH; Pfohl, RJ. (1985) Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In: Jolley, RL, et al., eds. Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects, vol. 6. Chelsea, MI: Lewis Publications, pp. 355-364.
29. Toth, GP; Long, RE; Mills, TS; et al. (1990) Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. *J Toxicol Environ Health* 31:29-44.

30. Tuthill, RW; Giusti, RA; Moore, GS; et al. (1982) Health effects among newborns after prenatal exposure to ClO<sub>2</sub>-disinfected drinking water. Environ Health Perspect 46:39-45.
31. U.S. Environmental Protection Agency. (1986a) Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 51(185):33992-34003.
32. U.S. Environmental Protection Agency. (1994d) Final draft of the drinking water criteria document on chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. Office of Science and Technology, Office of Water, Washington, DC. Office of Research and Development, Washington, DC.
33. U.S. Environmental Protection Agency. (1996a) Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 61(79):17960-18011.  
<http://www.epa.gov/nceawww1/cancer.htm>

# Anexo 3.



EPA/635/R-00/007

**TOXICOLOGICAL REVIEW  
OF  
CHLORINE DIOXIDE  
AND  
CHLORITE**

(CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-19-2)

**In Support of Summary Information on the  
Integrated Risk Information System (IRIS)**

*September 2000*

U.S. Environmental Protection Agency  
Washington, DC

**DISCLAIMER**

This document has been reviewed in accordance with U.S. Environmental Protection Agency policy. Mention of trade names or commercial products does not constitute endorsement or recommendation for use.

This document may undergo revisions in the future. The most up-to-date version will be made electronically via the IRIS Home Page at <http://www.epa.gov/iris>.

## CONTENTS

FOREWORD .....	v
AUTHORS, CONTRIBUTORS, AND REVIEWERS .....	vi
1. INTRODUCTION .....	1
2. CHEMICAL AND PHYSICAL INFORMATION RELEVANT TO ASSESSMENTS .....	2
3. TOXICOKINETICS RELEVANT TO ASSESSMENTS .....	3
3.1. ABSORPTION .....	3
3.1.1. Gastrointestinal Absorption .....	3
3.1.2. Respiratory Tract Absorption .....	4
3.1.3. Dermal Absorption .....	4
3.2. DISTRIBUTION .....	4
3.2.1. Chlorine Dioxide .....	4
3.2.2. Chlorite .....	4
3.3. METABOLISM .....	5
3.3.1. Chlorine Dioxide .....	5
3.3.2. Chlorite .....	5
3.4. ELIMINATION .....	5
3.4.1. Chlorine Dioxide .....	5
3.4.2. Chlorite .....	5
4. HAZARD IDENTIFICATION .....	6
4.1. STUDIES IN HUMANS—EPIDEMIOLOGY, CASE REPORTS, CLINICAL CONTROLS .....	6
4.1.1. Oral Exposure .....	6
4.1.2. Inhalation Exposure .....	9
4.2. PRECHRONIC AND CHRONIC STUDIES AND CANCER BIOASSAYS IN ANIMALS—ORAL AND INHALATION .....	10
4.2.1. Oral Exposure .....	10
4.2.2. Inhalation Exposure .....	16
4.3. REPRODUCTIVE/DEVELOPMENTAL STUDIES—ORAL AND INHALATION .....	18
4.3.1. Chlorine Dioxide .....	18
4.3.2. Chlorite .....	20
4.4. OTHER STUDIES .....	26

## CONTENTS (continued)

4.4.1. Other Carcinogenicity Studies .....	26
4.4.2. Genotoxicity Studies .....	27
4.4.3. Mechanistic Studies .....	28
<b>4.5. SYNTHESIS AND EVALUATION OF MAJOR NONCANCER EFFECTS AND MODE OF ACTION (IF KNOWN)—ORAL AND INHALATION .....</b>	<b>28</b>
4.5.1. Oral Exposure .....	28
4.5.2. Inhalation Exposure .....	30
<b>4.6. WEIGHT-OF-EVIDENCE EVALUATION AND CANCER CHARACTERIZATION—SYNTHESIS OF HUMAN, ANIMAL, AND OTHER SUPPORTING EVIDENCE, CONCLUSIONS ABOUT HUMAN CARCINOGENICITY, AND LIKELY MODE OF ACTION .....</b>	<b>31</b>
4.6.1. Chlorine Dioxide .....	31
4.6.2. Chlorite .....	31
<b>4.7. SUSCEPTIBLE POPULATIONS .....</b>	<b>32</b>
4.7.1. Possible Childhood Susceptibility .....	32
4.7.2. Possible Gender Differences .....	32
<b>5. DOSE-RESPONSE ASSESSMENTS .....</b>	<b>33</b>
<b>5.1. ORAL REFERENCE DOSE (RfD) .....</b>	<b>33</b>
5.1.1. Choice of Principal Study and Critical Effect—With Rationale and Justification .....	33
5.1.2. Methods of Analysis—Including Models (PBPK, BMD, etc.) .....	34
5.1.3. RfD Derivation—Including Application of Uncertainty Factors and Modifying Factors .....	35
<b>5.2. INHALATION REFERENCE CONCENTRATION (RfC) .....</b>	<b>35</b>
5.2.1. Choice of Principal Study and Critical Effect—With Rationale and Justification .....	35
5.2.2. Methods of Analysis—NOAEL/LOAEL .....	36
5.2.3. RfC Derivation—Including Application of Uncertainty Factors and Modifying Factors .....	37
<b>5.3. CANCER ASSESSMENT .....</b>	<b>38</b>
5.3.1. Chlorine Dioxide .....	38
5.3.2. Chlorite .....	38
<b>6. MAJOR CONCLUSIONS IN THE CHARACTERIZATION OF HAZARD AND DOSE RESPONSE .....</b>	<b>38</b>
<b>6.1. HUMAN HAZARD POTENTIAL .....</b>	<b>38</b>
<b>6.2. DOSE RESPONSE .....</b>	<b>40</b>
<b>7. REFERENCES .....</b>	<b>40</b>
<b>APPENDIX A. EXTERNAL PEER REVIEW—SUMMARY OF COMMENTS AND DISPOSITION .....</b>	<b>46</b>

## **FOREWORD**

The purpose of this Toxicological Review is to provide scientific support and rationale for the hazard and dose-response assessment in IRIS pertaining to chronic exposure to chlorine dioxide and chlorite. It is not intended to be a comprehensive treatise on the chemical or toxicological nature of chlorine dioxide and chlorite.

In Section 6, EPA has characterized its overall confidence in the quantitative and qualitative aspects of hazard and dose response. Matters considered in this characterization include knowledge gaps, uncertainties, quality of data, and scientific controversies. This characterization is presented in an effort to make apparent the limitations of the assessment and to aid and guide the risk assessor in the ensuing steps of the risk assessment process.

For other general information about this assessment or other questions relating to IRIS, the reader is referred to EPA's Risk Information Hotline at 513-569-7254.

## AUTHORS, CONTRIBUTORS, AND REVIEWERS

### Chemical Managers/Authors

Yogendra Patel, Ph.D.  
OST/HECD  
Office of Water  
U.S. Environmental Protection Agency  
Washington, DC

Diana Wong, Ph.D., D.A.B.T.  
OST/HECD  
Office of Water  
U.S. Environmental Protection Agency  
Washington, DC

### Contributing Authors

Lisa Ingerman, Ph.D., D.A.B.T.  
Senior Scientist  
Syracuse Research Corporation  
Portland, OR

Patricia McGinnis, Ph.D., D.A.B.T.  
Senior Scientist  
Syracuse Research Corporation  
Philadelphia, PA

Mark Osier, Ph.D.  
Senior Scientist  
Syracuse Research Corporation  
North Syracuse, NY

### Reviewers

This document and summary information on IRIS have received peer review both by EPA scientists and by independent scientists external to EPA. Subsequent to external review and incorporation of comments, this assessment has undergone an Agencywide review process whereby the IRIS Program Manager has achieved a consensus approval among the Office of Research and Development; Office of Air and Radiation; Office of Prevention, Pesticides, and Toxic Substances; Office of Solid Waste and Emergency Response; Office of Water; Office of Policy, Planning, and Evaluation; and the Regional Offices.

**AUTHORS, CONTRIBUTORS, AND REVIEWERS (continued)****Internal EPA Reviewers**

Annie J. Jarabek  
ORD / NCEA  
Research Triangle Park, NC

Ginger Moser, Ph.D., D.A.B.T.  
ORD / NTD/NHEERL  
Research Triangle Park, NC

**External Peer Reviewers**

Paul E. Brubaker, Ph.D.  
Consultant  
Brubaker and Associates

James Edward Klaunig, Ph.D.  
Division of Toxicology, Department of Pharmacology and Toxicology  
Indiana University School of Medicine

June Dunnick, Ph.D.  
Scientist  
National Institute of Environmental Health Sciences

Calvin C. Willhite, Ph.D.  
State of California, Department of Toxic Substances Control

Summaries of the external peer reviewers' comments and the disposition of their recommendations are in the Appendix.

## 1. INTRODUCTION

This document presents background and justification for the hazard and dose-response assessment summaries in the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) Integrated Risk Information System (IRIS). IRIS summaries may include an oral reference dose (RfD), inhalation reference concentration (RfC), and a carcinogenicity assessment.

The RfD and RfC provide quantitative information for noncancer dose-response assessments. The RfD is based on the assumption that thresholds exist for certain toxic effects such as cellular necrosis but may not exist for other toxic effects such as some carcinogenic responses. It is expressed in units of mg/kg-day. In general, the RfD is an estimate (with uncertainty spanning perhaps an order of magnitude) of a daily exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious noncancer effects during a lifetime. The inhalation RfC is analogous to the oral RfD, but it provides a continuous inhalation exposure estimate. The inhalation RfC considers toxic effects for the respiratory system (portal of entry) and for effects peripheral to the respiratory system (extra respiratory or systemic effects). It is generally expressed in units of mg/m<sup>3</sup>.

The carcinogenicity assessment provides information on the carcinogenic hazard potential of the substance in question and quantitative estimates of risk from oral exposure and inhalation exposure. The information includes a weight-of-evidence judgment of the likelihood that the agent is a human carcinogen and the conditions under which the carcinogenic effects may be expressed. Quantitative risk estimates are presented in three ways. The *slope factor* is the result of application of a low-dose extrapolation procedure and is presented as the risk per mg/kg-day. The *unit risk* is the quantitative estimate in terms of either risk per : g/L drinking water or risk per : g/m<sup>3</sup> air breathed. Another form in which risk is presented is a drinking water or air concentration providing cancer risks of 1 in 10,000, 1 in 100,000, or 1 in 1,000,000.

Development of these hazard identification and dose-response assessments for chlorine dioxide and chlorite has followed the general guidelines for risk assessment as set forth by the National Research Council (1983). EPA guidelines that were used in the development of this assessment may include the following: *Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* (U.S. EPA, 1986a); *Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures* (U.S. EPA, 1986b); *Guidelines for Mutagenicity Risk Assessment* (U.S. EPA, 1986c); *Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment* (U.S. EPA, 1991); *Guidelines for Neurotoxicity Risk Assessment* (U.S. EPA, 1998a); *Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment* (U.S. EPA, 1996a); *Reproductive Toxicity Risk Assessment Guidelines* (U.S. EPA, 1996b); *Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment* (U.S. EPA, 1988); (proposed) *Interim Policy for Particle Size and Limit Concentration Issues in Inhalation Toxicity* (U.S. EPA, 1994a); *Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry* (U.S. EPA, 1994b); *Peer Review and Peer Involvement at the U.S. Environmental Protection Agency* (U.S. EPA, 1994c); *Use of the Benchmark Dose Approach in Health Risk Assessment* (U.S. EPA, 1995); *Science Policy Council Handbook: Peer Review* (U.S.

EPA, 1998b); and a memorandum from EPA Administrator, Carol Browner, dated March 21, 1995, Subject: Guidance on Risk Characterization.

Literature search strategies employed for these compounds were based on the CASRN and at least one common name. At a minimum, the following databases were searched: RTECS, HSDB, TSCATS, CCRIS, GENETOX, EMIC, EMICBACK, DART, ETICBACK, TOXLINE, CANCERLINE, MEDLINE, and MEDLINE backfiles. Any pertinent scientific information submitted by the public to the IRIS Submission Desk was also considered in the development of this document.

## **2. CHEMICAL AND PHYSICAL INFORMATION RELEVANT TO ASSESSMENTS**

Chlorine dioxide ( $\text{ClO}_2$ ; CASRN 10049-04-4) is a yellow to reddish-yellow gas at room temperature that is stable in the dark but is unstable in light. It is a strong oxidizing agent that under oxidant demand conditions is readily reduced to chlorite ( $\text{ClO}_2^-$ ; CASRN 7758-19-2), another strong oxidizing agent. The *Drinking Water Criteria Document on Chlorine Dioxide, Chlorite, and Chlorate* (U.S. EPA, 1994d) provides the relevant information concerning dissociation byproducts of chlorine dioxide in water. The strong oxidizing ability of chlorine dioxide makes it useful as a drinking water disinfectant. Other uses of chlorine dioxide include bleaching textiles and wood pulp for paper manufacturing, antimicrobial applications, and reducing loads of adsorbable organic halogenated compounds in industrial effluents. Chlorite is also used for etching printed circuit boards. The physical and chemical properties of chlorine dioxide and chlorite are presented in Table 1.

Chlorine dioxide and chlorite are characterized together in this report because studies conducted with chlorite, the predominant degradation product of chlorine dioxide, are likely relevant to characterizing the toxicity of chlorine dioxide. In addition, studies conducted with chlorine dioxide may be relevant to characterizing the toxicity of chlorite. Chlorine dioxide is fairly unstable and rapidly dissociates, predominantly into chlorite and chloride, and to a lesser extent, chlorate. There is a ready interconversion among these species in water (before administration to animals) and in the gut (after ingestion) (U.S. EPA, 1994d). Therefore, what exists in water or the stomach is a mixture of these chemical species (i.e., chlorine dioxide, chlorite, chlorate) and possibly their reaction products with the gastrointestinal contents.

**Table 1. Physical and chemical properties of chlorine dioxide and chlorite**

Properties	Chlorine dioxide	Chlorite (sodium salt)
CAS registry number	10049-04-4	7758-19-2
Molecular formula	$\text{ClO}_2$	$\text{NaClO}_2$
Molecular weight	67.46	90.45
Melting point, °C	-59	decomposes at 180–200
Boiling point, °C	11	no data
Water solubility, g/L	3.0 at 25°C and 34 mmHg	39 at 30°C
Specific gravity	1.642 at 0°C	no data

Source: Budavari et al., 1989.

### 3. TOXICOKINETICS RELEVANT TO ASSESSMENTS

#### 3.1. ABSORPTION

##### 3.1.1. Gastrointestinal Absorption

###### 3.1.1.1. Chlorine Dioxide

After ingestion, chlorine dioxide is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. Levels of radioactive chlorine in plasma peaked 1 hour after Sprague-Dawley rats were administered a single gavage dose of 100 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2$  (approximately 1.4 mg/kg) (Abdel-Rahman et al., 1979a). Peak plasma levels were achieved 2 hours after Sprague-Dawley rats received a gavage dose of 300 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2$  after a 15-day exposure to 100 mg/L chlorine dioxide in drinking water (Abdel-Rahman et al., 1979a). Approximately 30% of the 100 mg/L single gavage dose was excreted in the urine after 72 hours, indicating that at least 30% of the dose was absorbed (Abdel-Rahman et al., 1979a); the absorption rate constant and half time were 3.77/hour and 0.18 hours, respectively (Abdel-Rahman et al., 1982). Since total radioactivity was measured rather than identification of individual chemical entities, it was not clear from these reports whether the parent chlorine dioxide itself or the chlorite, chlorate, or chloride ion degradation products were absorbed.

###### 3.1.1.2. Chlorite

Chlorite is also rapidly absorbed from the gastrointestinal tract. Peak plasma levels of radiolabeled chlorine were reached 2 hours after administration of a single gavage dose of 10 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2^-$  (approximately 0.13 mg/kg) to Sprague-Dawley rats. Using 72-hour urinary

excretion data, it can be assumed that at least 35% of the initial dose was absorbed (Abdel-Rahman et al., 1984a). The absorption rate constant and half-time were 0.198/hour and 3.5 hours, respectively (Abdel-Rahman et al., 1982). Since total radioactivity was measured rather than identification of individual chemical entities, it was not clear from these reports whether the parent chlorine dioxide itself or the chlorite, chlorate, or chloride ion degradation products were absorbed.

### **3.1.2. Respiratory Tract Absorption**

No data were located on respiratory tract absorption of chlorine dioxide or chlorite.

### **3.1.3. Dermal Absorption**

Scatina et al. (1984) reported on the dermal absorption of Alcide, an antimicrobial compound consisting of solutions of sodium chlorite and lactic acid, which when mixed immediately before use result in the formation of chlorine dioxide. 0.6 g  $^{36}\text{Cl}$ -labeled sodium chlorite as part of the Alcide was used to monitor absorption following application to the shaved backs of 10 female Sprague-Dawley rats. Maximum absorption of  $^{36}\text{Cl}$  into plasma was observed after 72 hours, where a plasma concentration of 69.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$   $^{36}\text{Cl}$  was reached. The absorption half-life was calculated to be 22.1 hours, which corresponds to a rate constant of 0.0314  $\text{hr}^{-1}$ .

## **3.2. DISTRIBUTION**

### **3.2.1. Chlorine Dioxide**

Following a single 100 mg/L gavage dose of  $^{36}\text{ClO}_2$ , the  $^{36}\text{Cl}$  was slowly cleared from the blood; the rate constant and half-time for elimination from blood were 0.0156/hour and 43.9 hours, respectively (Abdel-Rahman et al., 1982). Elimination from blood was shortened in Sprague-Dawley rats exposed to chlorine dioxide in drinking water for 2 weeks prior to receiving the 300 mg/L gavage dose of  $^{36}\text{ClO}_2$ ; the rate constant and half time were 0.022/hour and 31.0 hours, respectively (Abdel-Rahman et al., 1979a). After removal from the blood, the radiolabel appeared to be widely distributed throughout the body, although the highest concentrations were found in the blood, stomach, and small intestines. The lung, kidney, liver, testes (assessed only in the 300 mg/L group), spleen, thymus, and bone marrow also had high concentrations of radiolabel 72 hours after dosing with 100 mg/L (single dose) or 300 mg/L (with 2-week drinking water exposure to 100 mg/L) (Abdel-Rahman et al., 1979a). Seventy-two hours after a single gavage dose of 100 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2$ , most of the  $^{36}\text{Cl}$  label in the plasma was in the form of chloride ion ( $\text{Cl}^-$ ) and chlorite; the ratio of chloride to chlorite was 4 to 1 (Abdel-Rahman et al., 1979b).

### **3.2.2. Chlorite**

Removal of chlorite from the blood is slow; the rate constant and half-time for elimination of  $^{36}\text{Cl}$  from the blood were 0.0197/hour and 35.2 hours in Sprague-Dawley rats receiving a single gavage dose of 10 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2^-$  (Abdel-Rahman et al., 1982). Seventy-two hours after dosing, the highest concentrations of radiolabel were found in the blood, stomach,

testes, skin, lung, kidneys, small intestine, carcass, spleen, brain, bone marrow, and liver (Abdel-Rahman et al., 1982, 1984a).

### **3.3. METABOLISM**

#### **3.3.1. Chlorine Dioxide**

Chloride ion is the ultimate metabolite of chlorine dioxide. Approximately 87% and 80% of radiolabeled chlorine in the urine (collected 0–72 hours after administration) and plasma (collected 72 hours after administration), respectively, are in the form of chloride ion following administration of a single gavage dose of 100 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2$  in rats (Abdel-Rahman et al., 1979b). Chlorite was a major metabolite, accounting for approximately 11% and 21% of urine and plasma  $^{36}\text{Cl}$ , respectively; approximately 2% of the urinary  $^{36}\text{Cl}$  was in the form of chlorate. An *in vivo* recovery study by Bercz et al. (1982) suggests that ingested chlorine dioxide is rapidly reduced in the stomach to nonoxidizing species (presumably chloride). Five minutes after chlorine dioxide was instilled into the stomach of a monkey, only 8% of the total oxidizing capacity equivalents of chlorine dioxide was recovered. Bercz et al. (1982) also reported that *in vitro* chlorine dioxide was rapidly reduced to chloride ion by saliva obtained from anesthetized monkeys.

#### **3.3.2. Chlorite**

Although fewer data are available on metabolism of chlorite, it is likely that metabolism of chlorite is similar to that of chlorine dioxide. Approximately 85% of the  $^{36}\text{Cl}$  recovered in the urine of Sprague-Dawley rats 0–72 hours after administration of a single gavage of 10 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2^-$  was in the form of chloride; the remaining 15% was present as chlorite (Abdel-Rahman et al., 1984a).

### **3.4. ELIMINATION**

#### **3.4.1. Chlorine Dioxide**

The radioactive chlorine label was primarily excreted in the urine of rats administered a single gavage dose of 100 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2$  (Abdel-Rahman et al., 1979a). During the first 24 hours after dosing, 18% of the label was excreted in the urine and 4.5% in the feces. Seventy-two hours after dosing, 31% and 10% of the label were excreted in the urine and feces, respectively; the label was not detected in expired air. The parent compound was not detected in the urine; most of the label was in the form of chloride, with smaller amounts as chlorite. The ratio of  $^{36}\text{Cl}^-$  to  $^{36}\text{ClO}_2^-$  was 5 to 1 during the first 24 hours and 4 to 1 during the first 72 hours (Abdel-Rahman et al., 1979b).

#### **3.4.2. Chlorite**

Urine was the primary route of excretion in rats administered a single gavage dose of 10 mg/L  $^{36}\text{ClO}_2^-$ . Twenty-four hours after dosing, 14% of the label was excreted in the urine and

0.9% in the feces; 35% and 5% of the label were excreted in the urine and feces, respectively, 72 hours after dosing (Abdel-Rahman et al., 1984a). Approximately 90% of the excreted label was in the form of chloride.

## **4. HAZARD IDENTIFICATION**

### **4.1. STUDIES IN HUMANS—EPIDEMIOLOGY, CASE REPORTS, CLINICAL CONTROLS**

#### **4.1.1. Oral Exposure**

##### **4.1.1.1. *Chlorine Dioxide***

The short-term toxicity of chlorine dioxide was assessed in two human studies conducted by Lubbers and associates (Lubbers et al., 1981, 1982, 1984a; Bianchine et al., 1981). In the first study (Lubbers et al., 1981; also published as Lubbers et al., 1982), a group of 10 healthy male adults drank 1,000 mL (divided into two 500 mL portions, separated by 4 hours) of a 0 or 24 mg/L chlorine dioxide solution (0.34 mg/kg, assuming a 70 kg reference body weight). In the second study (Lubbers et al., 1984a), groups of 10 adult males were given 500 mL distilled water containing 0 or 5 mg/L chlorine dioxide (0.04 mg/kg-day assuming a reference body weight of 70 kg) for 12 weeks. Neither study found any physiologically relevant alterations in general health (observations and physical examination), vital signs (blood pressure, pulse rate, respiration rate, and body temperature), serum clinical chemistry parameters (including glucose, urea nitrogen, phosphorus, alkaline phosphatase, and aspartate and alanine aminotransferases), serum triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) levels, or hematologic parameters.

##### **4.1.1.2. *Chlorite***

Lubbers et al. (1981, 1982, 1984a) also examined the toxicity of chlorite in normal healthy adults in studies that were run concurrently with the chlorine dioxide studies. In the single exposure study (Lubbers et al., 1981, 1982), 10 male adults consumed two 500 mL (separated by 4 hours) solutions containing 2.4 mg/L chlorite (0.034 mg/kg assuming a reference body weight of 70 kg). In a 12-week study (Lubbers et al., 1984a), groups of 10 men drank 500 mL solutions of 0 or 5 mg/L chlorite (0.04 mg/kg-day assuming a 70 kg body weight). No physiologically relevant alterations in general health (observations and physical examination), vital signs, hematologic (including erythrocyte and total and differential leukocyte counts, hemoglobin, hematocrit, and methemoglobin) or serum clinical chemistry (including glucose, electrolytes, calcium, urea nitrogen, enzyme levels, and cholesterol) parameters, or serum T3 or T4 levels were found in either study.

In a companion study, three healthy glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient male subjects were given deionized water containing 5 mg/L chlorite (0.04 mg/kg-day assuming a reference body weight of 70 kg) for 12 weeks (Lubbers et al., 1984b). Compared with the

control group in Lubbers et al. (1984a), the chlorite exposure did not alter general health, vital signs, hematologic parameters (including erythrocyte and total and differential leukocyte counts, hemoglobin, hematocrit, and methemoglobin) or serum clinical chemistry (including glucose, electrolytes, calcium, urea nitrogen, enzyme levels, and cholesterol) parameters.

#### **4.1.1.3. Chlorine Dioxide–Disinfected Water**

Michael et al. (1981), Tuthill et al. (1982), and Kanitz et al. (1996) have examined communities with chlorine dioxide disinfected water. The focus of the Tuthill et al. (1982) and Kanitz et al. (1996) studies was developmental toxicity. Michael et al. (1981) measured hematologic (erythrocyte, leukocyte, and reticulocyte counts, hemoglobin and methemoglobin levels, hematocrit, mean corpuscular volume, and osmotic fragility) and serum chemistry (blood urea nitrogen and total bilirubin levels) parameters in 198 individuals 1 week before the community initiated the chlorine dioxide water treatment program and 10 weeks after initiation. Blood samples were collected at the same times from a control group of 118 individuals not exposed to chlorine dioxide–treated drinking water. The water treatment facility operated only 8 hours/day; water was drawn from storage tanks for the rest of the day. Chlorine dioxide rapidly disappeared from the stored water (within 2–4 hours), and chlorite levels concomitantly increased. Weekly average concentrations (presumably measured during plant operation hours) of chlorine dioxide ranged from 0.25 to 1.11 ppm, and chlorite concentrations ranged from 3.19 to 6.96 ppm (daily mean chlorite concentration was 5.21 ppm). Using measured water consumption rates (1.98 L/day), the study authors estimated that daily chlorite intakes ranged from 0 to 39.4 mg/day (0–0.56 mg/kg-day assuming a 70 kg reference body weight); the mean intake was 10.3 mg/day (0.15 mg/kg-day). The difference between pre- and posttreatment blood urea nitrogen levels was lower in the community with chlorine dioxide–disinfected water than in the control community. However, the study authors noted that this difference was probably because mild dehydration had occurred in the control community, the postinitiation sample was taken during extremely hot weather, and more individuals in the control group had active, outdoor jobs. No other hematologic or serum chemistry alterations were found.

Tuthill et al. (1982) retrospectively compared infant morbidity and mortality data for a community that had utilized “high” levels of chlorine dioxide as a drinking water disinfectant in the 1940s with data of a neighboring community using conventional drinking water chlorination practices. The authors reported average monthly levels of 0.32 ppm of sodium chlorite added post-treatment, but they did not report chlorine dioxide levels in the treated water. Exposure to chlorine dioxide–treated water did not adversely affect fetal, neonatal, postneonatal, or infant mortality, nor did it affect birthweight, sex ratio, or birth condition. Incidence of newborns judged premature by physician assessment was significantly higher in the community with chlorine dioxide–treated water. In reviewing this study, EPA (1994d) concluded there was no increase in the proportion of premature infants when the age of the mother was controlled and that there was a greater postnatal weight loss in infants from the exposed community.

Kanitz et al. (1996) followed 548 births at Galliera Hospital, Genoa, and 128 births at Chiavari Hospital, Chiavari, Italy, during 1988–1989. Data on infant birthweight, body length, cranial circumference, and neonatal jaundice and on maternal age, smoking, alcohol

consumption, education, and preterm delivery were collected from hospital records. Women in Genoa were exposed to filtered water disinfected with chlorine dioxide, sodium hypochlorite, or both; trihalomethane levels varied from 8 to 16 ppb in sodium hypochlorite-treated water and 1 to 3 ppb in chlorine dioxide-disinfected water. Levels of chlorine dioxide in the water immediately after treatment were less than 0.3 mg/L, while chlorine residue was less than 0.4 mg/L. Women residing in Chiavari used water pumped from wells, without any disinfection treatment, and served as the comparison group (controls). Odds ratios were determined for the somatic parameters by comparison of groups exposed to chlorine dioxide, sodium hypochlorite, or both with controls and adjusted for maternal education level, income, age, and smoking and for sex of the child. Neonatal jaundice occurred more frequently (odds ratio [OR] = 1.7; 95% confidence interval [CI] = 1.1–3.1) in infants whose mothers resided in the area where surface water was disinfected with chlorine dioxide, when compared with infants with mothers using nondisinfected well water. Infants born to mothers residing in areas where surface water was disinfected had smaller cranial circumference (# 35 cm) (OR = 2.2, 95% CI = 1.4–3.9 for chlorine dioxide; OR = 3.5, 95% CI = 2.1–8.5 for sodium hypochlorite vs. untreated well water; OR = 2.4, 95% CI = 1.6–5.3 for both vs. untreated well water). In addition, these infants had a smaller body length (# 49.5 cm) (OR = 2.0, 95% CI = 1.2–3.3 for chlorine dioxide vs. untreated well water; OR = 2.3, 95% CI = 1.3–4.2 for sodium hypochlorite vs. untreated well water). Risks for low-birthweight infants (# 2,500 g) were reported to be increased in mothers residing in areas using water disinfected with chlorite and chlorine dioxide, but these associations were not statistically significant. For preterm delivery (# 37 weeks), small but not statistically significant increased risks were found among mothers residing in the area using chlorine dioxide. The study authors concluded that infants of women who consumed drinking water treated with chlorine compounds during pregnancy were at higher risk for neonatal jaundice, cranial circumference # 35 cm, and body length # 49.5 cm.

Interpretability of the results of Kanitz et al. (1996) is limited by lack of consideration of exposure and potential confounding variables such as quantity of water consumed during pregnancy, lack of quantitative exposure information, exposure to other chemicals in the water, and nutritional and smoking habits and age distribution of the women. In addition, baseline values for the infant sex ratio and percentage of low-weight births for the comparison group deviate from values presented by the World Health Organization for Italy. For example, the sex ratio (male/female live births \* 100) used in the study for the comparison group was 86, but most recent data (for 1996, as cited in WHO, 2000) for Italy indicate a sex ratio value of 113. Although the percentage of low-weight births in the control group for the Kanitz et al. (1996) study was 0.8%, the percentage of low-weight births (< 2,500 g) in Italy for 1994 is 6%. The quality of the untreated well water is not known (i.e., whether it contained any chemical or biological contaminants). The atypical baseline data raise concerns about the control population selected for this study and render any comparison to them by the exposed group difficult to interpret, thereby precluding the ability to draw conclusions (Selevan, 1997).

## 4.1.2. Inhalation Exposure

### 4.1.2.1. Chlorine Dioxide

Several case reports of accidental inhalation exposure to chlorine dioxide have been reported in the literature. Elkins (1959) described the case of a bleach tank worker who died after being exposed to 19 ppm chlorine dioxide ( $52 \text{ mg/m}^3$ ) for an unspecified amount of time; another worker exposed at the same time survived. Elkins also stated that 5 ppm ( $14 \text{ mg/m}^3$ ) was definitely irritating to humans. In a case reported by Exner-Freisfeld et al. (1986), a woman experienced coughing, pharyngeal irritation, and headache after inhaling an unknown amount of chlorine dioxide inadvertently generated while bleaching flowers. Seven hours after exposure, the woman was hospitalized with cough, dyspnea, tachypnea, tachycardia, rales on auscultation, and marked leukocytosis; a decrease in lung function (reduced vital capacity and 1-second forced expiratory volume) was also reported. Most of these symptoms were alleviated with corticosteroid treatment.

Meggs et al. (1996) examined 13 individuals (1 man and 12 women) 5 years after they were occupationally exposed to chlorine dioxide from a leak in a water purification system pipe. The long-term effects of the accident included development of sensitivity to respiratory irritants (13 subjects), disability with loss of employment (11 subjects), and chronic fatigue (11 subjects). Nasal abnormalities (including injection, telangiectasia, paleness, cobblestoning, edema, and thick mucus) were found in all 13 individuals. Nasal biopsies taken from the subjects revealed chronic inflammation with lymphocytes and plasma cells present within the lamina propria in 11 of the 13 subjects; the inflammation was graded as mild in 2 subjects, moderate in 8 subjects, and severe in 1 subject. Nasal biopsies from three control subjects showed chronic inflammation in one subject. The average inflammation grading was statistically higher in the subjects compared with the controls. The number of nerve fibers in the biopsies was higher in the subjects (rare fibers in three subjects, moderate fibers in two subjects, and many fibers in three subjects) than controls, but the difference was not statistically significant.

Gloemme and Lundgren (1957), Ferris et al. (1967), and Kennedy et al. (1991) examined workers occasionally exposed to high concentrations of chlorine dioxide that resulted from equipment failure. Concurrent exposure to chlorine gas and, in some cases, sulfur dioxide confounds interpretation of the results of these studies. Gloemme and Lundgren (1957) examined the respiratory health of 12 workers employed at a sulfite-cellulose production facility. Under normal working conditions, the atmospheric chlorine content was less than 0.1 ppm (chlorine dioxide levels were not measured); however, occasional equipment leakages would result in high levels of chlorine dioxide, chlorine, and/or sulfur dioxide. The workers reported respiratory discomfort (breathlessness, wheezing, irritant cough) and ocular discomfort (conjunctivitis and “halo phenomena”) connected with these leakage exposures. A slight, nonspecific chronic bronchitis was diagnosed in 7 of the 12 men. An earlier-observed bronchitis disappeared in one case, suggesting to the study authors that improved working conditions might entail reversal of this disorder.

In the Ferris et al. (1967) study, no significant alterations in pulmonary function (forced vital capacity, maximum expiratory flow, forced expiratory flow, and forced expiratory volume) were observed in 147 men employed (length of employment not reported) at a pulp mill, compared with 124 men employed at a paper mill. The pulp mill workers were exposed to sulfur dioxide or chlorine dioxide and chlorine; the chlorine dioxide concentrations ranged from trace amounts to 2 ppm (average concentrations ranged from trace amounts to 0.25 ppm), and chlorine concentrations ranged from trace amounts to 64 ppm (average concentrations ranged from trace amounts to 7.4 ppm). When the pulp mill workers were divided into workers exposed to sulfur dioxide and those exposed to chlorine or chlorine dioxide, significantly higher incidences of shortness of breath and excess phlegm were found in the chlorine/chlorine dioxide workers.

In the Kennedy et al. (1991) study of 321 pulp mill workers exposed to chlorine and chlorine dioxide, significant increases in the incidence of wheezing, wheezing accompanied by breathlessness, and work-related wheezing were observed, compared with 237 workers at a rail maintenance yard. Personal time-weighted average (TWA) exposure concentration for chlorine at the pulp mill ranged from 5 to 14 ppm, whereas TWA for chlorine dioxide was below 0.1 ppm. However, 60% of the pulp mill workers reported one or more chlorine or chlorine dioxide “gassing” incidents. No significant differences in tests of pulmonary function were observed between the two groups. The pulp mill workers were divided into two groups based on self-reported accidental exposures to high levels of chlorine/chlorine dioxide gas (“gassing”). In the workers reporting one or more incidents of gassing, the prevalence of wheezing and missed work because of chest illness was higher than in the pulp mill workers not reporting gassing incidents. Additionally, the incidence of airflow obstruction (as measured by a decrease in midmaximal flow rate and the ratio of 1-second forced expiratory volume to forced vital capacity) was higher in nonsmokers and former smokers reporting gassing incidents compared with smokers also reporting gassing incidents.

#### **4.1.2.2. *Chlorite***

No human inhalation exposure data for chlorite were located.

### **4.2. PRECHRONIC AND CHRONIC STUDIES AND CANCER BIOASSAYS IN ANIMALS—ORAL AND INHALATION**

#### **4.2.1. Oral Exposure**

##### **4.2.1.1. *Chlorine Dioxide***

Although the subchronic/chronic toxicity of chlorine dioxide has been investigated in a number of studies, only Daniel et al. (1990) and Haag (1949) examined a wide range of endpoints. The other studies (Bercz et al., 1982; Abdel-Rahman et al., 1984b; Couri and Abdel-Rahman, 1980; Moore and Calabrese, 1982) focused on the hematologic system. To date, no studies have examined the carcinogenic potential of chlorine dioxide.

Daniel et al. (1990) exposed groups of 10 male and 10 female Sprague-Dawley rats to chlorine dioxide in drinking water for 90 days at concentrations of 0, 25, 50, 100, or 200 mg/L. These concentrations correspond to administered doses of 0, 2, 4, 6, or 12 mg/kg-day chlorine dioxide for males and 0, 2, 5, 8, or 15 mg/kg-day chlorine dioxide for females (calculated by the study authors using water consumption and body weight data). No exposure-related deaths were reported. Exposure to 200 mg/L resulted in significant reductions in terminal body weights and body weight gain (26%–29% lower than controls). Significant reductions in water consumption were observed in the males exposed to \$ 50 mg/L and in females exposed to \$ 25 mg/L; decreases in food consumption were also observed in the 200 mg/L males. Absolute liver weights were decreased in males at \$ 50 mg/L, and absolute spleen weights were decreased in females at \$ 25 mg/L. No consistent alterations in hematologic parameters (erythrocyte and total and differential leukocyte counts, hemoglobin levels, hematocrit, and mean corpuscular volume measured) were observed. Serum lactate dehydrogenase and aspartate aminotransferase levels were decreased and serum creatinine levels were increased in the males exposed to 100 or 200 mg/L; no other alterations in serum chemistry parameters were consistently found. A significant increase in incidence of nasal lesions (goblet cell hyperplasia and inflammation of nasal turbinates) was found in males exposed to \$ 25 mg/L and in females at \$100 mg/L. The study authors postulated that these lesions were likely caused by inhalation of chlorine dioxide vapors at the drinking water sipper tube or from off-gassing of the vapors after drinking rather than ingestion of the drinking water. Thus, 25 mg/L (2 mg/kg-day) can be described as a lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL), but the toxicological significance of the nasal lesions is not known. Respiratory tract pathologies have not been reported in other oral studies and the effect may possibly be an artifact of treatment.

In a chronic toxicity study by Haag (1949), groups of seven male and seven female rats were exposed to 0, 0.5, 1, 5, 10, or 100 mg/L chlorine dioxide in drinking water (0.07, 0.13, 0.7, 1.3, or 13 mg/kg-day as calculated by U.S. EPA, 1994d) for 2 years. Survival in the 100 mg/L group was significantly decreased. No chlorine dioxide-related alterations were observed in the histopathologic examination of representative animals (2–6/sex) from each group. Thus, a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 10 mg/L (1.3 mg/kg-day) and a frank effect level (FEL) (based on decreased survival) of 100 mg/L (13 mg/kg-day) can be identified from this study.

The Bercz et al. (1982) study used a rising-dose design in which each animal served as its own control. Five male and seven female adult African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*) were exposed to 0, 30, 100, and 200 mg/L chlorine dioxide for 4–6 weeks. The study authors estimated chlorine dioxide administered doses to be 3.5 and 9.5 mg/kg-day in the 30 and 100 mg/L groups, respectively. Exposure to 200 mg/L resulted in erythema and ulceration of the oral mucosa, mucous nasal discharge, and avoidance of drinking water; exposure to 200 mg/L was terminated after 1 week because some of the animals showed signs of dehydration. No significant alterations in hematologic clinical chemistry (erythrocyte, total and differential leukocyte, and reticulocyte counts, hemoglobin levels, hematocrit, osmotic fragility, and methemoglobin levels) or serum clinical chemistry (creatinine, blood urea nitrogen [BUN], alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, and alanine and aspartate aminotransferase) parameters or body weight gain were observed. Serum T4 levels were significantly decreased in

the 100 mg/L chlorine dioxide-exposed monkeys after 6 weeks of exposure. Thus, this study identifies a NOAEL of 30 mg/L (3.5 mg/kg-day) and a LOAEL of 100 mg/L (9.5 mg/kg-day) for alterations in thyroid hormone levels in monkeys exposed to chlorine dioxide in the drinking water for 4–6 weeks.

Abdel-Rahman et al. (1984b) exposed groups of four male Sprague-Dawley rats to 0, 1, 10, 100, or 1,000 mg/L chlorine dioxide in the drinking water 20 hours/day for 11 months (doses of 0.10, 1, 10, and 100 mg/kg-day are estimated using a reference body weight of 0.523 kg and reference water intake of 0.062 L/day and adjusting for intermittent exposure). Significant reductions in body weight gain were observed in the 1,000 mg/L group at 2, 5, 7, 10, and 11 months and in all groups during months 10 and 11. A number of statistically significant hematologic alterations were observed; however, the magnitude of the alterations does not appear to be dose related. Osmotic fragility was decreased in the 100 and 1,000 mg/L groups after 2, 4, 7, or 9 months of exposure and in the 10 mg/L group only after 9 months of exposure. Erythrocyte counts were decreased in the 1 and 1,000 mg/L groups after 9 months of exposure, but not after 7 months. Reduced hematocrit and hemoglobin levels were observed in all groups at 9 months; hematocrit levels were significantly increased the 100 and 1,000 mg/L groups at 7 months. Mean corpuscular hemoglobin concentrations were increased in the 100 and 1,000 mg/L groups after 9 months. Blood glutathione levels were significantly reduced in the 1, 10, and 1,000 mg/L groups at 2 months; the 1 and 10 mg/L groups after 4 months; the 1 mg/L group after 7 months; and the 100 mg/L group after 9 months. DNA synthesis (assessed using <sup>3</sup>H-thymidine incorporation) was significantly reduced in the kidneys of rats exposed to 100 mg/L, decreased in the testes of rats in the 10 and 100 mg/L groups, and increased in the intestinal mucosa of rats exposed to 10 or 100 mg/L chlorine dioxide; thymidine incorporation was not significantly altered in the liver. The lack of a consistent relationship between dose and hematologic alterations and the small number of animals (four males/group) confound interpretation of the study.

Couri and Abdel-Rahman (1980) found significant increases in blood glutathione reductase levels in Sprague-Dawley rats (four males/group) exposed to 10, 100, or 1,000 mg/L chlorine dioxide in drinking water 20 hours/day, 7 days/week for up to 1 year (0, 0.1, 1, 10, or 100 mg/kg-day using reference body weights and drinking water intakes of 0.523 kg and 0.062 L/day, respectively, and adjusting for intermittent exposure). After 12 months of exposure, the erythrocyte glutathione reductase levels in rats exposed to 1, 10, 100, or 1,000 mg/L were similar to those of controls, but the levels of erythrocyte glutathione peroxidase were significantly increased at 100 and 1,000 mg/L. Erythrocyte glutathione concentrations were significantly decreased at 1, 10, and 100 mg/L after 6 months and at 1,000 mg/L after 12 months of exposure. Erythrocyte catalase levels were increased in the 1,000 mg/L group after 6 and 12 months of exposure and decreased in the 1 and 10 mg/L groups after 6 months of exposure.

In similarly exposed Swiss Webster mice (six males/group) (estimated doses of 0.18, 1.8, 18, and 180 mg/kg-day [as calculated by U.S. EPA, 1994d] for 1, 10, 100, and 1,000 mg/L chlorine dioxide, respectively, drinking water concentrations), glutathione peroxidase levels were decreased at 100 mg/L and increased at 1,000 mg/L after 12 months of exposure, and glutathione levels were decreased at 10 and 100 mg/L after 12 months (Couri and Abdel-Rahman, 1980).

Catalase levels were increased in the 10, 100, and 1,000 mg/L groups after 12 months of exposure. As with the Abdel-Rahman et al. (1984b) study, the inconsistent relationship between the dose and the magnitude of the alterations in the glutathione-dependent system makes interpretation of the results of this study difficult; additionally, it is not clear if these effects are biologically significant, precluding determination of a NOAEL and LOAEL for these studies.

Moore and Calabrese (1982) exposed groups of 10 A/J or C57L/J mice (sex not specified) to 0 or 100 ppm chlorine dioxide in drinking water for 30 days (0 or 19 mg/kg-day using a reference body weight of 0.0316 kg and water intake of 0.0078 L/day). No significant alterations in hematologic parameters (complete blood count, reticulocyte count, glucose-6-phosphate activity, and osmotic fragility) were observed in either mouse strain.

#### **4.2.1.2. *Chlorite***

The database for chlorite subchronic/chronic systemic toxicity consists of the Harrington et al. (1995a) subchronic study, the Haag (1949) chronic study, and the Bercz et al. (1982), Abdel-Rahman et al. (1984b), Couri and Abdel-Rahman (1980), and Moore and Calabrese (1982) studies, which examined a limited number of endpoints. Kurokawa et al. (1986) is the only study that examined the carcinogenic potential of ingested chlorite.

Harrington et al. (1995a) administered doses of 0, 10, 25, or 80 mg/kg-day sodium chlorite (equivalent to 0, 7.4, 19, or 60 mg chlorite/kg-day, respectively) via gavage to Cr:CD (SD) BR rats (15/sex/group) for 13 weeks. In the 60 mg/kg-day group, four animals died during treatment and both sexes exhibited salivation, significantly decreased erythrocyte counts, and decreased total serum protein levels. The males receiving 60 mg/kg-day exhibited significantly decreased hematocrit and hemoglobin levels and increased methemoglobin and neutrophil levels, whereas in the females, methemoglobin levels were significantly decreased. Possible reasons for the decrease in methemoglobin in females, which is unexpected considering the known oxidative effects of sodium chlorite, were not discussed by the study authors. The following observations were also noted in the 60 mg/kg-day group: morphological changes in erythrocytes in some animals of both sexes, significant increases in relative adrenal and spleen weights in the males, increases in absolute and relative spleen and adrenal weight in females, and increases in relative liver and kidney weights in the females. Body weight and food consumption were not affected by treatment. Histopathologic alterations in the 60 mg/kg-day group included squamous epithelial hyperplasia, hyperkeratosis, ulceration, chronic inflammation, and edema in the stomachs of seven males and eight females. At 19 mg/kg-day, the following alterations were reported: occasional salivation in two males, hematologic alterations in males (increased methemoglobin levels and neutrophil count, decreased lymphocyte count), increases in absolute and relative spleen and adrenal weights in females, and histologic alterations in the stomach of two males, similar to those seen in the high-dose group. The increase in absolute splenic weight was attributed to morphological alterations in erythrocytes, but no explanation was provided for alterations in absolute adrenal weight. The NOAEL in this study is determined to be 7.4 mg/kg-day, and the LOAEL is 19 mg/kg-day for stomach lesions and increases in spleen and adrenal weights in rats subchronically treated with sodium chlorite.

In a chronic study by Haag (1949), groups of rats (seven/sex/group) were exposed to 0, 1, 2, 4, 8, 100, or 1,000 mg/L chlorite in the drinking water (0, 0.09, 0.18, 0.35, 0.7, 9.3, or 81 mg/kg-day, as calculated by U.S. EPA, 1994d) for 2 years. Animals exposed to chlorite concentrations of 100 or 1,000 mg/L exhibited treatment-related renal pathology, characterized by distention of the glomerular capsule and appearance of a pale pinkish staining material in the renal tubules. These effects were also observed in a group of animals administered sodium chloride at a concentration equimolar to 1,000 mg sodium chlorite/L. The study author concluded that the renal pathology was a nonspecific salt effect, but this observation does not alter the observation that concentrations of 100 mg/L or higher led to adverse effects. Based on renal effects, this study identifies a NOAEL of 8 mg/L (0.7 mg/kg-day) and a LOAEL of 100 mg/L (9.3 mg/kg-day). The study was limited because an insufficient number of animals were tested per group, pathology was conducted on a small number of animals, and it did not provide adequate evaluations of more sensitive parameters, which would have been more useful in the overall assessment of chronic toxicity.

Two similarly designed studies, by Abdel-Rahman et al. (1984b) and Couri and Abdel-Rahman (1980), tested the hematotoxicity of chlorite in rats. Groups of four male Sprague-Dawley rats were exposed to 0, 10, or 100 mg/L chlorite in drinking water 20 hours/day, 7 days/week for up to 1 year (0, 1, or 10 mg/kg-day using a reference body weight of 0.523 kg and water intake rate of 0.062 L/day) and adjusting for intermittent exposure. At all measuring periods (after 2, 5, 7, 10, and 11 months of exposure), there were significant decreases in body weight gain in the 100 mg/L group; body weight gain also was decreased in the 10 mg/L group at 10 and 11 months. The study authors do not note whether water consumption was affected. No consistent alterations in erythrocyte count, hematocrit, or hemoglobin levels were observed. Mean corpuscular hemoglobin concentration was increased at both exposure levels after 7 months of exposure, but not after 9 months. Osmotic fragility was significantly decreased at 10 and 100 mg/L after 7 and 9 months of exposure. DNA synthesis (as measured by <sup>3</sup>H-thymidine incorporation) was decreased in the liver and testes at 10 and 100 mg/L, decreased in the intestinal mucosa at 100 mg/L, and increased in the intestinal mucosa at 10 mg/L. Blood glutathione reductase activity was significantly increased at 10 and 100 mg/L after 6 months of exposure and decreased at 10 mg/L after 12 months. Blood glutathione peroxidase was not altered after 6 months of exposure, but after 12 months it was decreased in both groups. Significant decreases in blood glutathione levels were observed in both groups. Blood catalase activity was decreased after 6 months of exposure in the 10 and 100 mg/L groups and increased in the 10 mg/L groups after 12 months. The lack of a consistent dose-effect relationship, small numbers of animals, and small magnitude of effects complicate interpretation of the results.

Moore and Calabrese (1982) also examined the hematotoxicity of chlorite. In this study, groups of 11–23 A/J or C57L/J mice (sex not specified) were exposed to 0, 1, 10, or 100 ppm sodium chlorite (0, 0.75, 7.5, or 75 ppm chlorite) in drinking water for 30 days. Significant increases in mean corpuscular volume, osmotic fragility, and glucose-6-phosphate activity were observed in both strains of mice exposed to 100 ppm; no other alterations in hematologic parameters were observed. This study identifies a NOAEL of 10 ppm sodium chlorite (1.9 mg/kg-day chlorite using a reference body weight of 0.0316 kg and water intake of 0.0078 L/day)

and a LOAEL of 100 ppm sodium chlorite (19 mg/kg-day) for hematologic effects in mice exposed to chlorite in drinking water for 30 days.

Using a rising-dose study protocol, Bercz et al. (1982) examined the effects of subchronic exposure to sodium chlorite in drinking water on hematologic and serum clinical chemistry parameters. Five male and seven female adult African green monkeys (*C. aethiops*) were exposed to 0, 25, 50, 100, 200, or 400 mg/L chlorite in drinking water for 4–6 weeks; the study authors estimated the dose for the 400 mg/L group to be 58.4 mg/kg-day. Each animal served as its own control. A number of statistically significant, dose-related alterations in hematologic and serum clinical chemistry parameters were observed. These included decreases in erythrocyte levels and cell indices, increases in aspartate aminotransferase (increases were subclinical), slight decreases in hemoglobin levels, and slight increases in reticulocyte count and methemoglobin levels. The data were not presented in a manner that would allow identification of threshold doses for the hematologic alterations. Other hematologic and clinical chemistry parameters and body weight were not affected. Serum T4 levels were significantly reduced in the 400 mg/L group.

To assess the renal toxicity of sodium chlorite, Moore and Calabrese (1982) exposed groups of 55–60 male C57L/J mice to 0, 4, 20, or 100 ppm sodium chlorite (0, 3, 15, or 75 ppm chlorite) in the drinking water for 30, 90, or 190 days. No significant alterations in body weight gain, absolute or relative kidney weights, water consumption, or kidney histology were observed.

In an oral carcinogenicity study conducted by Kurokawa et al. (1986) (mouse data were also presented in Yokose et al., 1987), groups of male and female F344 rats and B6C3F1 mice (50/sex/species/group) were exposed to sodium chlorite in the drinking water for 85 or 80 weeks (with a 5-week recovery period) (Yokose et al., 1987). The sodium chlorite concentrations were 0, 300, or 600 ppm for rats and 0, 250, or 500 ppm for mice. Using water consumption and body weight data, the study authors estimated the doses to be 18 and 32 mg/kg-day in male rats and 28 and 41 mg/kg-day in female rats. All groups of rats were infected with the Sendai virus. No adverse effect on survival was observed in the rats. A slight dose-related decrease in body weight gain was observed (body weight gain in the high-dose group was within 10% of controls). No chlorite-related increases in tumor incidence were observed in the rats.

For mice, daily doses of 0, 48, and 95 mg sodium chlorite/kg-day (0, 36, and 71 mg chlorite/kg-day) were calculated by EPA (1994d). In the mice, there were no significant chlorite-related alterations in survival or body weight gain; increased mortality was observed in the male control group, which was attributed to severe fighting. Significant increases in liver and lung tumors were observed in the male mice. Incidence of hyperplastic nodules in the liver was significantly increased in the low- and high-dose groups relative to controls (3/35 [reported as 6/35 in Yokose et al., 1987], 14/47, 11/43, in the control, low-, and high-dose groups, respectively) and combined incidence of liver hyperplastic nodules and hepatocellular carcinoma was increased in the low-dose group (7/35, 22/47, and 17/43, respectively). Incidence of lung adenoma (0/35, 2/47, and 5/43, respectively) and combined incidence for lung adenoma and adenocarcinoma (0/35, 3/47, and 7/43, respectively) were significantly increased in the high-dose group compared with controls. The study authors noted that incidences of liver hyperplastic

nodules and lung adenomas in the treated animals were within the range of historical controls in their laboratory and in the National Toxicology Program laboratories. The high mortality in the control males because of fighting may have contributed to the low tumor incidence in the concurrent control group, making statistical comparisons between concurrent controls and treated animals difficult to interpret. In the female mice, the only significant alteration in tumor incidence was a significantly lower incidence of malignant lymphoma/leukemia in the high-dose group (7/47, 5/50, 1/50, respectively). This study is considered inadequate for assessing carcinogenicity because of the relatively short exposure duration (80 weeks) and the high incidence of early mortality in the concurrent control males from excessive fighting.

#### **4.2.2. Inhalation Exposure**

##### **4.2.2.1. Chlorine Dioxide**

Paulet and Desbrousses (1970) conducted four studies to investigate toxicity of inhaled chlorine dioxide in rats and rabbits (strains not specified): (1) 5 male and 5 female rats were exposed to 10 ppm chlorine dioxide ( $28 \text{ mg/m}^3$ ) 2 hours/day for 30 days; (2) 10 male rats, 10 female rats, and 4 rabbits were exposed to 5 ppm chlorine dioxide ( $14 \text{ mg/m}^3$ ) 2 hours/day for 30 days; (3) 10 male and 10 female rats were exposed to 2.5 ppm chlorine dioxide ( $6.9 \text{ mg/m}^3$ ) 7 hours/day for 30 days; and (4) 8 rabbits were exposed to 2.5 ppm chlorine dioxide ( $6.9 \text{ mg/m}^3$ ) 4 hours/day for 45 days. The weekly exposure frequency was not reported—presumably it was 5 days/week. Control groups with equal numbers of animals were used for each study. The following adverse effects were observed at 10 ppm: nasal discharge and red eyes, localized bronchopneumonia with desquamation of the alveolar epithelium, and significantly increased blood erythrocyte and leukocyte levels. Similar, but less severe, respiratory tract effects were observed at 5 ppm; there were no alterations in erythrocyte or leukocyte levels at this concentration. Lymphocytic infiltration of the alveolar spaces, alveolar vascular congestion, hemorrhagic alveoli, epithelial erosions, and inflammatory infiltrations of the bronchi were observed in the rats exposed to 2.5 ppm. The study authors noted that body weight gain was “slightly slowed” (data not presented) and the erythrocyte and leukocyte levels were 85% and 116% of controls, respectively (statistical analysis not reported), in the rats exposed to 2.5 ppm. In rabbits exposed to 2.5 ppm chlorine dioxide, hemorrhagic alveoli and congested capillaries were observed in the lungs. Body weight gain was not adversely affected, and erythrocyte and leukocyte levels were 80% and 116% of controls (statistical analysis not reported; the study authors state that the cell counts “changed very little”). Another group of rats and rabbits were sacrificed 15 days after termination of the 2.5 ppm exposure regimens. Recovery from the pulmonary lesions was evident in these animals. The liver was not adversely affected in the rats or rabbits following exposure to 2.5, 5, or 10 ppm chlorine dioxide. This study identifies a LOAEL of 2.5 ppm ( $6.9 \text{ mg/m}^3$ ) for thoracic effects (alveolar congestion and hemorrhage and bronchial inflammation) in rats (7 hours/day for 30 days) and pulmonary effects (alveolar hemorrhage and capillary congestion) in rabbits (4 hours/day for 45 days).

In a follow-up study by Paulet and Desbrousses (1972), groups of eight Wistar rats (sex not reported) were exposed to 1 ppm chlorine dioxide ( $2.8 \text{ mg/m}^3$ ) 5 hours/day, 5 days/week for 2 months. The study authors noted that weight gain and erythrocyte and leukocyte levels were

not affected, but they did not present concurrent control data. Vascular congestion and peribronchiolar edema were observed in the lungs of chlorine dioxide-exposed rats; no alterations in the epithelium or parenchyma were observed. This subchronic study identifies a LOAEL of 1 ppm (2.8 mg/m<sup>3</sup>) for respiratory effects in rats.

In a second series of studies conducted by Paulet and Desbrousses (1974), groups of 10–15 rats (sex and strain not reported) were exposed to 5, 10, or 15 ppm chlorine dioxide (14, 28, or 41 mg/m<sup>3</sup>) for 15-minute periods two or four times/day for 1 month. Control groups were similarly exposed to room air. At 15 ppm, 1/10 and 1/15 rats exposed two or four times/day, respectively, died; body weight loss was observed in both groups. Histologic alterations observed at this exposure level included nasal and ocular inflammation and discharge, bronchitis, and catarrhous lesions of the alveoli with peribronchiolar infiltrations (more pronounced in the four times/day group). The alveolar lesions were reversible; 15 days after exposure termination, the lung histology was similar to that of controls. No histologic alterations were observed in the liver. At 10 ppm, alveolar irritation and decreases in body weight gain were observed. No adverse effects on clinical signs, body weight gain, or histopathology of the lungs were observed at 5 ppm. Exposure to chlorine dioxide did not adversely affect hematologic parameters. This study identifies a NOAEL of 5 ppm (14 mg/m<sup>3</sup>) and LOAEL of 10 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) for lung damage following intermittent exposure for 15-minute periods, two or four times/day for 4 weeks.

Dalhamn (1957) conducted a series of inhalation studies to assess toxicity of chlorine dioxide in the rat (sex and strain not reported). In the first study, a group of three rats was exposed once a week for 3 minutes to decreasing concentrations of chlorine dioxide (3,400 ppm [9,500 mg/m<sup>3</sup>] in week 1, 1,100 ppm [3,000 mg/m<sup>3</sup>] in week 2, and 800 ppm [2,200 mg/m<sup>3</sup>] in week 3); a second group of three rats served as controls. Respiratory distress and decreased body weight were observed in the chlorine dioxide-exposed rats. Bronchopneumonia and hyperemia of the renal corticomedullary junction were observed in two of three rats; the renal hyperemia was also observed in the control group (2/3). In the second study, exposure to 260 ppm (720 mg/m<sup>3</sup>) chlorine dioxide for 2 hours resulted in ocular discharge, epistaxis, death (1/4 rats), pulmonary edema, and circulatory engorgement. In the third study, groups of five rats were exposed to 0 or approximately 10 ppm chlorine dioxide (28 mg/m<sup>3</sup>) 4 hours/day for 9 days in a 13-day period. Death (3/5 rats), rhinorrhea, “embarrassed respiration,” and weight loss were observed in the chlorine dioxide-exposed rats. Respiratory infection with acute renal and hepatic congestion also were observed. The fourth study involved exposure of groups of five rats to 0 or approximately 0.1 ppm chlorine dioxide (0.28 mg/m<sup>3</sup>) 5 hours/day for 10 weeks (frequency of exposure not reported). No effects on body weight gain were observed and no histologic alterations were observed in the lungs, kidneys, or liver. The Dalhamn studies identified a NOAEL of 0.1 ppm (0.28 mg/m<sup>3</sup>) in rats exposed 5 hours/day for 10 weeks and a LOAEL of 10 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) for respiratory tract irritation in rats exposed 4 hours/day for approximately 2 weeks.

#### **4.2.2.2. Chlorite**

No animal inhalation or intratracheal installation data were located for chlorite.

### **4.3. REPRODUCTIVE/DEVELOPMENTAL STUDIES—ORAL AND INHALATION**

#### **4.3.1. Chlorine Dioxide**

Carlton et al. (1991) administered daily gavage doses of 0, 2.5, 5, or 10 mg/kg chlorine dioxide in deionized water to groups of 12 male Long-Evans rats for 56 days prior to mating and throughout the 10-day mating period. Groups of 24 female rats received the same gavage doses for 14 days prior to mating, during the mating period, and throughout gestation and lactation. No significant alterations in mortality, clinical signs, fertility rates, sperm parameters, length of gestation, prenatal deaths, mean litter size, or mean pup weights were observed. A statistically significant delay in the day of eye opening was observed in pups from the 10 mg/kg-day group, but the study authors did not consider this effect to be biologically significant because it was not dose related (16.70, 15.59, 16.26, and 15.95 days in the 0, 2.5, 5, and 10 mg/kg-day groups, respectively). No significant alterations in reproductive tract organ weights were observed in the F1 male rats. In the F1 female rats, there were statistically significant decreases in absolute and relative vagina weights in the 10 mg/kg-day group, but no differences in terminal body weights or uterine and ovarian weights. No consistent chlorine dioxide-related alterations in T3 or T4 levels were measured in the F0 male and female rats and F1 male rats (hormone levels measured on postnatal days 17, 28, and 40). This study identifies a NOAEL of 10 mg/kg-day for reproductive effects in rats receiving gavage doses of chlorine dioxide.

In a developmental toxicity study by Suh et al. (1983), groups of six to eight female Sprague-Dawley rats were administered 0, 1, 10, or 100 mg/L chlorine dioxide in the drinking water (0, 0.1, 1, and 10 mg/kg-day using a reference body weight of 0.35 kg and water intake of 0.046 L/day) for 2.5 months prior to mating with unexposed males and during gestational days 0–20; the dams were killed on gestational day 20. A slight, nonsignificant decrease in maternal body weight gain was observed in the 10 and 100 mg/L groups. There was a statistically significant trend for decreasing number of implants per litter and number of live fetuses per dam. Total fetal weights and male fetal weights were significantly increased in the 100 mg/L group compared with controls; crown-rump length was not significantly affected. Incidences of skeletal anomalies did not significantly differ between groups. This study identifies a NOAEL of 10 mg/L (1 mg/kg-day) and LOAEL of 100 ppm (10 mg/kg-day) for developmental effects in the offspring of rats exposed to chlorine dioxide in the drinking water.

Toth et al. (1990) examined the neurodevelopmental toxicity of chlorine dioxide in the postnatally exposed Long-Evans hooded rats. Groups of four male and four female pups per litter received daily gavage doses of 0 or 14 mg/kg chlorine dioxide on postnatal days 1–20. The chlorine dioxide pups weighed significantly less than controls at ages 11, 21, and 35 days. No significant alterations in cerebellum or olfactory bulb weights were observed on postnatal days 11, 21, or 35. Forebrain weights were significantly lower in the chlorine dioxide-exposed pups on postnatal days 21 and 35. This reduction in forebrain weight was accompanied by reductions

in protein content on postnatal days 21 and 35 and reduced DNA content on postnatal day 35. The ratio of protein content to forebrain weight was decreased on postnatal days 11, 21, and 35; the protein content to cerebellum weight was increased on postnatal day 35. The ratio of DNA content to brain part weight was not significantly affected in the chlorine dioxide-exposed pups. No alterations in counts of branches of apical dendrites of cerebral cortical layer 5 pyramidal cells were observed, but dendritic spine counts in the Krieg's area 18 (a visual association region of the cortex) were significantly decreased. No gross lesions, loss of myelin, or changes in cells staining positive for Nissl substance in the forebrain, cerebellum, or brainstem were observed in the brains of chlorine dioxide-exposed pups. No significant alterations in T3 or T4 levels or free T4 index were observed on postnatal days 11, 21, and 35. This study identifies a LOAEL of 14 mg/kg-day for altered brain development (decreased forebrain weight and protein content) in postnatally exposed rats.

Mobley et al. (1990) exposed groups of 12 female Sprague-Dawley rats to 0 or 100 ppm chlorine dioxide in the drinking water (0 or 14 mg/kg-day using a reference body weight of 0.35 kg and water intake of 0.046 L/day) for 10 days prior to mating with unexposed males and during the gestation and lactation periods (until postconception days 35–42). No significant alterations in litter size were observed. At birth, the litter weight of the chlorine dioxide-exposed group was significantly lower than that of controls. Chlorine dioxide exposure significantly decreased exploratory activity on postconception days 36–39, but not on days 39–41. Although serum T3 and T4 levels were not significantly altered in the chlorine dioxide-exposed pups (assessed on postconception days 37 and 38), a significant decrease in T3 uptake was observed. Free T3 and T4 levels were lower in the chlorine dioxide group, but the difference was not statistically significant. On postconception day 42, there were no significant alterations in total T3 or T4, free T4, or T3 uptake. The day of eye opening was not significantly affected by chlorine dioxide exposure. Thus, 100 ppm (14 mg/kg-day) is a LOAEL for decreased litter weight and exploratory activity.

In a study conducted by Orme et al. (1985) designed to assess toxicity of chlorine dioxide on the thyroid, groups of female Sprague-Dawley rats were exposed to 0, 2, 20, or 100 mg/L in the drinking water (doses of 0, 1, 3, and 14 mg/kg-day were estimated by U.S. EPA, 1994d) for 2 weeks prior to mating and throughout gestation and lactation. In a companion study, groups of 5-day-old Sprague-Dawley pups (dams were not exposed) received gavage doses of 0 or 14 mg/kg-day chlorine dioxide on postnatal days 5–20. No significant alterations in pup weight were observed in the pups exposed in utero; the postnatally exposed pups weighed significantly less than controls on postnatal days 14–21. Age of eye opening was not affected by chlorine dioxide exposure. Locomotor activity was consistently decreased in the 100 mg/L group, but the decrease was not statistically significant. In the 14 mg/kg-day gavaged group, activity was significantly decreased on postnatal days 18–19; on days 15–17 and 20, activity levels were similar to controls. In the 100 mg/L group, there was a significant decrease in T3 and T4 levels; T4 levels were also significantly decreased in the 14 mg/kg-day group. In all groups, there was a significant correlation between T4 levels and locomotor activity. T4 levels were not significantly altered in the chlorine dioxide-exposed dams. This study identifies a NOAEL of 20 mg/L (3 mg/kg-day) and a LOAEL of 100 mg/L (14 mg/kg-day) for neurobehavioral effects (decreased

T3 and T4 levels and delayed development) in the offspring of rats exposed to chlorine dioxide in drinking water.

Taylor and Pfohl (1985) exposed groups of 13–16 female Sprague-Dawley rats to 0 or 100 ppm chlorine dioxide in drinking water (0 or 14 mg/kg-day calculated using a reference body weight of 0.35 kg and water intake of 0.046 L/day) for 14 days prior to breeding and throughout gestation and lactation. Groups of male pups from unexposed dams were administered 0 or 14 mg/kg chlorine dioxide via gavage from postnatal days 5 to 20. No significant alterations in maternal or pup body weights were observed in the group receiving 100 ppm in the drinking water. A significant decrease in whole brain weight, primarily because of a decrease in cerebellar weight, was observed in the 21-day-old offspring of dams receiving 100 ppm in the drinking water. A decrease in cerebellar total DNA content also was observed; the difference was caused by a decrease in total number of cells rather than in cell density. A nonsignificant decrease in locomotor activity (assessed at 10–20 days of age) was observed in the 100 ppm offspring. A significant decrease in exploratory behavior was observed in the 100 ppm offspring at 60 days of age. In the pups receiving gavage doses of chlorine dioxide, significant decreases in body weight, absolute and relative whole brain and forebrain weights, and forebrain DNA content and total cell number were observed in the 21-day-old pups; cerebellum and forebrain DNA content and total cell number were also significantly decreased in the 11-day-old pups. Significant decreases in home cage and wheel-running activity at ages 18–19 and 10 days, respectively, also were observed in the pups receiving gavage doses of chlorine dioxide. Thus, the LOAEL for neurobehavioral effects, decreased brain weight, and cell number in the offspring of rats exposed to chlorine dioxide in drinking water and in rats postnatally exposed to chlorine dioxide via gavage is 14 mg/kg-day.

#### **4.3.2. Chlorite**

The Chemical Manufacturers Association (CMA) conducted a two-generation study to examine reproductive, developmental neurotoxicity, and hematologic endpoints in rats exposed to sodium chlorite (CMA, 1996). Thirty male and 30 female Sprague-Dawley rats of the OFA(SD)IOPS-Caw strain (F0) generation received drinking water containing 35, 70, or 300 ppm sodium chlorite (concentrations of sodium chlorite in the drinking water were apparently adjusted to compensate for the 81.4% purity of the test material) for 10 weeks and were then paired (1M:1F) for mating. A similar group received purified water and served as controls. Males were exposed throughout mating and then were sacrificed. Exposure for the females continued through mating, pregnancy, and lactation until necropsy following weaning of their litters. Sodium chlorite concentrations were adjusted downward during lactation to offset increases in the volume of water consumed so that a constant intake (mg/kg-day) could be maintained. Twenty-five males and females from each of the first 25 litters to be weaned in a treatment group were chosen to produce the F1 generation. The F1 pups were continued on the same treatment regimen as their parents. At approximately 14 weeks of age, they were mated to produce the F2a generation. Because of a reduced number of litters in the 70 ppm F1-F2a generation, the F1 animals were remated following weaning of the F2a to produce the F2b generation. Pregnant F1 females were allowed to litter and rear the F2a and F2b generations until weaning at postnatal day 21. Based on sodium chlorite intake (in mg/kg-day) calculated by

the study authors from measured water consumption and body weight, and adjusting for the molecular weight of sodium in sodium chlorite, doses for the F0 animals were 0, 3, 5.6, and 20 and 0, 3.8, 7.5, and 28.6 mg/kg-day chlorite for males and females, respectively. For the F1 animals, doses were 0, 2.9, 5.9, and 22.7 mg/kg-day chlorite for the males and 0, 3.8, 7.9, and 28.6 mg/kg-day chlorite for the females. Numerous parameters were measured or calculated, including body weight, food and water consumption, estrus cycle in the F0 and F1 rats, and hematology and T3 and T4 levels in the F1 rats (blood samples collected from 1 male and 1 female from the first 20 F1 litters at age 25 days and another group at 13 weeks). Other parameters measured were gestation duration, litter size, pup sex, pup body weight, pup developmental landmarks, number alive/dead pups in the F1 and F2 generations, total caudal sperm number and percent motile, morphology by computer-assisted sperm motility analysis in the F0 and F1 rats, and organ weight and histopathologic examination of the brain, pituitary gland, liver, adrenal gland, spleen, thymus, kidneys, and reproductive organs of all F0 and F1 controls and high-dose animals. An additional group of F1 pups was chosen for neurohistopathology on postnatal day 11 (examination of the brain and spinal cord) or postnatal day 60 (sensory ganglia, dorsal and ventral nerve roots, and several peripheral nerves and muscles). Another group of F1 rats was examined for neurotoxicological endpoints (motor activity in a "Figure 8" Activity System and neuropathology on postnatal day 60, auditory startle in the SR-Screening System, learning and memory retention in a water E-maze). A functional observational battery (FOB) was also conducted on the pups undergoing auditory and learning assessments. This group was composed of 2 males and 2 females from 20 litters, and exposure was discontinued after weaning. Reevaluation of the auditory startle response was conducted in 20 males and 20 females in the F2a and F2b generations.

There were reductions in water consumption, food consumption, and body weight gain in both sexes in all generations at various times throughout the experiment (e.g., during premating, pregnancy, gestation, postweaning), primarily in the 70 and 300 ppm groups. The authors attributed these reductions to lack of palatability of the drinking water solution, but did not show data to support this contention. Significant alterations related to treatment at 300 ppm include reduced absolute and relative liver weight in F0 females and F1 males and females, reduced pup survival (increase in number of pups found dead and/or killed prematurely during lactation) and reduced body weight at birth and throughout lactation in F1 and F2 rats, lower thymus and spleen weight in both generations, lowered incidence of pups exhibiting normal righting reflex and with eyes open on postnatal day 15, alteration in clinical condition in F2 animals chosen for neurotoxicity, decrease in absolute brain weight for F1 males and F2 females, delay in sexual development in males (preputial separation) and females (vaginal opening) in F1 and F2 rats, and lower red blood cell parameters in F1 rats. The reported alterations in pup sexual maturation measures might be due to reduced pup body weight, but a definitive conclusion cannot be drawn. In the 70 ppm groups, reduced absolute and relative liver weight in F0 females and F1 males was observed. Minor, statistically significant changes in hematologic data at the 35 and 70 ppm concentrations (generally 1%–7%) in the F1 rats appear to be within normal ranges based on historical data and are therefore not considered clinically or biologically significant or adverse. In addition, a significant decrease in maximum response to an auditory startle stimulus was noted in the 70 and 300 ppm groups on postnatal day 24, but not on postnatal day 60. Analysis of the

E-maze data by EPA personnel indicated possible alterations in learning behavior in the 70 ppm group, but the differences from the conclusions of the report could not be resolved.

The CMA (1996) study is adequate in that it was conducted with sufficient numbers of animals of both sexes and examined numerous endpoints. The study is acceptable and consistent with EPA testing guidelines that were in effect at the time of the study (U.S. EPA, 1991). However, there are several limitations to this study. Lack of pair-watered and pair-fed control animals confounds the results and precludes definitive conclusions as to whether the alterations in food and water consumption and body weight are related to water palatability or a direct toxic effect of the agent. Developmental landmarks (e.g., vaginal opening in F2a group) were not reported for all groups. Grip strength and landing foot splay were not included in the FOB. Discontinuation of exposure for the animals undergoing neurotoxicity testing minimizes the likelihood of finding a positive effect and precludes comparison of the data with those of other rats with continued exposure. Although the study employed an exposure regimen consistent with testing guidelines and should potentially detect adverse effects on the developing nervous system, discontinuation of exposure after weaning reduces the opportunity to detect neurological effects from continuous or lifetime exposures similar to those expected from lifetime drinking water exposure in humans.

Interpretation of the neurobehavioral tests is limited. The report lacks detailed descriptions of experimental methods (e.g., size of the arena, length of observations) and positive control data (including estimates of variability) for the FOB. Positive control studies for the motor activity and E-maze studies used high doses of the validation chemicals, were not adequate to show the sensitivity of the methods, and showed only that effects of the chemicals at maximally toxic doses could be recognized. Variability in the startle response data was high. The high variability and problems in calibrating and operating the automated startle apparatus (as presented in the report) would tend to decrease the sensitivity of the test to detect a difference between control and treated groups, because differences in startle amplitude would have to be larger to attain statistical significance. In some cases, inappropriate statistical analyses were applied. For example, repeated-measures techniques were apparently not used to account for the fact that the rats were tested repeatedly, and it is not clear how nonparametric rank data were analyzed or why a log transformation was applied to the learning data. The NOAEL for this study is 35 ppm (2.9 mg/kg-day chlorite) and the LOAEL is 70 ppm (5.9 mg/kg-day chlorite) based on lowered auditory startle amplitude and altered liver weights in two generations.

Groups of 12 male Long-Evans rats were exposed to 0, 1, 10, or 100 ppm sodium chlorite (0, 0.7, 7, and 70 ppm chlorite) in the drinking water for 56 days prior to mating and throughout a 10-day mating period (Carlton and Smith, 1985; Carlton et al., 1985, 1987). Groups of 24 female rats were exposed to the same sodium chlorite drinking water concentrations for 14 days prior to mating, during the mating period, and throughout gestation and lactation. Doses of 0, 0.075, 0.75, and 7.5 mg/kg-day were estimated by EPA (1994d). No significant alterations in body weight gain or water consumption were observed. There was a wide degree of variability among fertility rates for the different groups (67%–96%), but no dose-related alterations in fertility rates were observed. No significant alterations in litter survival rates, median day of eye opening, or median day of observed vaginal patency were observed. Additionally, no alterations

were observed in gross and histopathologic examination of reproductive tract tissues, hematologic parameters, or testis, epididymis, and caudal epididymis weights. No significant alterations in sperm count or percentage of sperm mobility were observed. A trend toward decreased sperm mean progressive movement was observed in the 100 ppm group, but the velocity was not significantly different from controls. The percentage of abnormal sperm in sodium chlorite-exposed rats did not differ from controls. No significant alterations in T3 and T4 hormone levels were observed in the F0 males or females. T3 and T4 levels were measured in the F1 males and females on postnatal days 17 (males only), 21, and 40; significant decreases in hormone levels were consistently observed at 100 ppm at days 21 and 40. This study identifies a NOAEL of 10 ppm (0.75 mg/kg-day) and a LOAEL of 100 ppm (7.5 mg/kg-day) for altered thyroid hormone levels in the offspring of rats exposed to sodium chlorite in drinking water.

Carlton and Smith (1985) and Carlton et al. (1985, 1987) conducted two follow-up studies to further investigate the effect of sodium chlorite on sperm parameters. In these studies, groups of 12 male rats received drinking water containing 0, 100, or 500 ppm sodium chlorite (0, 70, and 370 ppm chlorite) or 0, 1, 10, or 100 ppm sodium chlorite (0, 0.7, 7, and 70 ppm chlorite) for 72–76 days. Water consumption was significantly decreased (28%) in the 500 ppm group; in other groups, water consumption was similar to that of controls. Estimated doses of 0.075, 0.75, 7.5, and 27 mg/kg-day were calculated for the 1, 10, 100, and 500 ppm groups, respectively. No significant alterations in body weight gain were observed in the sodium chlorite-exposed rats. As in the first experiment, there were no significant alterations in sperm count, percentage of sperm mobility, or mean progressive movement. However, there was a trend toward decreased progressive movement in the 100 and 500 ppm groups. When the three experiments were combined, there was a statistically significant reduction of direct progressive movement at 100 and 500 ppm. A significant increase in abnormal sperm was observed in the 100 and 500 ppm groups; the most common morphological abnormalities were frayed tails, open hooks, and amorphous sperm heads. Collectively, these studies identify a NOAEL of 10 ppm (0.75 mg/kg-day) and LOAEL of 100 ppm (7.5 mg/kg-day) for reproductive effects in rats exposed to sodium chlorite in drinking water.

Couri et al. (1982) exposed groups of 7–13 pregnant Sprague-Dawley rats to 0%, 0.1%, 0.5%, or 2% sodium chlorite (0%, 0.07%, 0.4%, and 1.5% chlorite) in the drinking water during gestational days 8–15. The litters were either delivered at term or by cesarean section on gestational day 22. Using the daily doses of 0, 34, 163, and 212 mg sodium chlorite/rat/day calculated by the study authors and an estimated body weight (midpoint of gestation day 1 body weights [0.280 kg] plus one-half of the body weight gain), doses of 0, 95, 590, and 820 mg/kg-day sodium chlorite (0, 70, 440, and 610 mg/kg-day chlorite) were calculated. Another group of four pregnant rats received daily gavage doses of 200 mg/kg sodium chlorite on gestational days 8–15. Profuse vaginal and urethral bleeding and 100% mortality were observed in the rats receiving 200 mg/kg gavage doses. No deaths were observed in the rats receiving sodium chlorite via drinking water. Weight loss and decreases in food and water consumption were observed at the 0.5% and 2% concentrations; decreased water consumption was also observed in the 0.1% group. Irregular blood cells, ruptured cells, and hemolysis were observed in the 2% and 200 mg/kg-day groups. Significant decreases in crown-rump length were observed in litters

term-delivered in the 0.1%, 0.5%, and 2% groups and in the 0.5% group cesarean-delivered on gestational day 22. Fetal weights were not adversely affected. An increase in the number of resorbed and dead fetuses was observed in litters delivered on gestational day 22 in the 0.1%, 0.5%, and 2% groups; two litters out of five were totally resorbed in the 2% group. Postnatal growth and the incidences of soft tissue and skeletal malformations were not adversely affected by in utero exposure to sodium chlorite. This study identifies a FEL of 0.1% for resorbed and dead fetuses and decreases in crown–rump length in the offspring of rats exposed to 0.1% sodium chlorite (70 mg/kg-day chlorite) in drinking water.

Groups of six to nine female Sprague-Dawley rats were administered 0, 1, or 10 mg/L chlorite in the drinking water (0, 0.1, or 1 mg/kg-day calculated using a reference body weight of 0.35 kg and water intake of 0.046 L/day) for 2.5 months prior to mating with unexposed males and during gestational days 0–20; the dams were killed on gestational day 20 (Suh et al., 1983). No significant alterations in general appearance or maternal body weight gain were observed. No significant alterations in number of implants (total and per dam), resorptions, or dead fetuses were observed. No difference in fetal body weights was observed. Crown-rump length was significantly higher in the 10 mg/L group compared with controls, but the difference was very small and is probably not biologically significant. Chlorite exposure did not significantly alter incidence of skeletal anomalies. This study identifies a NOAEL of 10 mg/L (1 mg/kg-day) for developmental toxicity in the offspring of rats exposed to chlorite in the drinking water.

Mobley et al. (1990) exposed groups of 12 female Sprague-Dawley rats to 0, 20, or 40 ppm chlorite in the drinking water (doses of 0, 3, and 6 mg/kg-day were estimated by U.S. EPA, 1994d) for 10 days prior to mating with unexposed males and during gestation and lactation until postnatal days 42–53. Chlorite exposure did not adversely affect litter size or pup weight gain. Significant, consistent decreases in exploratory activity were observed in the 40 ppm group on postnatal days 36–39, but not on days 39–41. In the 20 ppm group, there were significant decreases in activity on days 36 and 37, but not on days 38–40. No significant alterations in serum T3 or T4 levels were observed in the 37–38- or 42-day-old postconception pups. However, the free T4 levels were significantly increased in the 40 ppm group. The day of eye opening in the 20 and 40 ppm groups was similar to that of controls. A review of the results of this study relative to the findings of the newer developmental studies in the database suggests that the NOAEL for neurodevelopmental behavioral effects in rats exposed to chlorite in drinking water for this study is 20 ppm (3 mg/kg-day) and the LOAEL is 40 ppm (6 mg/kg-day).

Moore et al. (1980) (data also presented in Moore and Calabrese, 1982) exposed groups of pregnant female A/J mice to 0 or 100 ppm sodium chlorite in drinking water throughout gestation and lactation; 21 control and 12 exposed dams had litters. EPA (1994d) estimated that the 100 ppm sodium chlorite (75 ppm chlorite) concentration corresponds to a dose of 22 mg/kg-day. A decrease in the conception rate (number of females positive for vaginal plug/number of females producing litters) was observed in the chlorite group (39% vs. 56% in controls); the statistical significance was not reported. No statistically significant alterations in gestation length, litter size, number of pups dead at birth, and number of pups alive at weaning were observed. Pup growth was adversely affected, as shown by significant decreases in average pup weaning weight and birth to weaning growth rate. This study identifies a LOAEL of 100 ppm

(22 mg/kg-day) for developmental effects in the offspring of mice exposed to chlorite in the drinking water.

Harrington et al. (1995b) treated groups of 16 female New Zealand white rabbits with technical-grade sodium chlorite (80.6% purity) via their drinking water at levels of 0, 200, 600, or 1,200 ppm from gestation days 7–20, followed by terminal sacrifice at day 28. Water concentrations were maintained at the same levels throughout pregnancy and were not adjusted for changes in volume of water consumed. Based on measured water consumption, the study authors calculated a mean daily intake of approximately 0, 10, 26, or 40 mg/kg-day chlorite (corrected for purity and adjusted by the weight of the salt). Clinical condition, maternal body weight, and food and water consumption were measured daily. At necropsy, gravid uterine weights, number of corpora lutea, number of implantation sites, and live and dead fetuses were recorded. Live fetuses were weighed, examined for external abnormalities, sexed, and dissected, and a gross visceral examination was performed. Skeletal examinations were also performed. Abnormalities were categorized as minor or major, and the latter were thought to impair survival or fitness. Commonly observed variations were also recorded. The study authors did not state which malformations fell into each of these categories. There was no mortality, although two rabbits (one from each of the control and 26 mg/kg-day groups) were sacrificed in extremis because of a clinical condition unrelated to treatment. A significant decrease in water consumption during the treatment period was observed in the 26 and 40 mg/kg-day groups, and a decrease during treatment days 16–20 of pregnancy was observed in the 10 mg/kg-day group. The study authors attributed the decreases in consumption to lack of palatability of the drinking water solution, although no supporting data were presented. Food consumption was decreased in the 26 and 40 mg/kg-day groups during days 7–11 of pregnancy. Body weight gain of treated animals was decreased on days 7–19, although by day 26 these groups showed no differences from controls in body weight gain.

The authors concluded there were no treatment-related effects on pregnancy incidence, number of implantations, number of preimplantation losses, fetal sex ratio, number of live fetuses, or fetal visceral or structural abnormalities. Data for specific malformations and variations were not shown; instead, data were presented as the number or mean percentage of fetuses with major or minor external and visceral or skeletal abnormalities. The number and mean percentage of major external and visceral and skeletal abnormalities were increased in the 26 and 40 mg/kg-day groups (external/visceral: 6.6% and 2.9%, respectively, vs. 1.5% in controls; skeletal: 5.4% and 0%, respectively, vs. 0% in controls). Mean fetal weights in the 26 and 40 mg/kg-day groups were slightly decreased (< 9% relative to controls). In the 26 and 40 mg/kg-day groups, the incidence of minor skeletal abnormalities (13.9 and 14.2 for the 26 and 40 mg/kg-day groups, respectively, vs. 7.7% in controls) and skeletal variants related to incomplete fetal bone ossification (such as of the pubis and sternebrae) was higher than for controls. The authors state in their discussion that these alterations in fetal body weight and delayed ossification indicate embryonic growth retardation. The NOAEL for this study is 200 ppm (10 mg/kg-day chlorite) and the LOAEL is 600 ppm (26 mg/kg-day chlorite) based on decreased fetal weight and delayed skeletal ossification, decreased food and water consumption in the dams, and decreased body weight gain in the dams. Although this study employed sufficient numbers of animals and administered chlorite by a route relevant to human exposure, uncertainties exist in

interpretation of the results because of inadequate reporting of the number and types of specific abnormalities and variations. There is additional uncertainty as to whether the decreases in food and water consumption and body weight gain in the dams are caused by unpalatability or a direct toxic effect of the chlorite.

#### **4.4. OTHER STUDIES**

##### **4.4.1. Other Carcinogenicity Studies**

###### **4.4.1.1. Chlorine Dioxide**

The potential for chlorine dioxide to induce proliferative epidermal hyperplasia was examined by Robinson et al. (1986). Groups of five dorsally shaved female SENCAR mice were placed in chambers filled with 0, 1, 10, 100, 300, or 1,000 ppm liquid chlorine dioxide; the chambers were designed to prevent the head from getting wet and to prevent inhalation of vapors. The animals were exposed 10 minutes/day for 4 days. A significant increase in interfollicular epidermal thickness was observed in the 1,000 ppm group, but not at the lower concentrations. Increases in total cell numbers and basal cell numbers in skin sections were observed in both the 300 and 1,000 ppm groups. In a second study, groups of 40 mice were immersed in 0 or 1,000 ppm chlorine dioxide for 10 minutes; animals (5/group) were killed 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, or 12 days postexposure. A significant increase in interfollicular epidermis thickness was observed at all time periods, with the highest values at 10 and 12 days postexposure. The authors concluded that even short-term dermal exposure to high concentrations of chlorine dioxide is capable of inducing hyperplastic responses in the mouse skin.

Miller et al. (1986) tested the carcinogenic potential of drinking water disinfected with chlorine dioxide using three short-term assays. Following disinfection with chlorine dioxide, the water samples (containing 0.5 mg/L chlorine dioxide residue) were concentrated 2,000 $\times$  or 4,000 $\times$  using a macroreticular resin process. In a mouse initiation-promotion assay, groups of 14–34 SENCAR mice (sex not specified) were orally administered 0.5 mL of the 4000 $\times$  concentrate in 2% emulphor 3 times/week for 2 weeks followed by topical exposure to 1.0 : g 12-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in acetone applied to the dorsal skin 3 times/week for 20 weeks and then sacrificed. No significant increases, compared with vehicle controls, in the number of skin tumors or the number of tumors per animal were observed.

In a lung adenoma assay (Miller et al., 1986), groups of 20 male and 20 female Strain A mice received 0.25 mL gavage doses of 2000 $\times$  or 4000 $\times$  concentrates in 2% emulphor 3 times/week for 8 weeks followed by a 16-week observation period. The number of animals with lung adenomas and the number of adenomas per animal were not significantly altered compared with vehicle controls.

Miller et al. (1986) also examined the development of liver foci in rats in a short-term assay. In this study, groups of partially hepatectomized rats received a single dose of concentrated water (chlorine dioxide concentration not reported) in 2% emulphor followed 1 week later by administration of 500 ppm sodium phenobarbital in drinking water for 56 days;

animals were sacrificed on day 70. A control group received nondisinfected water. No significant increases in incidence of (-glutamyltranspeptidase foci were observed.

#### **4.4.1.2. Chlorite**

Kurokawa et al. (1984) also conducted dermal carcinogenicity studies. In a study to assess the ability of chlorite to act as a complete carcinogen, groups of 20 female SENCAR mice were exposed twice weekly for 51 weeks to 20 mg/mL sodium chlorite in acetone. The solution (0.2 mL; 100 mg/kg sodium chlorite per application) was applied to the shaved backs of the mice. The sodium chlorite exposure did not result in increased tumor incidence. To test the ability of chlorite to act as a tumor promoter, a single initiating dose of 20 : mol of dimethylbenzanthracene (DMBA) was applied to the skin of 20 SENCAR mice. The DMBA application was followed by a 51-week exposure to sodium chlorite (as described for the complete carcinogen study). Tumor incidence was 6/20 (30%) compared with 0/20 in mice that received DMBA followed by acetone treatments for 51 weeks. Squamous cell carcinomas were observed in 5/20 animals in the chlorite group. However, the results were not statistically significant.

### **4.4.2. Genotoxicity Studies**

#### **4.4.2.1. Chlorine Dioxide**

Both positive and negative results have been found in in vitro genotoxicity studies. Chlorine dioxide did not increase chromosome aberrations in Chinese hamster fibroblast cells but did increase reverse mutation in *Salmonella typhimurium* (with activation) (Ishidate et al., 1984). However, water samples disinfected with chlorine dioxide did not induce reverse mutations in *S. typhimurium* with or without activation (Miller et al., 1986). In vivo micronucleus and bone marrow chromosomal aberration assays in Swiss CD-1 mice administered 0.1–0.4 mg chlorine dioxide via gavage for 5 consecutive days were negative, as was a sperm-head abnormality assay in B6C3F1 mice administered 0.1–0.4 mg via gavage for 5 consecutive days (0, 3.2, 8, and 16 mg/kg-day) (Meier et al., 1985). Hayashi et al. (1988) reported positive results in the micronucleus assay in ddY mice following a single intraperitoneal injection of 3.2–25 mg/kg chlorine dioxide.

#### **4.4.2.2. Chlorite**

Genotoxicity of chlorite was assessed in several in vitro and in vivo assays. In in vitro assays, chlorite induced reverse mutations in *S. typhimurium* (with activation) and chromosome aberrations in Chinese hamster fibroblast cells (Ishidate et al., 1984). In general, the results of the in vivo assays were negative. In the micronucleus assays, negative results were found in ddY mice following an oral gavage dose of 37.5–300 mg/kg chlorite single injection (Hayashi et al., 1988) and in Swiss CD-1 mice administered 0.25–1 mg chlorite via gavage for 5 consecutive days (0, 8, 20, and 40 mg/kg-day) (Meier et al., 1985). Using the same dosages, Meier et al. also reported negative results in the bone marrow chromosomal aberration assay in Swiss CD-1 mice and in the sperm-head abnormality assay in B6C3F1 mice. Positive results were found in the

micronucleus assay in ddY mice when the chlorite was administered via intraperitoneal injection (7.5–60 mg/kg) (Hayashi et al., 1988).

#### **4.4.3. Mechanistic Studies**

EPA (1994d) has extensively discussed the mechanism of action whereby chlorine dioxide and chlorite produce hematologic and systemic effects. The mechanisms are still incompletely understood. Oxidative damage to the erythrocyte and production of methemoglobin are most likely related to their properties as oxidants (U.S. EPA, 1994d). Chlorite is thought to be the intermediate species responsible in many of the hematologic effects of chlorine dioxide because of its more efficient production of methemoglobin, depletion of red blood cell (RBC) glutathione, and alteration of erythrocyte fragility.

In a series of experiments, Bercz and co-workers (1982, 1986); and Harrington et al. (1986) suggested that chlorine dioxide increases binding of dietary iodide to gastrointestinal tissue and contents, producing a functional iodide deficiency. Bercz et al. (1982) found decreased levels of circulating thyroxine in monkeys drinking water containing > 9.5 mg/kg-day chlorine dioxide, but not 44 mg/kg-day chlorite, for 4–6 weeks. In a follow-up study, Harrington et al. (1986) demonstrated increases in thyroid iodide uptake and a rebound in thyroxine levels in monkeys 1 year after an 8-week exposure to approximately 5 mg/kg-day chlorine dioxide in drinking water. Unlike monkeys, rats showed dose-related declines in thyroxine levels and no alteration in thyroid iodide uptake following an 8-week exposure to 10 mg/kg-day chlorine dioxide in drinking water.

Whether either or both of these mechanisms are operable in inducing reproductive, developmental, and neurodevelopmental effects is not known. One could also speculate that hypothyroidism, induced by chlorine dioxide alteration of iodide uptake in the gastrointestinal tract, might contribute to alterations in maternal or neonatal behavior. Alternative, as yet unknown mechanisms are also plausible because few definitive mechanistic data are available. Additional research is needed to understand whether the parent chlorine dioxide and/or its oxychlorine degradation products induce delays and alterations in fetal/neonatal neurodevelopment and behavior through disturbance in maternal thyroid function or directly within the embryo itself.

### **4.5. SYNTHESIS AND EVALUATION OF MAJOR NONCANCER EFFECTS AND MODE OF ACTION (IF KNOWN)—ORAL AND INHALATION**

#### **4.5.1. Oral Exposure**

##### **4.5.1.1. *Chlorine Dioxide***

The subchronic/chronic toxicity of chlorine dioxide has not been adequately assessed. The Haag (1949) chronic drinking water study reported decreases in survival in rats exposed to 13 mg/kg-day chlorine dioxide for 2 years, but the cause of death was not reported and no effects were observed at lower concentrations. The small number of animals tested and the limited

number and lack of sensitive endpoints examined make interpretation of this study difficult. Daniel et al. (1990) found increases in incidence of nasal lesions in rats exposed to \$ 25 mg/L chlorine dioxide (2 mg/kg-day) in drinking water for 90 days; no other adverse effects were observed. However, it is not known if the nasal lesions resulted from inhaling chlorine dioxide vapors at the drinking water sipper tube or from off-gassing of the vapors after drinking. No other studies have reported similar effects. Other subchronic/chronic studies primarily examined hematologic parameters. Bercz et al. (1982) found significant decreases in serum T4 levels in monkeys exposed to 9.5 mg/kg-day chlorine dioxide in the drinking water for 4–6 weeks. Adverse hematologic effects could not be discerned in Abdel-Rahman et al. (1984b) because there was no consistent dose-effect relationship. Additionally, Daniel et al. (1990), Bercz et al. (1982), and Moore and Calabrese (1982) did not find hematologic alterations in rats, monkeys, or mice, respectively. Abdel-Rahman et al. (1984b) and Couri and Abdel-Rahman (1980) reported alterations in the glutathione-dependent system, in particular, decreases in erythrocyte glutathione levels, increases in glutathione peroxidase activity, and increases in erythrocyte catalase levels. However, as with the hematologic effects this group found, consistent relationships between dose and magnitude of the alterations were lacking.

A number of studies have consistently found developmental effects following in utero exposure or postnatal gavage administration of 14 mg/kg-day chlorine dioxide. The effects include altered brain development (decreases in forebrain and/or cerebellum DNA content, ratio of protein content to forebrain weight, and dendritic spine counts in a visual association area of the cerebral cortex) (Toth et al., 1990; Taylor and Pfohl, 1985), decreased locomotor or exploratory activity (Orme et al., 1985; Taylor and Pfohl, 1985), and increased T3 uptake (Mobley et al., 1990). Orme et al. (1985) found decreases in T3 and T4 levels in in utero and postnatally exposed pups; however, other studies did not find alterations in T3 and T4 levels in similarly exposed animals (Toth et al., 1990; Carlton et al., 1991).

The available data indicate that the critical effect of chlorine dioxide is neurodevelopmental toxicity.

#### **4.5.1.2. *Chlorite***

A number of studies have examined the subchronic/chronic toxicity of chlorite; however, only the Harrington et al. (1995a) study examined a wide range of endpoints. This study identified a NOAEL and LOAEL of 7.4 and 19 mg/kg-day, respectively, for stomach lesions and alterations in spleen and adrenal weights in rats receiving gavage doses of sodium chlorite. The bolus administration of sodium chlorite might have contributed to the stomach lesions; these effects might not have been observed if the sodium chlorite had been administered in the drinking water. Haag (1949) found renal effects in rats drinking 9.3 mg/kg-day chlorite (NOAEL of 0.7 mg/kg-day); interpretation of the results of this study is limited by the small numbers of animals that underwent pathological examination and the limited number of endpoints examined. Abdel-Rahman et al. (1984b) and Couri and Abdel-Rahman (1980) found decreases in osmotic fragility, blood glutathione levels, and blood catalase activity in rats exposed to 1 and 10 mg/kg-day chlorite in drinking water. It is unclear, however, if these effects are statistically or biologically significant. In contrast, Moore et al. (1980) and Moore and Calabrese (1982) found

increases in osmotic fragility in mice exposed to 22 mg/kg-day chlorite in drinking water. Bercz et al. (1982) found decreases in erythrocyte and hemoglobin levels and decreases in T4 levels in monkeys exposed to 58.4 mg/kg-day chlorite.

As with chlorine dioxide, developmental toxicity appears to be the most sensitive effect of oral chlorite exposure. At exposure levels of 3 mg/kg-day and 6 mg/kg-day, Mobley et al. (1990) found significant decreases in exploratory activity in rat pups exposed to chlorite in utero. The changes at 3 mg/kg-day were small, whereas changes observed at 6 mg/kg-day were more consistent with findings from several other studies. Similarly, lowered auditory startle response and reduced liver weight were observed at 6 mg/kg-day, but not at 3 mg/kg-day, in rats in a two-generation study (CMA, 1996). At higher concentrations (19–28 mg/kg-day), decreases in fetal/pup body weight have been observed in mice and rabbits (Moore et al., 1980; Moore and Calabrese, 1982; Harrington et al., 1995b). Data from Carlton and Smith (1985) and Carlton et al. (1987) suggest that sperm may be a sensitive target of toxicity. Reductions in sperm progressive movement and increases in abnormal sperm have been observed in rats exposed to 7.5 mg/kg-day chlorite in drinking water for 72–76 days. However, the CMA (1996) two-generation study did not find any alterations in reproductive performance in rats exposed to 22.7 mg/kg-day chlorite in drinking water.

#### **4.5.2. Inhalation Exposure**

##### **4.5.2.1. Chlorine Dioxide**

Several human studies have examined the toxicity of inhaled chlorine dioxide (Gloemme and Lundgren, 1957; Elkins, 1959; Ferris et al., 1967; Exner-Freisfeld et al., 1986; Kennedy et al., 1991; Meggs et al., 1996). Despite the limitations of these studies (including poor exposure assessment, small number of subjects, and concomitant exposure to chlorine and/or sulfur dioxide), they consistently demonstrate that the respiratory tract is a very sensitive target of toxicity.

A series of studies by Paulet and Desbrousses (1970, 1972, 1974) and Dalhamn (1957) examined the acute and subchronic toxicity of chlorine dioxide in rats and rabbits. As with the human studies, the respiratory tract is the most sensitive target of toxicity. The effects include alveolar congestion and hemorrhage, bronchial inflammation, and peribronchiolar edema. A NOAEL for these effects has not been identified; the lowest LOAEL is 1 ppm (2.8 mg/m<sup>3</sup>) in rats exposed to chlorine dioxide 5 hours/day, 5 days/week for 2 months (Paulet and Desbrousses, 1972).

##### **4.5.2.2. Chlorite**

No data are available on the toxicity of inhaled chlorite.

## **4.6. WEIGHT-OF-EVIDENCE EVALUATION AND CANCER CHARACTERIZATION—SYNTHESIS OF HUMAN, ANIMAL, AND OTHER SUPPORTING EVIDENCE, CONCLUSIONS ABOUT HUMAN CARCINOGENICITY, AND LIKELY MODE OF ACTION**

### **4.6.1. Chlorine Dioxide**

Under the current guidelines (U.S. EPA, 1986a), chlorine dioxide is classified as Group D, not classifiable as to human carcinogenicity because of inadequate data in humans and animals. Under the draft Carcinogen Assessment Guidelines (U.S. EPA, 1996a), the human carcinogenicity of chlorine dioxide cannot be determined because no satisfactory human or animal studies assessing the chronic carcinogenic potential of chlorine dioxide were located.

No human or animal studies assessing the carcinogenic potential of chlorine dioxide were located. The carcinogenic potential of concentrates prepared from drinking water treated with chlorine dioxide was tested by Miller et al. (1986). The concentrates did not increase incidence of lung adenomas in Strain A mice, skin tumor frequency in mice, or incidence of gamma-glutamyl transpeptidase positive foci (a measure of preneoplastic changes) in rat livers. Robinson et al. (1986) found significant increases in skin thickness in SENCAR mice immersed in chlorine dioxide, suggesting that high concentrations of chlorine dioxide are capable of inducing hyperplastic responses in the mouse skin.

Both positive and negative results have been found in genotoxicity studies of chlorine dioxide. Exposure to chlorine dioxide did not induce chromosomal aberrations in vitro, but it did increase occurrence of reverse mutations (Ishidate et al., 1984). In vivo assays did not find increases in micronucleus induction, chromosomal aberrations, or sperm-head abnormalities following oral exposure (Meier et al., 1985), but they did find increases in micronuclei induction after intraperitoneal injection (Hayashi et al., 1988).

### **4.6.2. Chlorite**

Under the current guidelines (U.S. EPA, 1986a), chlorite is classified as Group D, not classifiable as to human carcinogenicity because of inadequate data in humans and animals. Under the draft Carcinogen Assessment Guidelines (U.S. EPA, 1996a), the human carcinogenicity of chlorite cannot be determined because of a lack of human data and limitations in animal studies.

No human studies assessing the carcinogenic potential of chlorite were located. Chlorite was tested for potential carcinogenicity in rat and mouse drinking water studies (Kurokawa et al., 1986; Yokose et al., 1987). These studies do not provide sufficient evidence to draw conclusions as to the carcinogenic potential of chlorite in humans. In the rat study (Kurokawa et al., 1986), exposure to sodium chlorite did not significantly increase the incidence of tumors. The short exposure duration (85 weeks) and high incidence of Sendai viral infection in control and exposed rats limit the use of this study to assess carcinogenicity.

In the mouse drinking water study (Kurokawa et al., 1986; Yokose et al., 1987), significant increases in liver and lung tumors were observed in male mice. Combined incidence of hepatocellular nodules and hepatocellular carcinomas was increased in the low-dose group, and combined incidence of lung adenomas and adenocarcinomas was elevated in the high-dose group relative to concurrent controls. However, these tumor incidences were within the range of values of historical controls in the study laboratory and in the National Toxicology Program laboratories (Kurokawa et al., 1986). This study is considered inadequate for assessing carcinogenicity because of the relatively short exposure duration (80 weeks) and the high incidence of early mortality in the concurrent control males from excessive fighting, making statistical comparisons between concurrent controls and treated animals difficult to interpret. No increases in tumor incidence were seen in female mice in this study.

Chlorite has been shown to be mutagenic in *in vitro* assays for reverse mutations and chromosome aberrations (Ishidate et al., 1984) and in an *in vivo* assay of micronucleus induction in which mice received an intraperitoneal injection of sodium chlorite (Hayashi et al., 1988). *In vivo* assays for micronucleus induction, chromosome aberrations, and sperm-head abnormalities were negative in mice receiving gavage doses of chlorite for 5 days (Meier et al., 1985; Hayashi et al., 1988).

## **4.7. SUSCEPTIBLE POPULATIONS**

### **4.7.1. Possible Childhood Susceptibility**

#### **4.7.1.1. *Chlorine Dioxide and Chlorite***

Developmental delays have been observed in animal studies following *in utero* and postnatal exposure to ingested chlorine dioxide or chlorite, suggesting that infants and children may be more likely than adults to experience adverse effects following exposure to these chemicals, although the reasons for this increased sensitivity are not fully understood. It is well recognized that neurological development continues after birth and that gastrointestinal uptake of many nutrients and chemicals is greater in the neonate than the adult.

### **4.7.2. Possible Gender Differences**

#### **4.7.1.2. *Chlorine Dioxide and Chlorite***

No data are available to suggest there are gender differences in the toxicity of chlorine dioxide or chlorite.

## 5. DOSE-RESPONSE ASSESSMENTS

### 5.1. ORAL REFERENCE DOSE (RfD)

#### 5.1.1. Choice of Principal Study and Critical Effect—With Rationale and Justification

In general, human studies have not found adverse effects in individuals consuming low concentrations (0.04–0.15 mg/kg-day) of chlorine dioxide or chlorite in experimental studies (Lubbers et al., 1981, 1982, 1984a) or consuming drinking water disinfected with chlorine dioxide (Michael et al., 1981; Tuthill et al., 1982). An epidemiology study by Kanitz et al. (1996) found increases in the risk of several developmental effects (neonatal jaundice, small cranial circumference, and shorter body length) in a community with chlorine dioxide-disinfected drinking water. However, the Kanitz et al. (1996) study has numerous limitations (including multiple chemical exposures; lack of exposure data; lack of control for smoking, age, and nutritional habits; and atypical control data), making it difficult to interpret the study findings.

In animals, the most sensitive effect following oral exposure to chlorine dioxide or chlorite is neurodevelopmental delay. In utero exposure to chlorine dioxide or postnatal gavage administration of chlorine dioxide has resulted in altered brain development (decreases in brain weight, protein content, and cell number) (Taylor and Pfahl, 1985; Toth et al., 1990) and decreased locomotor or exploratory activity (Orme et al., 1985; Taylor and Pfahl, 1985; Mobley et al., 1990). The LOAEL for these effects is 14 mg/kg-day chlorine dioxide (Orme et al., 1985; Taylor and Pfahl, 1985; Mobley et al., 1990; Toth et al., 1980); Orme et al. (1985) identified a NOAEL of 3 mg/kg-day.

Neurobehavioral effects (lowered auditory startle amplitude, decreased brain weight, and decreased exploratory activity) are also the most sensitive endpoints following oral exposure to chlorite (Mobley et al., 1990; CMA, 1996). The LOAEL identified in the Mobley et al. (1990) developmental toxicity study and the CMA (1996) two-generation developmental toxicity study is 6 mg/kg-day chlorite; Mobley et al. (1990) also found significant decreases in exploratory activity at 3 mg/kg-day, but the difference between activity in this group and the controls was small. Thus, the NOAEL for neurobehavioral effects is 3 mg/kg-day chlorite. At higher concentrations (22–28 mg/kg-day chlorite), decreases in fetal/pup body weight have also been observed in mice and rabbits (Moore and Calabrese, 1982; Moore et al., 1980; Harrington et al., 1995b).

Chlorine dioxide in drinking water rapidly degrades to chlorite; in the Michael et al. (1981) study, chlorine dioxide rapidly disappeared from the stored water (within 2–4 hours) and chlorite levels concomitantly increased. Once absorbed, chlorine dioxide and chlorite are cleared from the blood at similar rates and are similarly distributed throughout the body (Abdel-Rahman et al., 1979b, 1982). Additionally, chloride is the major *in vivo* degradation product of both chlorine dioxide and chlorite. Available data suggest that chlorine dioxide and chlorite have similar targets of toxicity and potencies. Therefore, the toxicity information for chlorite is relevant to deriving an RfD for chlorine dioxide.

The CMA (1996) two-generation study was selected as the critical study for the development of an RfD for both chlorine dioxide and chlorite. Both in its study report (CMA 1996) and in a later journal article (Gill et al., 2000), CMA reported that the study defined a NOAEL of 70 ppm (6 mg/kg-day chlorite) and a LOAEL of 300 ppm (28.6 mg/kg-day chlorite) based on hematologic toxicity. For the reasons outlined below, EPA disagrees with CMA's choice of NOAEL and LOAEL values. Alterations in multiple endpoints define the LOAEL-NOAEL boundary in the CMA study. Effects observed included statistically significant decreases in pup body weight, absolute brain weight, liver weight, and lowered startle amplitude at the 28.6 mg/kg-day dose. Statistically significant decreases in auditory startle amplitude (F1 and F2 generations) and absolute and relative liver weights (F0 and F1) occurred at 6 mg/kg-day. Although different responses were found for auditory startle (as indicated by measures of amplitude, latency, and habituation), this is not unexpected given that these measures examine different aspects of nervous system function and thus can be differently affected. Transient alterations in neurofunctional (or neurochemical) measures, such as in the auditory startle response, can occur without neuropathological changes and are considered of neurotoxic concern (U.S. EPA, 1998a). Some of effects observed at 6 mg/kg-day and 28.6 mg/kg-day occurred in both sexes and in more than one generation. These effects are considered toxicologically significant, which is consistent with EPA guidelines for reproductive, developmental, and neurotoxicity risk assessment (U.S. EPA, 1991, 1996b, 1998a). The NOAEL for this study is 3 mg/kg-day chlorite and the LOAEL is 6 mg/kg-day chlorite based on lowered auditory startle amplitude and decreased liver weight.

Although the CMA (1996) study is adequate, having been conducted with sufficient numbers of animals of both sexes at multiple dose levels showing a range of effects, and having examined numerous endpoints, there are several limitations. Lack of pair-watered and pair-fed control animals confounds the results and precludes making definitive conclusions as to whether the alterations in food and water consumption and body weight are related to water palatability or a direct toxic effect of the agent. Discontinuation of exposure for the animals undergoing neurotoxicity testing limits the likelihood of finding a positive effect, precludes comparison of the data with those of other rats with continued exposure, and does not reflect the expected lifetime exposure by humans to these chemicals in drinking water. In addition, a lack of detailed description of experimental methods and positive control data (including estimates of variability), and in some cases inappropriate statistical analysis, limits interpretation of the neurobehavioral tests.

The principal study is supported by the developmental studies by Orme et al. (1985), Taylor and Pfohl (1985), Mobley et al. (1990), and Toth et al. (1990), wherein rats administered chlorite or chlorine dioxide at similar dosages in drinking water also showed alterations in exploratory and locomotor behavior and reduced brain weights (NOAELs of 3 mg/kg-day; LOAELs of 14 mg/kg-day).

### **5.1.2. Methods of Analysis—Including Models (PBPK, BMD, etc.)**

The NOAEL/LOAEL approach was used to derive RfDs for chlorine dioxide and chlorite. The RfD was derived using the NOAEL of 3 mg/kg-day identified in the CMA (1996)

study. This dose was determined from the nominal water concentration based on measured water consumption and adjusted for the molecular weight of the salt, so that doses are expressed as the chlorite ion. (For example, males administered 35 ppm had intakes of sodium chlorite equivalent to 3.9 mg/kg-day. Adjusting for the molecular weight of sodium chlorite [MW = 90.5] relative to the chlorite ion [MW = 67.5] gives the NOAEL dose of 3 mg/kg-day chlorite.)

### **5.1.3. RfD Derivation—Including Application of Uncertainty Factors and Modifying Factors**

The RfDs for chlorine dioxide and chlorite were derived by dividing the NOAEL of 3 mg/kg-day by an uncertainty factor of 100. This composite factor includes a factor of 10 to account for uncertainties associated with interspecies extrapolation and a factor of 10 for intrahuman variability. Because the critical effect is a developmental effect in a database that includes chronic studies, it is not necessary to use an uncertainty factor to account for use of a less-than-lifetime study. A default modifying factor of 1 is applied. The resultant RfD is  $3 \times 10^{-2}$  mg/kg-day:

$$\text{RfD} = 3 \text{ mg/kg-day} \div 100 = 3 \times 10^{-2} \text{ mg/kg-day.}$$

## **5.2. INHALATION REFERENCE CONCENTRATION (RfC)**

### **5.2.1. Choice of Principal Study and Critical Effect—With Rationale and Justification**

#### **5.2.1.1. Chlorine Dioxide**

Human studies examining toxicity of inhaled chlorine dioxide are limited to several case reports (Elkins, 1959; Exner-Freisfeld et al., 1986; Meggs et al., 1996) and occupational exposure studies (Gloemme and Lundgren, 1957; Ferris et al., 1967; Kennedy et al., 1991) that involved concurrent exposure to chlorine and possibly sulfur dioxide. Although these studies cannot be used to establish risk assessment values, the results of these studies consistently demonstrate that the respiratory tract is a very sensitive target of chlorine dioxide toxicity.

A series of studies by Paulet and Desbrousses (1970, 1972, 1974) and Dalhamn (1957) examined the acute and subchronic toxicity of chlorine dioxide in rats and rabbits. The earliest Paulet and Desbrousses (1970) study identified a LOAEL of 2.5 ppm chlorine dioxide ( $6.9 \text{ mg/m}^3$ ) for thoracic effects (alveolar congestion and hemorrhage; bronchial inflammation) in rats exposed 7 hours/day (presumably 5 days/week) for 30 days and pulmonary effects (alveolar hemorrhage and capillary congestion) in rabbits exposed 4 hours/day (presumably 5 days/week) for 45 days; a NOAEL was not identified. A follow-up study by this group attempted to identify a threshold for respiratory effects (Paulet and Desbrousses, 1972). This study identified a LOAEL of 1 ppm ( $2.8 \text{ mg/m}^3$ ) for pulmonary effects (vascular congestion and peribronchiolar edema) in rats exposed 5 hours/day, 5 days/week for 2 months; a NOAEL was not identified. The Dalhamn (1957) study identified a NOAEL of 0.1 ppm chlorine dioxide ( $0.28 \text{ mg/m}^3$ ) for lung damage in rats exposed 5 hours/day (frequency of weekly exposure not reported) for 10

weeks; a LOAEL of 10 ppm (28 mg/m<sup>3</sup>) for respiratory tract irritation was identified in rats exposed 4 hours/day for 9 days in a 13-day period.

Collectively, the results of the human and animal studies suggest that the respiratory tract is the critical target. The Paulet and Desbrousses (1970, 1972) studies were selected as cocritical studies. The 1972 study identified the lowest LOAEL for a sensitive endpoint (respiratory tract effects); however, the study duration (2 months) is shorter than the typical subchronic study (approximately 90 days) and only one exposure concentration was tested. The 1970 study is used to support the identification of the critical effect and critical concentrations; this study tested several concentrations in two species for durations of 30 or 45 days.

### **5.2.1.2. *Chlorite***

An RfC for chlorite is not recommended at this time. No human or animal studies examining the toxicity of inhaled chlorite were located. Although the available human and animal data on inhaled chlorine dioxide support the derivation of an RfC for this chemical, these data cannot be used to derive an RfC for chlorite. Under ambient conditions, airborne chlorite is likely to exist as a particulate, whereas inhalation exposure to chlorine dioxide is as a gas. Based on their physical and chemical properties, it is anticipated that inhaled chlorine dioxide and chlorite would have very different modes of exposure. Therefore, the potential hazards associated with exposure to these two chemicals are also very different. In the absence of data demonstrating parallels in pharmacokinetic behavior following inhalation exposure—as are available following oral exposure—derivation of an RfC for chlorite from the available data for chlorine dioxide is not recommended.

## **5.2.2. Methods of Analysis—NOAEL/LOAEL**

### **5.2.2.1. *Chlorine Dioxide***

The NOAEL/LOAEL approach was used to calculate the RfC for chlorine dioxide. A benchmark concentration (BMC) analysis could not be conducted because the report of the Paulet and Desbrousses (1970, 1972) studies did not include incidence data.

The RfC was derived using the Paulet and Desbrousses (1970, 1972) studies as co-critical studies. From the LOAEL of 1 ppm for pulmonary effects in rats identified in the Paulet and Desbrousses (1972) study, concentration in mg/m<sup>3</sup> was calculated using a molecular weight of 67.46 and the assumption of 25°C and 760 mmHg:

$$\text{LOAEL} = 1 \text{ ppm} \times 67.46/24.45 = 2.8 \text{ mg/m}^3 \text{ (Paulet and Desbrousses, 1972 - rats).}$$

The duration-adjusted LOAEL ( $\text{LOAEL}_{\text{ADJ}}$ ) was calculated by multiplying the LOAEL by the daily exposure duration (5 hours/day) and the weekly exposure frequency (5 days/week):

$$\text{LOAEL}_{\text{ADJ}} = 2.8 \text{ mg/m}^3 \times 5 \text{ hours}/24 \text{ hours} \times 5 \text{ days}/7 \text{ days} = 0.41 \text{ mg/m}^3 \text{ (rat).}$$

The human equivalent concentration (HEC) for the LOAEL ( $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$ ) was calculated by multiplying the  $\text{LOAEL}_{\text{ADJ}}$  by the regional gas dose ratio for the thoracic region of the respiratory tract ( $\text{RGDR}_{\text{TH}}$ ). The  $\text{RGDR}_{\text{TH}}$  was calculated using the following equation:

$$\text{RGDR}_{\text{TH}} = \frac{\left[ \frac{\text{MV}}{\text{SA}} \right]_{\text{A}}}{\left[ \frac{\text{MV}}{\text{SA}} \right]_{\text{H}}}$$

where MV is the minute volume in rats ( $0.118 \text{ m}^3/\text{min}$ ;  $0.17 \text{ m}^3/\text{day}$ ) and humans ( $13.8 \text{ m}^3/\text{min}$ ;  $20 \text{ m}^3/\text{day}$ ) and SA is the surface area of the thoracic region in rats ( $3461.6 \text{ cm}^2$ ) and humans ( $640,581 \text{ cm}^2$ ).

$$\text{LOAEL}_{\text{HEC}} = 0.41 \text{ mg/m}^3 \times [(0.118 \text{ m}^3/\text{min} / 3461.6 \text{ cm}^2) / (13.8 \text{ m}^3/\text{min} / 640,581 \text{ cm}^2)];$$

$$\text{LOAEL}_{\text{HEC}} = 0.41 \text{ mg/m}^3 \times 1.57 = 0.64 \text{ mg/m}^3.$$

Similarly, for the Paulet and Desbrousses (1970) study, using values of  $1.10 \text{ m}^3/\text{min}$  for the minute volume and  $59,100 \text{ cm}^2$  for the surface area of the thoracic region of rabbits, the calculation of the  $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$  is as follows:

$$\text{LOAEL} = 2.5 \text{ ppm} \times 67.46/24.45 = 6.9 \text{ mg/m}^3.$$

$$\text{LOAEL}_{\text{ADJ}} = 6.9 \text{ mg/m}^3 \times 4 \text{ hours}/24 \text{ hours} \times 5 \text{ days}/7 \text{ days} = 0.82 \text{ mg/m}^3.$$

$$\text{LOAEL}_{\text{HEC}} = 0.82 \text{ mg/m}^3 \times [(1.10 \text{ m}^3/\text{min} / 59,100 \text{ cm}^2) / (13.8 \text{ m}^3/\text{min} / 640,581 \text{ cm}^2)];$$

$$\text{LOAEL}_{\text{HEC}} = 0.82 \text{ mg/m}^3 \times 0.596 = 0.49 \text{ mg/m}^3.$$

### **5.2.3. RfC Derivation—Including Application of Uncertainty Factors and Modifying Factors**

#### **5.2.3.1. Chlorine Dioxide**

The RfC for chlorine dioxide is derived by dividing the  $\text{LOAEL}_{\text{HEC}}$  thoracic effects by an uncertainty factor of 3,000. This uncertainty factor comprises a factor of 10 to account for extrapolation of a chronic RfC from a subchronic study, 3 for interspecies extrapolation using dosimetric adjustments, 10 for intrahuman variability, and 10 to account for extrapolation from a LOAEL for mild effects and for the lack of inhalation developmental and reproductive toxicity studies. EPA's policy is to limit the size of the composite uncertainty factor to 3,000 in recognition of the lack of independence of these factors (U.S. EPA, 1994b). The LOAEL to NOAEL and database uncertainties are therefore coalesced into one uncertainty factor of 10. The composite uncertainty factor for this RfC is therefore 3,000. No modifying factor is used for this assessment.

$$\text{RfC} = 0.64 \text{ mg/m}^3 \div 3,000 = 2 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3.$$

or

$$\text{RfC} = 0.49 \text{ mg/m}^3 \div 3,000 = 2 \times 10^{-4} \text{ mg/m}^3.$$

As can be seen, the same value for the RfC can be calculated using the LOAEL from either of the key studies. Note that this is the same value as was verified by the RfC workgroup in 1990, as no new data were available.

### **5.3. CANCER ASSESSMENT**

#### **5.3.1. Chlorine Dioxide**

The oral and inhalation databases are inadequate to assess the carcinogenicity of chlorine dioxide in humans or animals; thus, derivation of an oral slope factor and inhalation unit risk level is precluded.

#### **5.3.2. Chlorite**

The oral and inhalation databases are inadequate to assess the carcinogenicity of chlorite in humans or animals; thus, derivation of an oral slope factor and inhalation unit risk level is precluded.

## **6. MAJOR CONCLUSIONS IN THE CHARACTERIZATION OF HAZARD AND DOSE RESPONSE**

### **6.1. HUMAN HAZARD POTENTIAL**

Chlorine dioxide and chlorite are strong oxidizing agents used as drinking water disinfectants and to bleach textile and wood pulp for paper manufacturing. Chlorine dioxide and chlorite are rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and slowly cleared from the blood. Chlorine dioxide and chlorite, primarily in the form of chloride, are widely distributed throughout the body and predominantly excreted in the urine. Chloride is the major urinary "metabolite" for both chlorine dioxide and chlorite. No data are available on the pharmacokinetics of inhaled or dermally applied chlorine dioxide or chlorite.

In general, human ingestion studies have found no adverse effects in adults and neonates living in areas with chlorine dioxide-disinfected water. However, these studies are fraught with methodological problems, such as lack of characterization of exposure to other agents in the drinking water and control of potential confounding factors. These studies do little to confirm a possible association between exposure to chlorine dioxide and chlorite and adverse reproductive or developmental outcome in humans. Inhalation exposure to chlorine dioxide results in

respiratory irritation in humans. However, these studies also poorly characterize exposure, and the occupational exposure studies involve concomitant exposure to chlorine and/or sulfur dioxide.

Animal toxicity databases for chlorine dioxide and chlorite is fairly comprehensive, composed of subchronic and chronic studies, reproductive and developmental studies, and toxicokinetic and mechanistic information. Multiple animal studies have shown similar alterations in neurodevelopmental endpoints, such as brain weight and behavioral measures. The majority of these studies have used sufficient numbers of animals and employed routes of exposure (gavage and drinking water) relevant to human exposure. The majority of the developmental studies have utilized rats and have shown a fairly consistent definition of the NOAEL/LOAEL.

Reproductive studies in male animals are not consistent in demonstrating alterations in spermatogenic indices, that is, abnormal morphology or motility; however, reported effects seem to appear at doses higher than the adverse developmental effects. Similarly, clinically or toxicologically significant alterations in hematologic parameters occur at higher doses.

The mode of action for induction of adverse neurodevelopmental effects is not known. It is also not known whether the rat is an adequate model for toxicity of chlorine dioxide and chlorite in humans. However, this species is widely used to characterize reproductive and developmental effects in humans.

Animal studies have demonstrated that the respiratory tract is the most sensitive target of toxicity following inhalation exposure to chlorine dioxide. No animal inhalation studies are available for chlorite.

No human studies assessing the carcinogenic potential of chlorine dioxide or chlorite were located. Chlorine dioxide carcinogenicity has not been tested in animal bioassays. Chlorite was not shown to increase tumor incidences in rats and mice; these studies are considered inadequate for assessing human carcinogenicity because the exposure was for less than a lifetime, a high incidence of Sendai virus was found in the rats, and mortality was high in the mouse control group because of excessive fighting.

Areas of scientific uncertainty in this assessment include the mode of action of chlorine dioxide and chlorite in producing adverse effects on multiple organ systems, including reproductive, developmental, and hematologic effects. Inherent in the uncertainty over the mode of action is identification of the susceptible populations or subgroups, and additional research in this area would help to better quantify the additional risk to these groups. Well-designed and conducted epidemiologic studies in communities with drinking water disinfected with these chemicals would decrease uncertainty in the utilization of animal models for determination of human health effects.

## 6.2. DOSE RESPONSE

Quantitative estimates of human risk as a result of low-level chronic chlorine dioxide or chlorite oral exposure are based on animal experiments, because no adequate human exposure data are available. Neurodevelopmental toxicity is the primary effect in offspring of rats exposed to chlorine dioxide or chlorite in drinking water. Quantitative estimates of human risk as a result of low-level chronic chlorine dioxide inhalation exposure are based on animal experiments, because no adequate human inhalation data are available. The respiratory tract appears to be the primary target of toxicity in human and animal studies.

The oral RfD for chlorine dioxide or chlorite is  $3 \times 10^{-2}$  mg/kg-day. This is 1/100 of the NOAEL, using neurodevelopmental toxicity in a two-generation rat study as the indicator of adverse effects. Overall confidence in this RfD assessment is medium to high. Confidence in the CMA (1996) principal study is medium. Although the study design and analytical approaches are consistent with EPA testing guidelines, some limitations in the design and conduct of the study exist. Confidence in the database is high because there are studies in multiple species, chronic duration studies in males and females, reproductive/developmental toxicity studies, and a multigenerational study. The threshold for adverse effects is consistently defined among the animal studies.

The inhalation RfC for chlorine dioxide is  $2 \times 10^{-4}$  mg/m<sup>3</sup>. This concentration is 1/3,000 of the HEC for thoracic effects in rats (Paulet and Desbrousses, 1970, 1972). No human or animal data were located for chlorite that could be used to derive an RfC. Overall confidence in the RfC for chlorine dioxide is low. The studies by Paulet and Desbrousses (1970, 1972) identify only a LOAEL in rats and rabbits for adverse lung effects in 60- and 45-day studies and lack experimental detail. There were no adequate subchronic or chronic inhalation studies that examined extrarespiratory effects, and no acceptable developmental or reproductive studies on inhaled chlorine dioxide.

## 7. REFERENCES

Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1979a) Kinetics of ClO<sub>2</sub> and effects of ClO<sub>2</sub>, ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>, and ClO<sub>3</sub> in drinking water on blood glutathione and hemolysis in rat and chicken. *J Environ Pathol Toxicol* 3:431-449.

Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Jones, JD. (1979b) Chlorine dioxide metabolism in rat. *J Environ Pathol Toxicol* 3:421-430.

Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1982) Metabolism and pharmacokinetics of alternate drinking water disinfectants. *Environ Health Perspect* 46:19-23.

Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1984a) The kinetics of chlorite and chlorate in the rat. *J Am Coll Toxicol* 3:261-267.

Abdel-Rahman, MS; Couri, D; Bull, RJ. (1984b) Toxicity of chlorine dioxide in drinking water. *J Am Coll Toxicol* 3:277-284.

Bercz, JP; Jones, LL; Garner, L; et al. (1982) Subchronic toxicity of chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate. *Environ Health Perspect* 46:47-55.

Bercz, JP; Jones, LL; Harrington, RM; et al. (1986) Mechanistic aspects of ingested chlorine dioxide on thyroid function: impact of oxidants on iodide metabolism. *Environ Health Perspect* 69:249-255.

Bianchine, JR; Lubbers, JR; Chauhan, S; et al. (1981) Study of chlorine dioxide and its metabolites in man. Final report on EPA Grant No. 805643. EPA-600/1-82-068. Available from: National Technical Information Service, Springfield, Virginia; PB82-109356.

Budavari, S; O'Neil, MJ; Smith, A; et al. (eds). (1989) *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co, Inc.

Carlton, BD; Smith, MK. (1985) Reproductive effects of alternate disinfectants and their by-products. In: Jolley, RL, et al., eds. *Water chlorination: environmental impact and health effects*, vol. 5. Chelsea, MI: Lewis Publications, pp. 295-305.

Carlton, BD; Habash, DL; Barsaran, AH; et al. (1987) Sodium chlorite administration in Long-Evans rats: reproductive and endocrine effects. *Environ Res* 42:238-245.

Carlton, BD; Basaran, AH; Mezza, LE; et al. (1991) Reproductive effects in Long-Evans rats exposed to chlorine dioxide. *Environ Res* 56:170-177.

Chemical Manufacturers Association. (CMA) (1996) Sodium chlorite: drinking water rat two-generation reproductive toxicity study. Quintiles Report Ref. CMA/17/96.

Couri, D; Abdel-Rahman, MS. (1980) Effect of chlorine dioxide and metabolites on glutathione dependent system in rat, mouse and chicken blood. *J Environ Pathol Toxicol* 3:451-460.

Couri, D; Miller, CH; Bull, RJ; et al. (1982) Assessment of maternal toxicity, embryotoxicity and teratogenic potential of sodium chlorite in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 46:25-29.

Dalhamn, T. (1957) Chlorine dioxide: toxicity in animal experiments and industrial risks. *Arch Ind Health* 15:101-107.

Daniel, FB; Condie, LW; Robinson, M; et al. (1990) Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. *J Am Water Works Assoc* 82:61-69.

Elkins, HB. (1959) The chemistry of industrial toxicology, 2nd ed. New York: Wiley and Sons, pp. 89-90.

Exner-Freisfeld, H; Kronenberger, H; Meier-Syдов, J; et al. (1986) Intoxication from bleaching with sodium chlorite. The toxicology and clinical course [German with English abstract]. Dtsch Med Wochenschr 111(50):1927-1930.

Ferris, BG, Jr; Burgess, WA; Worcester, J. (1967) Prevalence of chronic respiratory disease in a pulp mill and a paper mill in the United States. Br J Ind Med 24(1):26-37.

Gill, MW, Swanson, MS; Murphy, SR, et al. (2000) Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. J Appl Toxicol 20:291-303.

Gloemme, J; Lundgren, KD. (1957) Health hazards from chlorine dioxide. Arch Ind Health 16:169-176.

Haag, HB. (1949) The effect on rats of chronic administration of sodium chlorite and chlorine dioxide in the drinking water. Report to the Mathieson Alkali Works from H.B. Haag of the Medical College of Virginia. February 7, 1949.

Harrington, RM; Shertzer, HG; Bercz, JP. (1986) Effects of chlorine dioxide on thyroid function in the African green monkey and the rat. J Toxicol Environ Health 19:235-242.

Harrington, RM; Romano, RR; Gates, D; et al. (1995a) Subchronic toxicity of sodium chlorite in the rat. J Am Coll Toxicol 14:21-33.

Harrington, RM; Romano, RR; Irvine, L. (1995b) Developmental toxicity of sodium chlorite in the rabbit. J Am Coll Toxicol 14:109-118.

Hayashi, M; Kishi, M; Sofuni, T; et al. (1988) Micronucleus test in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. Food Chem Toxicol 26:487-500.

Ishidate, M; Sofuni, T; Yoshikawa, K; et al. (1984) Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. Food Chem Toxicol 22:623-636.

Kanitz, S; Franco, Y; Patrone, V; et al. (1996) Associations between drinking water disinfection and somatic parameters at birth. Environ Health Perspect 104:516-520.

Kennedy, SM; Enarson, DA; Janssen, RG; Chan-Yeung, M. (1991) Lung health consequences of reported accidental chlorine gas exposures among pulpmill workers. Am Rev Respir Dis 143:74-79.

Kurokawa, Y; Takamura, N; et al. (1984) Studies on the promoting and complete carcinogenic activities of some oxidizing chemicals in skin carcinogenesis. Cancer Lett 24:299-304.

Kurokawa, Y; Takamura, S; Konishi, Y; et al. (1986) Long-term in vivo carcinogenicity tests of potassium bromate, sodium hypochlorite, and sodium chlorite conducted in Japan. *Environ Health Perspect* 69:221-235.

Lubbers, JR; Chauhan, S; Bianchine, JR. (1981) Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Fundam Appl Toxicol* 1:334-338.

Lubbers, JR; Chauhan, S; Bianchine, JR. (1982) Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide, chlorite and chlorate in man. *Environ Health Perspect* 46:57-62.

Lubbers, JR; Chauhan, S; Miller, JK; et al. (1984a) The effects of chronic administration of chlorine dioxide, chlorite and chlorate to normal healthy adult male volunteers. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 5:229-238.

Lubbers, JR; Chauhan, S; Miller, JK; et al. (1984b) The effects of chronic administration of chlorite to glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient healthy adult male volunteers. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 5:239-242.

Meggs, WJ; Elsheik, T; Metzger, WJ; et al. (1996) Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *Clin Toxicol* 34:383-396.

Meier, JR; Bull, RJ; Stober, JA; et al. (1985) Evaluation of chemicals used for drinking water disinfection for production of chromosomal damage and sperm-head abnormalities in mice. *Environ Mutagen* 7:201-211.

Michael, GE; Miday, RK; Bercz, JP; et al. (1981) Chlorine dioxide water disinfection: a prospective epidemiology study. *Arch Environ Health* 36:20-27.

Miller, RG; Kopler, FC; Condie, LW; et al. (1986) Results of toxicological testing of Jefferson Parish pilot plant samples. *Environ Health Perspect* 69:129-139.

Mobley, SA; Taylor, DH; Laurie, RD; et al. (1990) Chlorine dioxide depresses T3 uptake and delays development of locomotor activity in young rats. In: Jolley, RL, et al., eds. *Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects*, vol. 6. Chelsea, MI: Lewis Publications, pp. 347-358.

Moore, GS; Calabrese, EJ. (1982) Toxicological effects of chlorite in the mouse. *Environ Health Perspect* 46:31-37.

Moore, GS; Calabrese, EJ; Leonard, DA. (1980) Effects of chlorite exposure on conception rate and litters of A/J strain mice. *Bull Environ Contam Toxicol* 25:689-696.

Orme, J; Taylor, DH; Laurie, RD; et al. (1985) Effects of chlorine dioxide on thyroid function in neonatal rats. *J Toxicol Environ Health* 15:315-322.

Paulet, G; Desbrousses, S. (1970) On the action of ClO<sub>2</sub> at low concentrations on laboratory animals. Arch Mal Prof 31(3):97-106.

Paulet, G; Desbrousses, S. (1972) On the toxicology of chlorine dioxide. Arch Mal Prof 33(1-2):59-61.

Paulet, G; Desbrousses, S. (1974) Action of a discontinuous exposure to chlorine dioxide (ClO<sub>2</sub>) on the rat [French with English translation.]. Arch Mal Prof 35:797-804.

Robinson, M; Bull, RJ; Schmaer, M; Long, RF. (1986) Epidermal hyperplasia in the mouse skin following treatment with alternate drinking water disinfectants. Environ Health Perspect 69:293-300.

Scatina, J; Abdel-Rahman, MS; Gerges, SE; et al. (1984) Pharmacodynamics of Alcide, a new antimicrobial compound, in rat and rabbit. Fundam Appl Toxicol 4:479-484.

Selevan, S. (1997) Comments on Italian study: association between drinking water disinfection and somatic parameters by Kanitz et al., Environ Health Perspect 104(5):516-520, 1996. Memorandum to J. Wiltse, U.S. EPA, Washington, DC, May 7.

Suh, DH; Abdel-Rahman, MS; Bull, RJ. (1983) Effect of chlorine dioxide and its metabolites in drinking water on fetal development in rats. J Appl Toxicol 3:75-79.

Taylor, DH; Pfohl, RJ. (1985) Effects of chlorine dioxide on the neurobehavioral development of rats. In: Jolley, RL, et al., eds. Water chlorination: chemistry, environmental impact and health effects, vol. 6. Chelsea, MI: Lewis Publications, pp. 355-364.

Toth, GP; Long, RE; Mills, TS; et al. (1990) Effects of chlorine dioxide on the developing rat brain. J Toxicol Environ Health 31:29-44.

Tuthill, RW; Giusti, RA; Moore, GS; et al. (1982) Health effects among newborns after prenatal exposure to ClO<sub>2</sub>-disinfected drinking water. Environ Health Perspect 46:39-45.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986a) Guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 51(185):33992-34003.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986b) Guidelines for the health risk assessment of chemical mixtures. Federal Register 51(185):34014-34025.

U.S. Environmental Protection Agency. (1986c) Guidelines for mutagenicity risk assessment. Federal Register 51(185):34006-34012.

U.S. Environmental Protection Agency. (1988) Recommendations for and documentation of biological values for use in risk assessment. Prepared by Environmental Criteria and Assessment

Office, Office of Health and Environmental Assessment, Cincinnati, OH. EPA 600/6-87/008. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA, PB88-179874/AS.

U.S. Environmental Protection Agency. (1991) Guidelines for developmental toxicity risk assessment. Federal Register 56(234):63798-63826.

U.S. Environmental Protection Agency. (1994a) Interim policy for particle size and limit concentration issues in inhalation toxicity: notice of availability. Federal Register 59(206):53799.

U.S. Environmental Protection Agency. (1994b) Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. Prepared by Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Research Triangle Park, NC. EPA/600/8-90/066F.

U.S. Environmental Protection Agency. (1994c) Peer review and peer involvement at the U.S. Environmental Protection Agency. Signed by the U.S. EPA Administrator, Carol M. Browner, dated June 7, 1994.

U.S. Environmental Protection Agency. (1994d) Final draft of the drinking water criteria document on chlorine dioxide, chlorite, and chlorate. Office of Science and Technology, Office of Water, Washington, DC. Office of Research and Development, Washington, DC.

U.S. Environmental Protection Agency. (1995) Use of the benchmark dose approach in health risk assessment. EPA/630/R-94/007.

U.S. Environmental Protection Agency. (1996a) Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. Federal Register 61(79):17960-18011. <http://www.epa.gov/nceawww1/cancer.htm>

U.S. Environmental Protection Agency. (1996b) Reproductive toxicity risk assessment guidelines. Federal Register 61(212):56274-56322. <http://www.epa.gov/ORD/WebPubs/repro/>

U.S. Environmental Protection Agency. (1998a) Guidelines for neurotoxicity risk assessment. Federal Register 63(93):26926-26954. <http://www.epa.gov/nceawww1/nurotox.htm>

U.S. Environmental Protection Agency. (1998b) Science policy council handbook: peer review. Prepared by the Office of Science Policy, Office of Research and Development, Washington, DC. EPA 100-B-98-001.

World Health Organization, Regional Office for Europe. (2000) Health for All Statistical Database. Online. European Public Health Information Network for Eastern Europe. <http://www.euphin.dk/hfa/Phfa.asp>

Yokose, Y; Uchida, K; Nakae, D; et al. (1987) Studies of carcinogenicity of sodium chlorite in B6C3F1 mice. Environ Health Perspect 76:205-210.

## APPENDIX A. EXTERNAL PEER REVIEW— SUMMARY OF COMMENTS AND DISPOSITION

The support document and IRIS summary for chlorine dioxide and chlorite have undergone both internal peer review performed by scientists within EPA and a more formal external review performed by scientists in accordance with EPA guidance on peer review (U.S. EPA, 1994c). Comments made by the internal reviewers were addressed prior to submitting the documents for external peer review and are not part of this appendix. The external peer reviewers were tasked with providing written answers to general questions on the overall assessment and on chemical-specific questions in areas of scientific controversy or uncertainty. A summary of significant comments made by the external reviewers and EPA's response to these comments follows.

**Question 1.** Are you aware of any other data/studies that are relevant (i.e., useful for hazard identification or dose-response assessment) for the assessment of the adverse health effects, both cancer and noncancer, of this chemical?

**Comments:** Two reviewers did not find any new relevant studies that would have any impact on the conclusions of this document. Four additional references were mentioned by the two other reviewers. One reviewer concurred that the results of the EPA evaluation agree with IARC (vol. 52, 1991), and there is inadequate evidence for the carcinogenicity of sodium chlorite in experimental animals. One reviewer commented on sensitive subgroups of the population and potential effects on blood chemistry parameters in renal dialysis patients when chlorine dioxide was used as a disinfectant. Also, one reviewer suggested a statement should be made on whether chlorite can be designated as a tumor promoter based on an initiation/promotion study on mouse skin (Kurokawa et al., 1984) and if the promoting activity is related to epidermal hyperplasia induction after topical exposure to sodium chlorite.

**Response to Comments:** The effects of chlorine dioxide and chlorite on human subjects and blood chemistry are described in the *Drinking Water Criteria Document on Chlorine Dioxide, Chlorite, and Chlorate* (U.S. EPA, 1994d) and in this Toxicological Review. All relevant ingestion studies, including the additional studies mentioned by the reviewers, have been evaluated in the drinking water criteria document, which was used in preparing this Toxicological Review. Changes seen in the tumor promoter study on mouse skin were not statistically significant.

**Question 2.** For RfD, RfC, and cancer, where applicable, have the most appropriate critical effects been chosen? For the cancer assessment, are the tumors observed biologically significant?

**Comments:** Two reviewers reiterated that it would appear that NOAELs around 3 mg/kg-day for the neurodevelopmental and behavioral effects are the most appropriate to develop the RfD for the oral exposure route, that the selection of the Paulet and Desbrousses (1972) study

for developing the RfC for chlorine dioxide is appropriate, and also that there is still no adequate evidence for the carcinogenicity of chlorine dioxide or chlorite. Other reviewers also stated that there are inadequate cancer data for risk assessment. One reviewer commented that an independent pathology group should review the histopathology diagnoses in the CMA (1996) study.

**Response to Comments:** The CMA (1996) study was vigorously subjected to independent peer review at EPA and by external reviewers. It was also reviewed by the stakeholders. Additional review of the histopathology diagnoses was not performed because the most sensitive endpoints (neurofunctional effects) were not histologic in nature.

**Question 3.** For RfD and RfC and cancer, have the appropriate studies been chosen as principal?

**Comments:** The external reviewers reiterated that appropriate studies were chosen for chlorine dioxide and chlorite. One reviewer stated that actual study reports cited were not available for review; the reviewer also suggested review of additional studies for irritating effects of chlorine dioxide in humans and questioned whether humans were more sensitive than rodents to chlorine dioxide.

**Response to Comments:** EPA cited the suggested studies as appropriate within the text. Studies describing irritating effects of chlorine dioxide in humans are described in the text. Data on the comparative sensitivity of rodents and humans to chlorine dioxide are not available. The 10-fold uncertainty factor for animal to human extrapolation was deemed an appropriate adjustment for this data gap.

**Question 4.** Studies included in the RfD and RfC and cancer under the heading “Supporting/Additional Studies” are meant to lend scientific justification for the designation of critical effect by including any relevant pathogenesis in humans, any applicable mechanistic information, any evidence corroborative of the critical effects, or to establish the comprehensiveness of the data base with respect to various endpoints. Should some studies be removed?

**Comments:** Reviewers indicated that additional and supporting studies cited for the RfD, RfC, and cancer assessments are appropriate and that no studies should be removed. One reviewer commented that he would question the quality and utility of studies that were conducted 50 years ago when quality assurance procedures and chemical production procedures and specifications were not what they are today. One reviewer asked whether any attempts were made to obtain histopathology slides from the unpublished Haag et al. (1949) studies.

**Response to Comments:** EPA agrees that no additional and supporting studies should be removed from this document. EPA did not attempt to acquire the histopathology slides from the unpublished Haag et al. (1949) chronic studies of chlorine dioxide in rats since they are older studies.

**Question 5.** Are there other data that should be considered in developing the uncertainty factors or the modifying factor? Do you consider that the data support use of different (default) values than those proposed?

**Comments:** One reviewer was unaware of any additional or other data that should be considered in developing the uncertainty factors for chlorine dioxide or chlorite. One reviewer questioned whether it would be useful to review/discuss the risk analysis that supports the use of chlorine dioxide and sodium chlorite as indirect food additives or as components of consumer products such as mouthwash or toothpaste. A comment was made that the report should compare lifetime animal and human oral exposures to chlorine dioxide or chlorite on the basis of mg/kg body weight and mg/mL body surface. One reviewer commented that patients on extracorporeal hemodialysis using home equipment may be potentially exposed to 70–90 times the residues exposed by adults who merely consume the water. A question was raised on the data available to support selection of an uncertainty factor that takes into account for those individuals with deficient glucose-6-phosphate dehydrogenase activity and neonates with sluggish methemoglobin reductase activity.

**Response to Comments:** EPA agrees with a reviewer that additional or other data are not warranted for this risk assessment. EPA followed the customary guideline for risk assessment for development of an RfD derivation. EPA did not examine chlorine dioxide or chlorite as indirect food additives or as components of consumer products such as mouthwash or toothpaste. EPA discussed individuals with deficiency in glucose-6-phosphate dehydrogenase and methemoglobin reductase as a potential susceptible subpopulation in the drinking water criteria document (U.S. EPA, 1994d). EPA thinks that an uncertainty factor of 100 is adequate to protect this group as well as the 80,000 Americans on renal dialysis.

**Question 6.** Do the confidence statements and weight-of-evidence statements present a clear rationale and accurately reflect the utility of the principal study and the comprehensiveness of the data? Do these statements make sufficiently apparent all the underlying assumptions and limitations of these assessments? If not, what needs to be added?

**Comments:** External reviewers indicated that the confidence and weight-of-evidence statements were clearly and rationally presented. One reviewer indicated that the comprehensiveness of the data was adequately presented and the underlying assumptions and limitations of the assessments were sufficiently presented. One reviewer mentioned that the confidence statements for the RfC for chlorine dioxide should indicate whether humans are more susceptible to chlorine dioxide.

**Response to Comments:** Adequate information is not available to determine if humans are more susceptible. EPA has applied a 10-fold uncertainty factor for extrapolation from animals to humans to address this area of uncertainty.

**Question 7.** Is the weight of evidence for cancer assigned at the appropriate level (where applicable)?

**Comments:** External reviewers indicated that cancer assessment was not applicable for chlorine dioxide and chlorite, as the data are inadequate. One reviewer commented that a statement should be made concerning the designation of sodium chlorite as a tumor promoter in mouse skin under the conditions examined in the Kurokawa et al. (1984) study.

**Response to Comments:** The reviewers agreed that the cancer assessment was assigned at the appropriate level. EPA does not agree that such a statement should be made as the increased tumor incidence did not attain statistical significance.

# Anexo 4.

TRABAJO DE INVESTIGACION EXPERIMENTAL  
REALIZADO POR LA ASOCIACION ECUATORIANA DE  
MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA.



DIOXIDO DE CLORO UNA TERAPEUTICA EFECTIVA  
PARA EL TRATAMIENTO DEL SARS-COV2 (COVID-19)

PRESENTADO POR AEMEMI.

Guayaquil, mayo-2020



Factura: 002-993-000000607



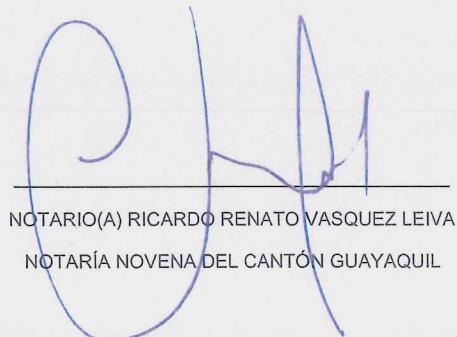
20200901009D00195

## DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO DE FIRMAS N° 20200901009D00195

Ante mí, NOTARIO(A) RICARDO RENATO VASQUEZ LEIVA de la NOTARÍA NOVENA , comparece(n) CARMEN DORITA SARMIENTO BARBA portador(a) de CÉDULA 0909353526 de nacionalidad ECUATORIANA, mayor(es) de edad, estado civil DIVORCIADO(A), domiciliado(a) en GUAYAQUIL, POR SUS PROPIOS DERECHOS en calidad de COMPARTECIENTE; quien(es) declara(n) que la(s) firma(s) constante(s) en el documento que antecede , es(son) suya(s), la(s) misma(s) que usa(n) en todos sus actos públicos y privados, siendo en consecuencia auténtica(s), para constancia firma(n) conmigo en unidad de acto, de todo lo cual doy fe. La presente diligencia se realiza en ejercicio de la atribución que me confiere el numeral noveno del artículo dieciocho de la Ley Notarial -. El presente reconocimiento no se refiere al contenido del documento que antecede, sobre cuyo texto esta Notaria, no asume responsabilidad alguna. – Se archiva un original. GUAYAQUIL, a 6 DE MAYO DEL 2020, (11:17).

  
CARMEN DORITA SARMIENTO BARBA  
CÉDULA: 0909353526



  
NOTARIO(A) RICARDO RENATO VASQUEZ LEIVA  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL





Fecha de nacimiento:

Yo con Cedula de identidad  
de años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores de AEMEMI y Coordinado por Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos: Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular				
Artralgia				
Cefalea				
Dolor torácico al respirar				
Dificultad para respirar				
Vómitos				
Diarrreas				
Dolor de Garganta				
Ardor de garganta				
Anosmia				
Ageusia				
Conjuntivitis				
Tos				
Fiebre				
Otros				

Observación del paciente al tratamiento:

---



---

El tratamiento que brindara los miembros de la Aememi es gratuito

Dr. Mauricio Quiñonez M.  
Presidente AEMEMI



Dr. Carmen Sarmiento B.

Secretaria de AEMEMI

Dr. Roberto García E  
Vocal de AEMEMI



Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es (n) y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

Dr. Repato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS  
EN MEDICINA INTEGRATIVA  
AEMEMI**



**DIOXIDO DE CLORO: UNA ALTERNATIVA EFECTIVA PARA EL TRATAMIENTO DEL SARS-CoV2 (COVID -19)**

Mg. Roberto García Espinoza, Dra. Carmen Sarmiento Barba

Colaboradores:

Mg. Sarita Montoya Carvajal

Dr. Edwin Andrade Vilela

Mg. Sonia Moreira V.

Mg. MT. María Robles U.

Lcda. Lucia Jara Chamba. Apoyo estadístico

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ folio(s) útil(s) en f(s) y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTON GUAYAQUIL

**Resumen**

La pandemia de covid-19 ha producido un golpe fuerte al sistema sanitario a nivel mundial y Latinoamérica, Ecuador es el segundo país con mayor número de contagios y muertes por esta enfermedad. Frente a los diferentes obstáculos de la medicina convencional y a las medidas tardías tomadas por el sistema de salud ecuatoriano de cara a la emergencia sanitaria, la Asociación de Médicos Expertos en Medicina Integrativa (AEMEMI) y educandos de Andreas Kalcker han visto la urgencia de tomar partida en esta lucha por la salud de los ecuatorianos. En este escenario se evidencio la efectividad y toxicidad del Dióxido de cloro en pacientes sintomáticos respiratorios y positivos para SARS-CoV2 (covid-19) a través de un estudio cuasi-experimental en 104 pacientes donde se describió lo observado en relación a uso de CDS. Se constató que el grupo más afectado por Covid-19 corresponde a edades entre 30 y 50 años, siendo el sexo femenino el más prevalente en relación al masculino, en este estudio donde la población femenina fue la que acepto este tratamiento experimental con CDS, por eso nuestras estadísticas arrojan este resultado que se contrapone a las cifras de afectación por covid 19, donde observamos que es más la población masculina la que fallece en datos estadística mundial. En cuanto a la sintomatología destaca la pérdida del olfato n=49, seguidos de los



seca n=45, dolor de garganta n=41, mialgia n=49, fiebre n=40, dolor de espalda n=40, cefalea n=37, perdida de sabores n=36, falta de apetito n=32, dificultad para respirar n=17, escalofríos n=16, diarrea n=12, y vomito n=3, siendo esta la sintomatología inicial obteniendo evidente reducción general de síntomas del 82,2% al cuarto día de tratamiento y el restante 18.8% presento secuelas leves como tos seca y dorsalgia, cabe resaltar que no se registró mortalidad ni efectos adversos en este grupo estudiado. Es prioritario realizar otras investigaciones mediante análisis estadísticos avanzados donde se incluyan criterios a todos los pacientes como pruebas de laboratorio, imágenes, y asegurar una muestra amplia estratificando la gravedad critica, moderada y leve a fin de demostrar de manera certera la efectividad y bajos efectos tóxicos de este Mineral.

## INTRODUCCION

Tomando en cuenta la evidencia sobre el dióxido de cloro, con propiedades antivirales y sus casi inexistentes efectos adversos, AEMEMI en base a la experiencia de los médicos con esta sustancia, sugiere este mineral cuyos beneficios pueden ser prometedores para la situación por la que atraviesa el Ecuador. El Dr. Roberto García Espinoza, con 35 años de experiencia y con formación del ejercicio profesional de medicina integrativa por más de 15 años; ha propuesto el uso de CDS como tratamiento para las personas que han sido afectadas por el covid-19 en la ciudad de Guayaquil por presenta el mayor número de contagios del país, por lo cual llama a colaborar a Doctores experimentados en Medicina Integrativa para hacer el ensayo clínico en población afectada, recibe respuesta afirmativa de los colegas: Dra. Carmen Sarmiento Barba con Mas de 22 años de practica en esta Medicina, al igual que la Dra. Sarita Montoya Carvajal, Dra. Sonia Moreira Vera, epidemióloga con larga experiencia en temas de enfermedades infectocontagiosas, Dr. Edwin Andrade Vilela Especialista en Medicina Atención Primaria de Salud, más adelante se integra Mg. María Robles Urgílez, con experiencia y diplomado en Medicina Tropical, enfermedades inmunodeficiencia como VIH-Sida. Y colabora en la elaboración de datos estadísticos la Lcda. Lucía Jara.

El presente ensayo clínico brinda un tratamiento alternativo contra el Covid- 19, con el fin de determinar efectos benéficos, así como su toxicidad mediante un estudio observacional, prospectivo de serie de casos.



## El objetivo General

Evidenciar la efectividad y toxicidad del CDS en pacientes sintomáticos respiratorios y positivos para SARS-CoV2 (covid-19).

## Objetivos específicos

- Socializar los beneficios del dióxido de cloro frente a infecciones virales a personas con sintomatología asociada a covid-19 y a trabajadores de la salud.
- Evaluar la utilidad y toxicidad del dióxido de cloro en pacientes con sintomatología relacionada a covid-19.
- Describir la mejoría de los síntomas en los pacientes al ingerir dióxido de cloro (CDS) según los protocolos establecidos por la asociación de médicos A.E.M.E.M.I.
- Proponer un esquema de tratamiento con dióxido de cloro a las autoridades sanitarias.

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al Interesado.

06 MAYO 2021

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTON GUAYAQUIL

## CARACTERISTICAS QUIMICAS DEL DIOXIDO DE CLORO:

El dióxido de cloro ( $\text{ClO}_2$ ) es gas de color amarillo verdoso obtenido a partir de la mezcla de clorito de sodio al 25% (NACLO<sub>2</sub>) y ácido clorhídrico al 4% (HCL), este gas tiene un punto de ebullición de 11°C y se caracteriza por ser altamente soluble en agua y por no hidrolizarse en ella. El dióxido de cloro no deja residuos ni llega a acumularse en el cuerpo a largo plazo.

## COMPORTAMIENTO DEL CDS EN EL ORGANISMO

El dióxido de cloro (CDS) al ser ingerido rápidamente se libera y se absorbe por las mucosas estomacales en su mayoría para luego alcanzar la sangre. El dióxido de cloro tiene un comportamiento similar al del oxígeno ya que tiene una afinidad por la acidez (Efecto Bohr). El dióxido de cloro al encontrar un ambiente ácido se disocia en oxígeno y cloro, el cloro al ser muy electronegativo reaccionara con un átomo de sodio para formar cloruro de sodio (NaCl), el



oxígeno reaccionara oxidando los patógenos eliminándonos al desestabilizar su pared celular (bacterias) y la envoltura y cápside proteica (virus).

"Resulta ser que además de los organismos patógenos, la mayoría de las sustancias tóxicas para el cuerpo son ácidas o tienen radicales positivos oxidables, los tumores malignos necesitan para crecer de medio ácido y los tejidos enfermos acumulan residuos ácidos, mismos que luego les molestan en su función, por lo que teóricamente una buena ración de este "antiácido selectivo" corregiría la situación de enfermedad. En los estudios del Dióxido de clorina con malaria, los pacientes pasaban de un estadio totalmente enfermo a un estadio sano en unas 4 horas, lo cual resulta bastante rápido." (Ruiz A. 2009)

Las células humanas no tienen paredes celulares y son aparentemente no afectadas. Es probable que nuestra piel y nuestro cuerpo estén protegidos de los efectos oxidativos generales del ClO<sub>2</sub> por los muchos agentes reductores en nuestras células y sangre como la catalasa, el glutatión, superóxido dismutasa, vitaminas E, C, A, complejo B, ácido úrico, zinc y selenio. Este es probablemente el mismo mecanismo de protección interno que previene el daño del oxígeno y los radicales libres. Las bacterias y los virus no contienen la mayoría de estos compuestos reductores (Alliger, H....).

El dióxido de cloro al tener un potencial oxidativo de 0.95 V tiene la capacidad de eliminar todo tipo de patógeno unicelular sin afectar nuestro cuerpo ya que las células requieren 1.2V para ser destruidas. Gracias a su potencial oxidativo el dióxido de cloro tiene la habilidad de eliminar metales pesados como el aluminio y el mercurio.

El dióxido de cloro no solo elimina patógenos selectivamente, sino que aporta oxígeno aumentando la saturación y alcalinizando el cuerpo al secuestrar los iones hidrógeno para luego formar agua. El aumento de oxígeno se traducirá en energía al estimular a las mitocondrias para la formación de ATP.

### ENSAYOS CLINICOS

No se cuenta con intervenciones científicas publicadas sobre el tratamiento con CDS, los pacientes involucrados en la presente investigación participaron de manera voluntaria autorizando con el respectivo consentimiento informado, cabe

recalcar que formula fue usada primero en médicos de la organización. Los médicos de la AEMEMI pretenden dar una esperanza de vida a los grupos de población poco favorecidos en la atención de salud con recursos económicos bajos que no han podido acceder a una atención médica adecuada en los diferentes sistemas de salud de la ciudad que se encuentran colapsados por la alta demanda de pacientes contagiados. Además de ayudar con al sistema de salud pública en la pronta recuperación y alivio de la sintomatología de los pacientes infectados. Se pretende que este sea un precursor de futuras investigaciones a nivel de Latinoamérica y el mundo que fortalezcan los beneficios que brinda el CDS; para el beneficio de la humanidad especialmente de personas de mediano y bajo nivel económico pues esta fórmula puede estar al alcance de cualquier bolsillo debido a su bajo costo, considerando el número de muertes y morbilidad causada por esta pandemia.

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es(fel) y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

## PRACTICA CLINICA

La infección por el virus de la influenza en el aire de los ratones se puede prevenir con dióxido de cloro gaseoso (ClO<sub>2</sub>).

Este estudio demostró que ClO<sub>2</sub> redujo la función de la hemaglutinina (HA) del virus de la influenza A (H1N1) de manera dependiente de la concentración, el tiempo y la temperatura. El científico N. Ogata tuvo éxito en la inactivación del virus de la influenza al inhibir su capacidad de unión a receptores (Ogata N. 2012)

María e. Alvarez y R. O'brien en su investigación "Mechanisms of Inactivation of Poliovirus by Chlorine Dioxide and Iodine" mostraron que ambos compuestos tienen actividad antiviral al reaccionar con la capcide del poliovirus alterando el pH, encontraron también diferencias en el mecanismo de acción. El yodo actúa deteriorando la capacidad de anclaje del virus a las células mientras que el dióxido de cloro también inactivo al virus de las células infectadas al reaccionar con el ARN viral deteriorando la capacidad del genoma reduciendo la incorporación de uridina en el nuevo ARN viral (Alvarez M; O'brien R., 1982).



Y S Chen y J M Vaughn también estudiaron la inactivación del rotavirus en humanos y simios usando dióxido de cloro y encontraron que a concentraciones de 0.2mg/L a un de pH 8 los virus eran rápidamente inactivados comparando su efectividad con el ozono en un medio alcalino (CHEN Y., VAUGHN J. 1990).

Actualmente existe otro estudio aprobado por US National Library of Medicine titulado *Determination of the Effectiveness of Oral Chlorine Dioxide in the Treatment of COVID 19* donde se revisara, mediante una investigación prospectiva de casos, la eficacia del dióxido de cloro oral en el tratamiento de pacientes con infección por COVID 19. La investigación se llevará a cabo entre abril y junio de 2020 con un diseño cuasi experimental en Colombia y Madrid.

### TOXICIDAD DEL CDS

Muchas evaluaciones han demostrado que los compuestos de ClO<sub>2</sub> no son tóxicos. Cinco décadas de uso no han indicado ningún efecto adverso sobre la salud. Las pruebas de toxicología incluyen ingestión de ClO<sub>2</sub> en el agua potable, adiciones a cultivo de tejidos, inyecciones en la sangre, desinfección de semillas, desinfección de huevos de insectos, inyecciones debajo de la piel de animales y en el cerebro de ratones, administradas a más de 1500 ratas e inyecciones en los tallos de las plantas. Test "estándar" incluyen, mutación de Ames, hámster chino, Ojos de conejo, abrasión de la piel, farmacodinámica y Teratología (Alliger, H). Aunque la toxicidad subcrónica / crónica del dióxido de cloro se ha investigado en varios estudios, sólo Daniel et al. (1990) y Haag (1949) examinaron una amplia gama de puntos finales. Los otros estudios (Bercz et al., 1982; Abdel-Rahman et al., 1984b; Couri y Abdel-Rahman, 1980; Moore y Calabrese, 1982) se centraron en el sistema hematológico. Hasta la fecha, ningún estudio ha examinado el potencial carcinogénico del dióxido de cloro. Estudios en humanos mostró que no hubo efectos nocivos importantes al ingerir 24ppm/L ClO<sub>2</sub> por 12 semanas. (Judith R et al. 1982)

"El ClO<sub>2</sub>, el llamado "biocida ideal" por qué la solución que mata microbios rápidamente no causa ningún daño a los humanos ni a los animales ". "El tiempo de eliminación (del patógeno) es proporcional al cuadrado del tamaño característico de un cuerpo, por lo tanto, los pequeños se eliminarán extremadamente rápido. Por ejemplo, el tiempo de muerte de una bacteria es del orden de milisegundos en una solución de 300 ppm de ClO<sub>2</sub>. Por lo tanto, unos



pocos minutos de tiempo de contacto es suficiente para matar a todas las bacterias, pero lo suficientemente corto para mantener la penetración de ClO<sub>2</sub> en los tejidos vivos de un organismo mayor de forma segura. "(Noszticzius Z Et al 2013).

Investigaciones sobre el ClO<sub>2</sub> han especificado que cuando se forma por activación el dióxido de cloro, una pequeña porción de él se transforma en su conjugado, que casualmente es el ácido hipocloroso, la sustancia que los neutrófilos y macrófagos vierten sobre los microbios para combatirlos. De allí su efecto antibiótico (Ruiz A. 2009)

## DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El estudio se llevó a cabo en Ecuador en la ciudad de Guayaquil, desde el 26 de marzo a 10 de abril del 2020 mediante un estudio cuasi-experimental descriptivo, prospectivo de serie de casos cuya selección de la muestra fue de tipo no probabilística, por conveniencia, considerando a los mismo pacientes la población y muestra donde participaron 104 personas, de manera voluntaria, incluye pruebas positivas para covid-19, sintomáticos respiratorios para la enfermedad, así como de individuos que tuvieron contacto con personas infectadas. El grupo de médicos socializo con cada paciente los beneficios y toxicidad conocida del dióxido de cloro (CDS) el cual se entregó, explicando las dosis a ingerir, así como su periodicidad de la formula, dando seguimiento los posteriores días al tratamiento y analizar resultados.

### Criterios de inclusión:

- a. Covid 19 positivos
- b. Algunos de los síntomas característicos de covid 19
- C. Edad entre 18 y 80 años

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es fija y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

### Criterios de exclusión:

- a. Covid 19 negativos b.
- b. Insuficiencia renal IV / VI.
- c. Insuficiencia cardíaca congestiva.
- d. Pacientes que toman anticoagulantes, particularmente Warfarina sódica



- e. niños menores de 14 años y mayores de 14 sin consentimiento de los padres

#### Tratamiento propuesto

Se recomienda tomar el protocolo F o C, o ambos dependidos de la gravedad del paciente y del criterio médico. A continuación, se describe los diferentes protocolos:

soy sup sionetaus al paciebocajt obijó le se cinemteurco ebd obsequios  
pa illis qd esbliedrdo euan solvivim qd endre heber eogistibm y collidrdo

#### PROTOCOLO F

- Diluir 20ml de CDS en 500ml de agua
- Tomar 65 ml c/15 min x 2 horas

#### DESCANSAR 2 HORAS

- Diluir 10ml de CDS en 500ml de agua.
- Diluir 10ml de CDS en 500ml de agua
- Tomar 63 ml c/hora 8 tomas

#### PROTOCOLO C

- En pacientes positivos graves y sintomáticos tomar dosis de ataque o protocolo F por 2 o 3 días según síntomas y mejoría, pasar a dosis de mantenimiento o protocolo C y tomar por 7 días más.
- En pacientes que hayan tenido contacto con casos positivos tomar dosis de mantenimiento o protocolo C de 5 a 10 días.
- En niños menores de 5 años se debe dividir la dosis a la mitad igual 10 días de tratamiento
- Se recomienda inclusive tomar hasta 20 días de tratamiento dependiendo de la patología.
- Además, se puede administrar por vía parenteral en casos especiales. La dosis es de 30ml de CDS en 250 ml de solución salina 0.9% a 14 gotas por minuto.

#### Recomendaciones

- Paciente o cualquier persona que vaya a iniciar tratamiento debe haber ingerido alimentos media hora antes.



- No se recomienda la ingestión en niños menores de 1 año debido que la madre a través de la leche materna pasa el ácido láurico que tiene un efecto antiviral.
- Mantener una adecuada alimentación, hidratación y control del metabolismo.

#### Possibles precauciones y contraindicaciones

El dióxido de cloro reacciona con antioxidantes y diversos ácidos, por lo que no se recomienda el uso de la vitamina C o ácido ascórbico durante el tratamiento, debido a que anula la eficacia del CDS en la eliminación de patógenos (el efecto antioxidante de uno impide la oxidación selectiva de otro). Por lo tanto, no es aconsejable tomar antioxidantes durante los días de tratamiento. En los casos de pacientes con tratamiento de warfarina, se debe comprobar constantemente los valores para evitar casos de sobredosis, ya que se ha comprobado que el dióxido de cloro mejora el flujo sanguíneo.

Si bien el CDS es muy soluble en el agua, presenta la ventaja que no se hidroliza, por lo que no genera trihalometanos tóxicos que son precursores cancerígenos.

#### RESULTADOS

Tabla # 1. Frecuencia De Casos Por Síntomas Covid-19.

SINTOMAS	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
FIEBRE	18	14	32
ESCALOFRIO	7	7	14
DOLOR MUSCULAR	33	29	62
TOS SECA	42	37	79
DOLOR DE CABEZA	18	19	37
DOLOR DE ESPALDA	37	33	69
DIFICULTAD AL RESPIRAR	11	17	28
VOMITO	2	6	8
DIARREA	6	11	17
DOLOR DE GARGANTA	20	25	45
PERDIDA DEL OLFAUTO	35	32	68

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al Interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



PERDIDA DE SABORES	19	20	39
FALTA DE APETITO	16	14	31

Fuente: Consentimiento informado de pacientes

Análisis: En relación a la sintomatología destaca la tos seca n=79, seguidos de dolor de espalda n=69, pérdida del olfato n=68, mialgia n=62, dolor de garganta n=45, cefalea n=37, fiebre n=32, falta de apetito n=31, dificultad para respirar n=28, escalofríos n=14, diarrea n=17, y vomito n=8.

Tabla # 2.

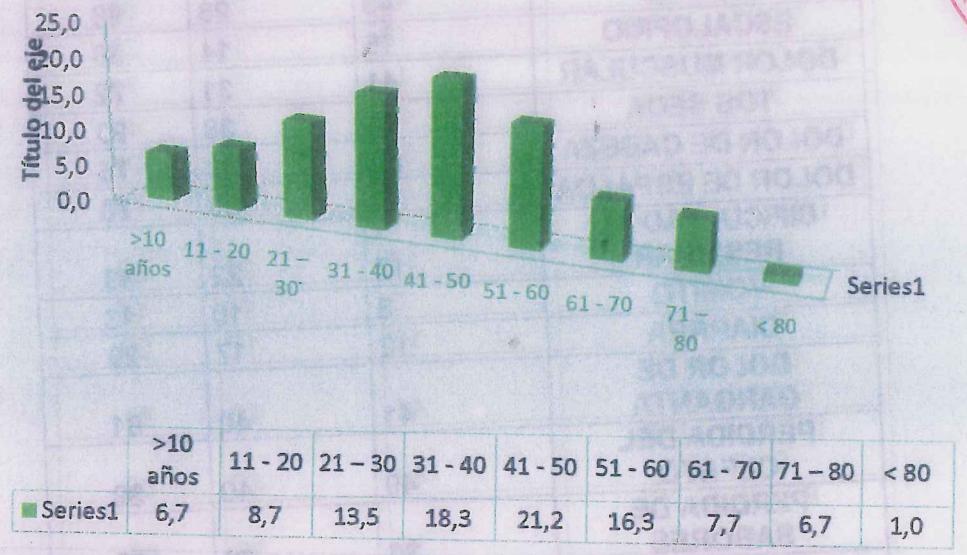
EDAD	SEXO				TOTAL	PORCENTAJE
	FEMENINO	%	MASCULINO	%		
>10 años	3	2,9	4	3,8	7	6,7
11 - 20	6	5,8	3	2,9	9	8,7
21 - 30	7	6,7	7	6,7	14	13,5
31 - 40	12	11,5	7	6,7	19	18,3
41 - 50	9	8,7	13	12,5	22	21,2
51 - 60	7	6,7	10	9,6	17	16,3
61 - 70	5	4,8	3	2,9	8	7,7
71 - 80	5	4,8	2	1,9	7	6,7
< 80	1	1,0	0	0,0	1	1,0
TOTAL	55	52,9	49	47,1	104	100,0

Fuente: Consentimiento informado de pacientes

Grafico 1.-



### Distribucion De La Poblacion Por Grupos Etareos



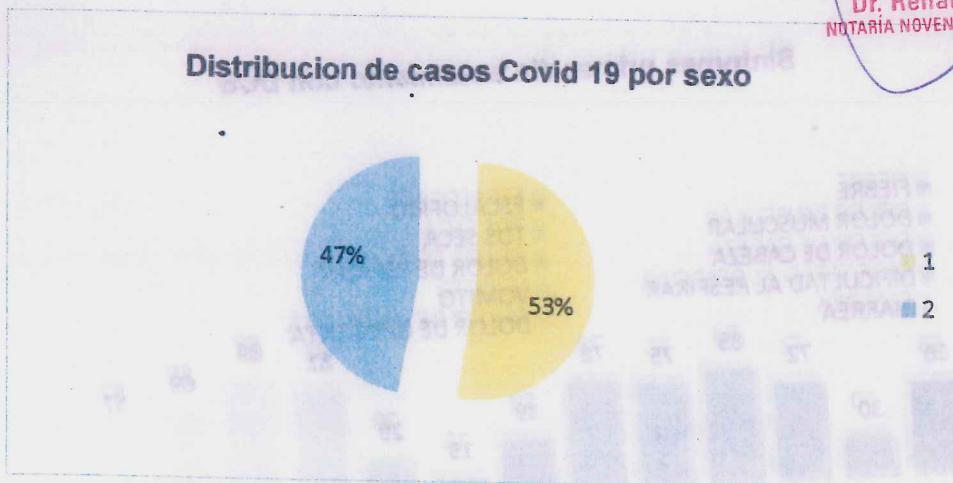
**Análisis:** se observa que mayor prevalencia entre 10 a 50 años con el 21,2% de los casos (n= 22); seguidos de 31 a 40 años con el 18,3% (n= 19) y 51 y 60 años con el 16,3% (n= 17) el restante grupo de distribuye de forma similar disminuyendo en edades extremas de la vida como menores de 10 años y adultos mayores de más de 71 años.

Por favor, que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en roja(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

Grafico 2.-



**Análisis:** se observa que el sexo femenino es el grupo más afectado con el 52,9% el sexo masculino representa el 47%.

Tabla 3.- Distribución De Sintomatología según Dia de Tratamiento (Dia 1)



SINTOMAS	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
FIEBRE	40	28	68
ESCALOFRIO	16	14	30
DOLOR MUSCULAR	41	31	72
TOS SECA	45	38	83
DOLOR DE CABEZA	37	38	75
DOLOR DE ESPALDA	40	38	78
DIFICULTAD AL RESPIRAR	17	22	39
VOMITO	3	10	13
DIARREA	12	17	29
DOLOR DE GARGANTA	41	40	81
PERDIDA DEL OLFAUTO	49	40	89
PERDIDA DE SABORES	36	33	69
FALTA DE APETITO	32	25	57

Fuente: Consentimiento informado de pacientes

Grafico 3.-

### Sintomas primer dia tratamiento con DCS



Análisis: En relación a la sintomatología en pérdida del olfato n=89, seguido de tos seca n=83, dolor de garganta n=81, dolor de espalda n=78, fiebre n=68,



mialgia n=72, cefalea n=75, perdida de sabores n=69, falta de apetito n=57, dificultad para respirar n=39, escalofríos n=30.

En cuanto al sexo femenino destaca la pérdida del olfato n=49, seguido de tos seca n=45, dolor de garganta n=41, mialgia n=49, fiebre n=40, dolor de espalda n=40, cefalea n=37, perdida de sabores n=36, falta de apetito n=32, dificultad para respirar n=17, escalofríos n=16, diarrea n=12, y vomito n=3, lo que se asemeja al grupo masculino.

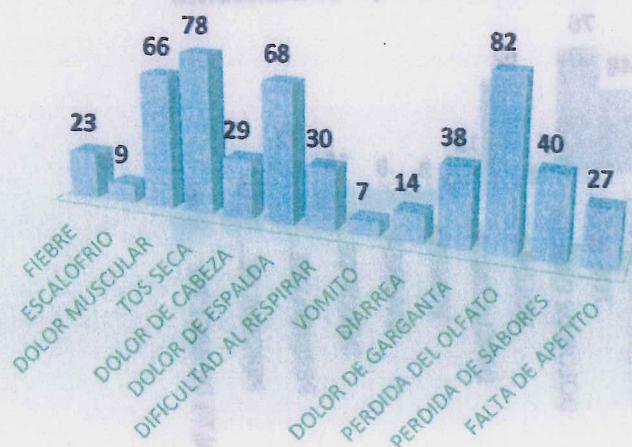
Tabla # 4.- Distribución De Sintomatología según Dia de Tratamiento (Dia 2)

SINTOMAS	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
FIEBRE	12	11	23
ESCALOFRIO	3	6	9
DOLOR MUSCULAR	35	31	66
TOS SECA	41	37	78
DOLOR DE CABEZA	14	15	29
DOLOR DE ESPALDA	37	31	68
DIFICULTAD AL RESPIRAR	12	18	30
VOMITO	2	5	7
DIARREA	4	10	14
DOLOR DE GARGANTA	14	24	38
PERDIDA DEL OLFAUTO	44	38	82
PERDIDA DE SABORES	18	22	40
FALTA DE APETITO	13	14	27

Fuente: Consentimiento informado de pacientes

Grafico # 4.-

Sintomas segundo dia postratamiento DSC



Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(s) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útil(es) es falso y exacto(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



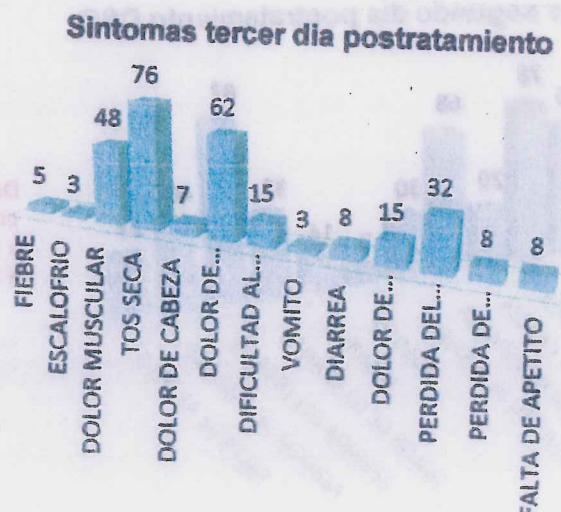
**Análisis:** En relación a la sintomatología destaca la pérdida del olfato n=82, seguido de tos seca n=78, dolor de espalda n=68, mialgia n=66, dolor de garganta n=38, perdida de sabores n=40, dificultad para respirar n=30, cefalea n=29, falta de apetito n=27, fiebre n=23, escalofríos n=16, diarrea n=14, y vomito n=7.

**Tabla # 5. Distribución De Sintomatología según Dia de Tratamiento (Dia 3)**

SINTOMAS	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
FIEBRE	2	3	5
ESCALOFRIO	1	2	3
DOLOR MUSCULAR	23	25	48
TOS SECA	39	37	76
DOLOR DE CABEZA	3	4	7
DOLOR DE ESPALDA	33	29	62
DIFICULTAD AL RESPIRAR	5	10	15
VOMITO	1	2	3
DIARREA	3	5	8
DOLOR DE GARGANTA	5	10	15
PERDIDA DEL OLFAUTO	13	19	32
PERDIDA DE SABORES	3	5	8
FALTA DE APETITO	4	4	8

Fuente: Consentimiento informado de pacientes

**Grafico # 5.**





Análisis: En relación a la sintomatología destaca la tos seca n=76, dolor de espalda n=62, mialgia n=48, pérdida del olfato n=32, dolor de garganta n=15, dificultad para respirar n=15, perdida de sabores n=8, falta de apetito n=8, diarrea n=8cefalea n=7, fiebre n=5 , escalofríos n=3, y vomito n=3.

Tabla # 6. Distribución De Sintomatología según Dia de Tratamiento (Dia 4)

SINTOMAS	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
FIEBRE	1	0	1
ESCALOFRIO	0	1	1
DOLOR MUSCULAR	14	16	30
TOS SECA	35	27	62
DOLOR DE CABEZA	1	1	2
DOLOR DE ESPALDA	22	27	49
DIFICULTAD AL RESPIRAR	2	4	6
VOMITO	0	0	0
DIARREA	3	1	4
DOLOR DE GARGANTA	0	1	1
PERDIDA DEL OLFAUTO	5	3	8
PERDIDA DE SABORES	1	0	1
FALTA DE APETITO	2	0	2

Fuente: Consentimiento informado de pacientes

Doy FE que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) útil(es) es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTON GUAYAQUIL

Grafico # 6.-





Análisis: En relación a la sintomatología destaca la tos seca n=62, dolor de espalda n=49, mialgia n=30, pérdida del olfato n=8, dificultad para respirar n=6, diarrea n=4, cefalea n=2, falta de apetito n=2, fiebre n=1, escalofrios n=1, dolor de garganta n=1, perdida de sabores n=1 y vomito n=0.

Tabla # 8: Distribución de los síntomas en los pacientes ingresados en el estudio sobre CDS

SINTOMAS		
TOTAL	MUJERES	HOMBRES
17	03	14
11	11	00
08	01	07
58	35	23
5	12	4
08	15	9
03	8	5
03	0	0
02	1	1
1	1	0
1	0	1
1	0	1

Tabla # 8

DISTRIBUCION DE 11 PACIENTES INGRESADOS EN ESTUDIO SOBRE CDS  
CON EXAMENES HEMATOLOGICOS Y TAC DEL 24 DE MARZO AL 10 DE  
ABRIL 2020-AEMEMI 2020

LINF OCITO	NEUTROFILO	DIMERODA	FERRITINA	HDL	TGOL	TGP	TTP	TPR	PC	IgM	IgG	UREA	CREATININA	R	TA
40.1 %	X103/UL	0.3	49.36	0	20	19	21	.2	10	0	260	117	0.6	N	N
39.5 %			117.8				34	11		*	8*	18	5	O	O
48.4		0.2	0*	0	24	33	.4	.2	0	62*	160		0.8	N	O
50.1 %*	42.9	245*	773*	40	40*	18	2*	0	0.6	0	3*	19	9	O	O
37.5 %	52.3	115*	251*	74			0	0	0.2	0	0	23	1	N	SI
			656*	40*								0.7	8	O	O



17.9 %*	70.3*		605,6 *	0	15			39. 6*			15		N O	S I
47%	46,5	0	262*	146 .33 * 40*	69 * 0			0.1 0	0	0	22		N O	N O
30.7 %	61	0.30	0	0	0	0	0	0	0	0	0		N O	N O
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		O %	O %
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		SI	SI
5.4%*	90.9*	8.5	934.8 * 0	25	22	0	0	11. 10*	0	0	0		N O	N O
22.3 %*	64.8	1.5	434.9 * 23	28	31 .8	10 .4	0.2 8	IGE 68/ 135	25*	35	0.7 1		N O	N O
47.3 %	42	172	775.9 *.85 * 32		11 .2 0	12 7	0.4 1				1.2 4			

Análisis: se observa que los biomarcadores de al menos el 70% de los pacientes (n=12) donde se realizaron pruebas de laboratorio como FERRITINA, DOMERO D, PCR, TGO, TGP resultaron alteradas en el ensayo clínico así como la inversión de la fórmula linfocitos y neutrófilos.

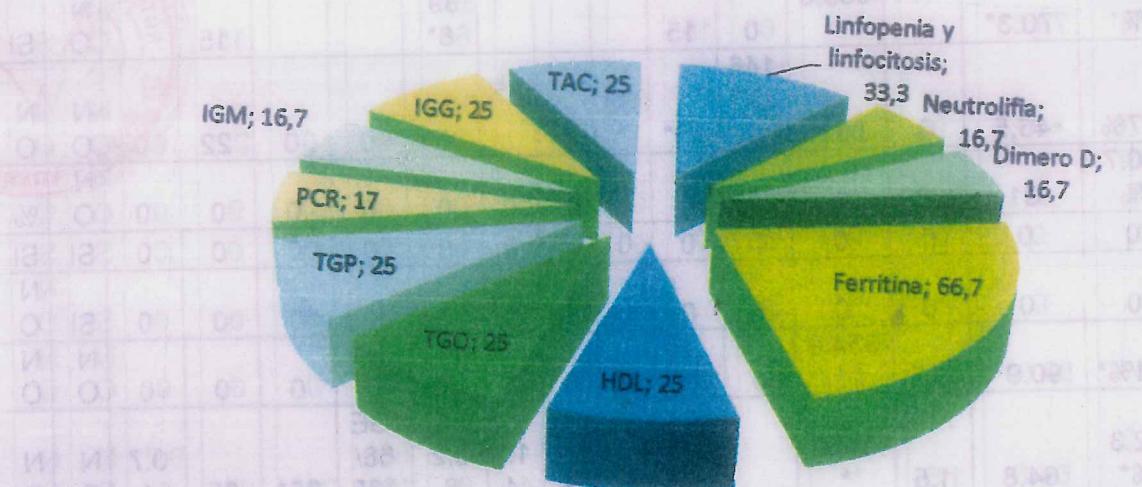
\* alteración según resultado de laboratorio

Linfopenia y linfocitosis	eutrolifimero	erritin	HDL	TGO	TGP	PCR	IGM	IGG	TAC
4	2	2	8	3	3	3	2	2	3
33,33	16,67	16,67	66,67	25,00	25,00	25,00	16,67	16,67	25,00

Grafico 3.8

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ feja(s) útiles es fai y exacto(a) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al Interrogado.

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



**Análisis:** se observa que la ferritina fue el biomarcador con mas alteraciones en el grupo de estudio de pacientes que realizaron las pruebas de laboratorio y refleja el 66,7%, seguidos de la Inversión de linfocitos 33,3%, HDL 25%, TGP 25%, Neutrófilo con el 16,6%, DIMERO D 16,6 %, PCR 16,6, IGM 16,6, IGG 25%.

Tabla # 10 Proporción de los pacientes cuyo síntomas al cuarto dia de tratamiento donde demuestra la reducción de los

	Manifestaciones iniciales	Síntomas 4 dia	%	Reducción
<b>FIEBRE</b>	68	1	1,5	-98,53
<b>ESCALOFRIO</b>	30	1	3,3	-96,67
<b>DOLOR MUSCULAR</b>	72	30	42	-58,33
<b>TOS SECA</b>	83	62	75	-25,3
<b>DOLOR DE CABEZA</b>	75	2	2,7	-97,33
<b>DOLOR DE ESPALDA</b>	78	49	63	-37,18
<b>DIFICULTAD AL RESPIRAR</b>	39	6	15	-84,62
<b>VOMITO</b>	13	0	0	-100
<b>DIARREA</b>	29	4	14	-86,21
<b>DOLOR DE GARGANTA</b>	81	1	1,2	-98,77
<b>PERDIDA DEL OLFAUTO</b>	89	8	9	-91,01
<b>PERDIDA DE SABORES</b>	69	1	1,4	-98,55
<b>FALTA DE APETITO</b>	57	2	3,5	-96,49

Como se observan en las tablas # 10 existe una disminución general de 82,2 % de la sintomatología por covid19, posterior a administrar el tratamiento con Dióxido de cloro al cuarto dia de tratamiento, el restante 18.8% presento secuelas leves como tos seca 75% y dorsalgia 63%, mialgia 42%, y del 15%, 1,4% presento dificultad para respirar, perdida del olfato, diarrea, anorexia, escalofríos, cefalea, fiebre, ageusia consecutivamente. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes falleció y no se asegurar con certeza que los síntomas diarreicos descritos en la literatura por CDS sean causados por la ingesta del mismo ya que la sintomatología por Covid-19 es variada incluso con síntomas digestivos sobre cuadro diarreicos, además son pacientes que ingresaron al estudio con este cuadro, por ende, se puede establecer que la diarrea es a causa de cuadro viral.

Así mismo es importe mencionar que el 11,53 % de los pacientes se realizaron exámenes de laboratorio y TAC de tórax, se identifica que el 66% de los pacientes recental alteraciones de ferritina, seguidas de linfopenia y leucopenia. Además, el 40 % de los pacientes presentaron síntomas de covid19 y el 30 % corresponden a contactos de los pacientes los cuales se incluyeron en el estudio. Lo cual limita el estudio, la mayor parte de pacientes incorporados en el estudio son de bajos recursos económicos y no cuentan con medios económicos para la realización de las pruebas confirmatorias ni de evolución, sin embargo, es evidente la mejoría clínica de esta serie de casos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se constató que el grupo más afectado por Covid-19 en este estudio corresponde a edades entre 30 y 50 años, siendo el sexo femenino el más afectado. ( se considera aquí, que fueron las mujeres las mas preocupadas por su salud, y las que aceptaron someterse a este estudio experimental con CDS)

En relación a la sintomatología destaca una reducción sintomática posterior a los cuatro días de tratamiento de la fiebre de 98,5%, escalofríos 96,7%, mialgias 58,3%, cefalea 97,3%, dorsalgia 37,2%, dificultad para respirar 84,6%, vómito 100%, diarrea 86,2%, odinofagia 98,8%, anosmia 91%, ageusia 98,6%, anorexia 96,5%.

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) de la(s) copia(s) que antecede(n) útiles es fie y exacta(s) a ORIGINAL que me fue exhibido y que devolví al Interesado.

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



Existe una disminución general de 82,2 % de la sintomatología por covid19, posterior a administrar el tratamiento con Dióxido de cloro al cuarto día de tratamiento, el restante 18,8% presento secuelas leves como tos seca y dorsalgia.

El biomarcador más alterado en el grupo de estudio de pacientes que realizaron las pruebas de laboratorio fue la ferritina con el 66,7%, seguidos Inversión de linfocitos 33,3%, HDL 25%, TGP 25%, Neutrofilia con el 16,6%, DIMERO D 16,6 %, PCR 16,6, IGM 16,6, IGG 25%.

No se registraron fallecimientos en este grupo de estudio, tampoco notificaciones de efectos tóxicos y adversos.

Con estas observaciones es relevante que las Autoridades sanitarias del ecuador permitan el acceso alternativo como coadyuvante en el tratamiento de para SARS-CoV2 para evitar tasa de mortalidad elevadas en el país, se propone usar el dióxido de cloro a mayor escala.

## BIBLIOGRAFIA

- Norio Ogata. (2012). *Inactivation of influenza virus haemagglutinin by chlorine dioxide: oxidation of the conserved tryptophan 153 residue in the receptor-binding site.* Recuperado de <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/vir.0.044263-0>
- Alliger, H. (s. f.). *An Overall View o f ClO<sub>2</sub>* (pag 11). Recuperado de <http://www.frontierpharmvet.com/clo2.pdf>
- Judith R. Lubbers, Sudha Chauhan, and Joseph R. Bianchine. (1982). *Controlled Clinical Evaluations of Chlorine Dioxide, Chlorite and Chlorate in Man* (v 46). Recuperado de <https://andreaskalcker.com/wp-content/uploads/2016/04/2.-Controlled-Clinical-Evaluations-of-ClO2-in-Man.pdf>
- Zoltán Noszticzius, Maria Wittmann, Kristóf Kály-Kullai, Zoltán Beregvári, István Kiss, Zsolt Rosivall, and János Szegedi . (2013, Noviembre 5). US National Library of Medicine National Institutes of Health. Recuperado 12 de abril de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3818415/>



- Daniel, FB; Condie, LW; Robinson, M; et al. (1990) Comparative subchronic toxicity studies of three disinfectants. J Am Water Works Assoc 82:61-69.
- Yogendra Patel, Ph.D., Diana Wong, Ph., U. S. E. P. A. (2000). **TOXICOLOGICAL REVIEW OF CHLORINE DIOXIDE AND CHLORITE**. Recuperado de <https://andreaskalcker.com/wp-content/uploads/2016/04/3.-EPA-Review-Toxicity-of-ClO2.pdf>
- Alfredo Ruiz, Dr. (2009). Efectos del dióxido de cloro en enfermedades rebeldes a los tratamientos convencionales (pag 8). Recuperado de <https://clinicamontetabor.files.wordpress.com/2014/02/investigacic3b3n-sobre-el-msm.pdf>
- Maria E. Alvarez and R. T. O'brien, Mechanisms of Inactivation of Poliovirus by Chlorine Dioxide and Iodine. (1982). *American Society for Microbiology*, 44, 3-8. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC242149/pdf/aem00180-0060.pdf>
- YU-SHIAW CHENI, JAMES M. VAUGHN. (1990). Inactivation of Human and Simian Rotaviruses by Chlorine Dioxide. *American Society for Microbiology*, vol 56(no.5), 2-4. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC184410/pdf/aem00086-0169.pdf>

## CONCLUSIONES

Con este estudio se comprobó que el Dióxido de cloro a las dosis adecuadas e intervención temprana( fases 1,2 y 3) en pacientes con pruebas y sintomatología covid,19 remitió el 97%, y el 3% de pacientes en fase con CID, no necesitaron hospitalización, sólo soporte médico y seguimiento en casa, continuo, de ahí la importancia de que debe ser un Medico conocedor de la fisiopatología humana, el que maneje la administración y supervisión del paciente covid 19 positivo y sus contactos, para obtener los resultados terapéuticos deseados y no se malverse el buen uso terapéutico de esta formulación como es el Dióxido de cloro.ya que es el facultativo si paciente esta en fase 4-5 de covid 19, quien realiza la derivación hospitalaria en caso de ser necesario.

Con fines de investigación y por la premura de salvar vidas, hemos realizado estudio con CDS para covid 19 durante 10 días a las dosis ya citadas anteriormente, pero damos la recomendación que toma debe ser de 21 días de tratamiento.

## RECOMENDACIONES

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva

Detectar en fase precoz cuando la sintomatología recién empieza covid 19.

Educar a la población en cuanto aceptar que tienen esta sintomatología ya que la negación por estigmatización, hace que avance la enfermedad y paciente acude cuando tiene insuficiencia respiratoria.

Venir con exámenes de Biometria hemática como te llega el paciente, las condiciones clínicas del mismo, y luego del tratamiento con CDS hacer otra biometría Hemática.

El uso del Dióxido de cloro como preventivo es 100% eficaz y sin efectos colaterales, con este trabajo de investigación lo hemos comprobado, por lo tanto, recomendamos que se siga replicando la investigación, para que así se escuche las voces de los beneficiados que es la humanidad, y salir de esta pandemia a la brevedad posible.

Suscriben este trabajo de Investigación sobre el uso del CDS como tratamiento para Covid 19:

Dr. Roberto Edmundo García Espinoza C.I 0101415958

Dra. Carmen Dorita Sarmiento Barba C.I 0909353526

Dra. Sarita Marisol Montoya Carvajal C.I 0907715841

Dr. Edwin Enrique Andrade Vilela C.I 0801616392

Dra. Sonia Honoria Moreira Vera C.I 0912565181

Dra. María Dolores Robles Urgílez C.I 0919589457

Lcda. Fabiola Lucía Jara Chamba, C.I 1104351844

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

08 MAYO 2020  
Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTON GUAYAQUIL

ANEXOS

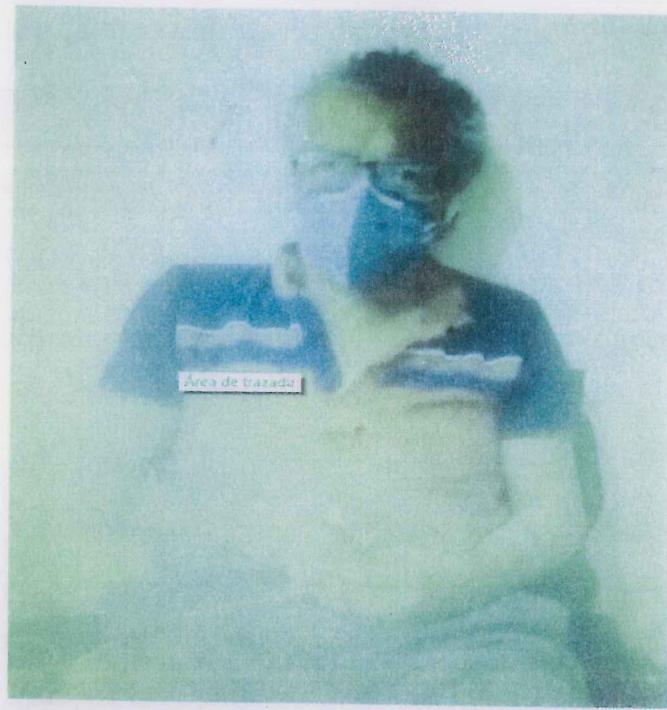


Foto # 1: Evidencia el uso Intravenosos de dióxido de cloro en paciente con Covid 19.



Foto # 2: Evidencia el uso Intravenosos de dióxido de cloro, uso preventivo.

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) útiles es falso y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.





**Foto # 3: Entrevista con el Viceministro salud del Ecuador Dr. Carrasco, donde se sugiere uso de dióxido de cloro en pacientes con Covid 19.**



**Foto # 4: AEMEMI frente a la lucha tratando pacientes con Covid 19.**

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ folio(s) Utilles es fie y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que davíelvo al interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTON GUAYAQUIL



**Foto # 5. Familia agradecida que fue tratada con dióxido de cloro para Covid 19.**

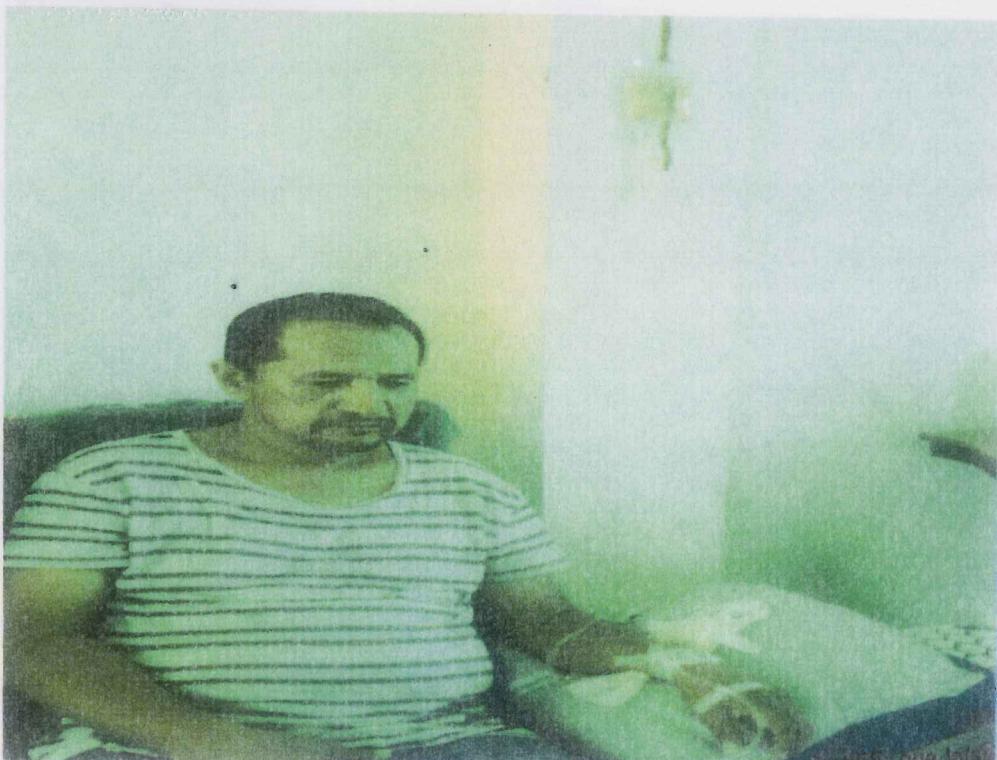


Foto # 6: el uso Intravenoso de dióxido de cloro en paciente con Covid  
19.

**Supongo que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útil(es es fiable(s) y que me fue exhibido(s) en su OFICINA original que me fue exhibido(s) y que devuelto(s) al infractor(s).**

**Dr. Renato Vásquez Leiva**  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



**Foto # 7:** Miembros activos de AENEMI participando en el tratamiento con de dióxido de cloro en paciente con Covid 19.



**Foto # 8:** AEMEMI participando activamente en el tratamiento con de dióxido de cloro en paciente con Covid 19 Positivo Preparación y entrega gratuita del mineral.

Doy fe que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útil(es) es(f)e y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

08 MAYO 2020  
Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENTA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



Foto # 9: Entrega de dióxido de cloro preparado para uso en pacientes con Covid 19 positivo.

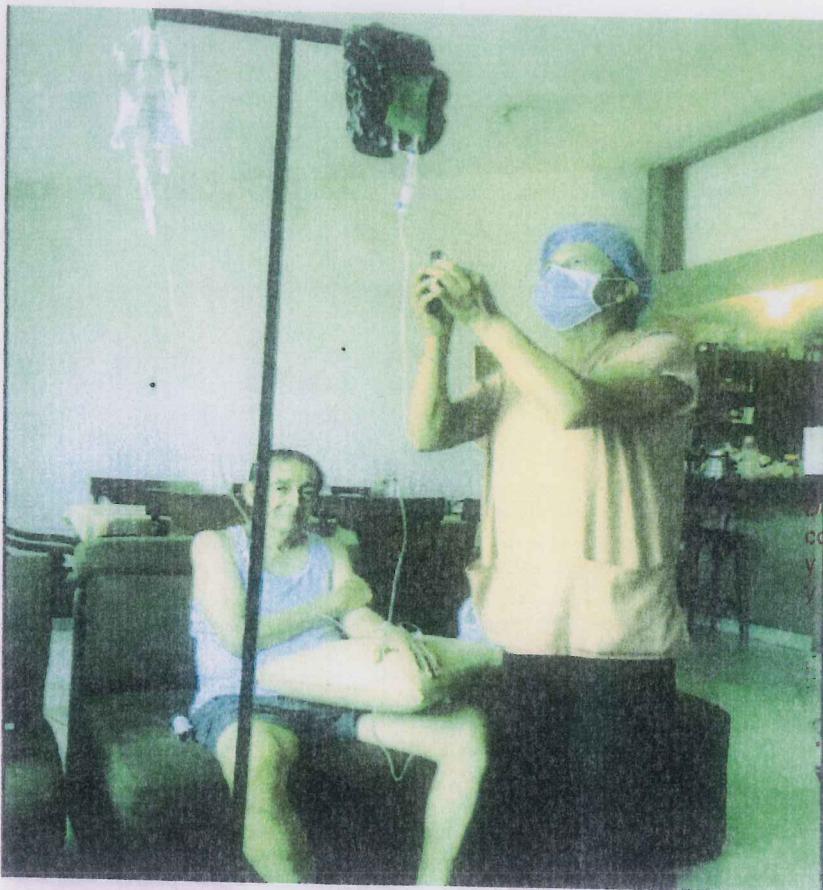


Foto # 10: Miembros activos de AEMEMI participando en el tratamiento con dióxido de cloro en paciente con Covid 19.



**Foto # 11: Contactos pacientes Covid19- positivo firmando consentimiento informado para el Uso de DSC**



**Foto # 12: Miembros activos de AEMEMI movilizando para visita domiciliaria entregando además tratamiento con de dióxido de cloro en pacientes con Covid 19.**

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) Últiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al Interesado.

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENTA DEL CANTON GUAYAQUIL



**Foto # 13: AEMEMI realizando seguimiento en el tratamiento con dióxido de cloro en paciente con Covid 19**



### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS Y SU CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PACIENTES COVID19

Guayaquil 26 de marzo 2020

**ASOCACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA**

**GRUPO AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA COORDINADOR**

#### Consentimiento voluntario

**NOMBRE:**

**DIRECCION:**

**TELEFONO:**

**Grupo Sanguíneo**

Prueba COVID-19 ..... NO..... Fecha de inicio síntomas:

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es firme y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTON GUAYAQUIL

D 6 MAYO 2020

Fecha de nacimiento:

Yo con Cedula de Identidad \_\_\_\_\_ de años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores de AEMEMI y Coordinado por Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 ml tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos: Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular				
Artralgia				
Cefalea				
Dolor torácico al respirar				
Dificultad para respirar				
Vómitos				
Diarrreas				
Dolor de Garganta				
Ardor de garganta				
Resfriado				
Ageusia				
Conjuntivitis				
Tos				
Fiebre				
Otros				

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) útiles es fie y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

El tratamiento que brindara los miembros de la Aememi es gratuito

Dr. Mauricio Quiñonez M. - Dr. Renato Vásquez Leiva - Carmen Sarmiento B.

Presidente AEMEMI

Secretaria de AEMEMI

Dr. Roberto Garcia E.

Vocal de AEMEMI



ACUERDO MINISTERIAL DEL MOP N° 0188  
ABR 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

AL. S. P. Acuerdo Ministerial 0188 - 2017

Teléfono: (099) 900313176 - 09944678471

Dirección: Cola Guayaquil Mz 12 villa 16



EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo CDS Y AEMEMI ECUADOR Dr. R. GARCIA

Consentimiento voluntario

Tipo Sangüíneo O+

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO .....

INICIA TTO CDS. SI ... NO ... CUANTOS MIENBROS SON .... TOMAN CDS SI ... NO .....

Yo... Mauricio Quiñonez con Cedula de identidad 01129555K de.... años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos: 5 Firma de consentimiento:

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				X
Escalofrío				X
Dolor Muscular				X
Tos seca				X
Dolor de cabeza	✓			X
Dolor de espalda		✓		X
Dificultad al respirar				X
Vomitos	✓			X
Diarreas	✓	✓		X
Dolor de Garganta	✓	✓		X
Perdida olfato				✓
Perdida sabores				✓
Falta de apetito				X

Observación del paciente al tratamiento:

Poc de síntoma solo 1 sintoma sin ningún

Doy FE que la(s) copia(s) que antecede(a)  
constante(s), en \_\_\_\_\_ folio(s) que es el  
y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido  
y que devuelvo al interesado.

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMENI

06 MAYO 2020 Dr. Roberto García  
Vocal AEMENI



**• ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA**

M.º 1. Acuerdo Ministerial C.E.S. - 2017

Decreto Ejecutivo 10 de octubre 2017

Derección: Calle Guayaquil N° 1, villa 16

ACTA DE TRABAJO N° 001-AEMEMI  
Nov 2017

**EL TRABAJO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE** *Guobocero*

**TELEF.** 09 850 014832

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO** *DRH*

Prueba COVID-19 SI..... *NO*..... Fecha DE SINTOMAS INICIO *20-3-2020* Acuerdo a C.E.S

TTO CDS. *SI*. NO ... No DE MIENBROS 3 TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + *sin tamografía*  
*en el gas dentro*  
 Yo *José Luis Durán Mirando* con Cedula de identidad *010380082*, de *46* años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos... *3* Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	<i>✓</i>			
Escalofrío	<i>✓</i>			
Dolor Muscular	<i>✓</i>	<i>✓</i>	<i>✓</i>	<i>✓</i>
Tos seca	<i>✓</i>	<i>✓</i>	<i>✓</i>	<i>✓</i>
Dolor de cabeza	<i>✓</i>			
Dolor de espalda	<i>✓</i>	<i>✓</i>		
Dificultad al respirar	<i>✓</i>	<i>✓</i>	<i>✓</i>	
Vómitos				
Diarrreas	<i>✓</i>	<i>✓</i>		
Dolor de Garganta	<i>✓</i>			
Perdida olfato	<i>✓</i>			
Perdida sabores	<i>✓</i>			
Falta de apetito	<i>✓</i>			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI



ACUERDO MINISTERIAL DEL MEF N° 0150  
Nov. 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S. P. Acuerdo Ministerial 0150 - 2017  
Teléfonos: (09946003076 - 0994678671)  
Dirección: Cdla Guayaquil Mz 12 villa 16



EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE Rosales Ponce TELEF. 0994619534

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO O RH+

Prueba COVID-19 SI..... NO Fecha DE SINTOMAS INICIO 20-3-2020

TTO CDS. SI. NO ... No DE MIENBROS ... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + Abuelo +

Yo Mauricio Quiñonez con Cedula de identidad 0922632146 de 28 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos 12 Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓		
Tos seca	✓	✓	✓	✓
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda	✓	✓	✓	✓
Dificultad al respirar	✓			
Vómitos	✓			
Diarreas	✓			
Dolor de Garganta	✓			
Perdida olfato	✓	✓		
Perdida sabores				
Falta de apetito	✓			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útil(es) es fide y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido.

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI 06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



ACUERDO MINISTERIAL DEL MINSAL N° 0130  
Nov. 2017

## ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S. P. Acuerdo Ministerial 0130 - 2017  
Teléfonos: 0994670013076 - 0994670671  
Dirección: Cdta Guayaquil Mz 12 villa16

8/04/2020

EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE Carlos Albañez Wilma TELEF. 09 826 9338

### Consentimiento voluntario

Prueba COVID-19 SI... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO ..... 3.5.2020

INICIA TTO CDS. SI ... NO ... CUANTOS MIENBROS SON .... TOMAN CDS SI ... NO .....

Yo, Carlos Albañez Wilma, con Cedula de identidad 17124125305, años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos 4 Firma de consentimiento

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	<input checked="" type="checkbox"/>			
Escalofrío	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dolor Muscular	<input checked="" type="checkbox"/>			
Tos seca	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dolor de cabeza	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dolor de espalda	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dificultad al respirar	<input checked="" type="checkbox"/>			
Vómitos	<input checked="" type="checkbox"/>			
Diarreas	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dolor de Garganta	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>Respiración Seca</u>		
Perdida olfato	<input checked="" type="checkbox"/>			
Perdida sabores	<input checked="" type="checkbox"/>			
Falta de apetito	<input checked="" type="checkbox"/>			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN  
MEDICINA INTEGRATIVA**

M. S. P. Alcaldía Metropolitana del Guayaquil  
Avda. 10 de Agosto y 10 de Mayo  
C.P. 19000. Col. Centro, Guayaquil, Ecuador

ACTUACIONES INVESTIGATIVAS, TECNOLÓGICAS Y CLÍNICAS  
NOV 2019



**EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE..... Rosales** **TELEF.... 0994419534**

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO ..... O RH+**

Prueba COVID-19  NO Fecha DE SINTOMAS INICIO 28-3 - 2020

TTO CDS.  NO ... No DE MIENBROS 6 TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + *Mauricio Quiñonez*  
*Doctores Almada*  
 Yo, *Garcia*, con Cedula de identidad 0922038112 de 34 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos. 6. Firma de consentimiento

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	✓			
Escalofrío				
Dolor Muscular		✓	✓	✓
Tos seca	✓	✓	✓	✓
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda	✓		✓	✓
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarreas				
Dolor de Garganta	✓	✓		
Perdida olfato	✓			
Perdida sabores	✓			
Falta de apetito	✓			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en: *total(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido*, y que devuelvo al interesado,

06 MAY 2020

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

DR Renato Vásquez Leiva  
NOTARIA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA**

M. S. P. Acuerdo Ministerial 0150 - 2017  
Teléfonos: (09946) 3070 - (09946) 70671  
Dirección: Cdla Guayaquil Mz 12 villa 16

ACUERDO MINISTERIAL DEL D.P.R. N° 0150  
FECHA 2017

**EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE** *Calle 9 s/n Mz 53 villa 16* **TELEF.** *0996003076*

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO** *O B+*

**Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO** *30-3-2020*

**TTO CDS. SI ... NO ... No DE MIENBROS ... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + .....** *Hijo + Hijo*

**Yo** *Mauricio Quiñonez* **Edad:** *50* **con Cedula de identidad:** *0701264857* **de** *50* **años de** **edad,** una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

**Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....**

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	✓	✓		
Escalofrío	✓	✓	✓	
Dolor Muscular	✓	✓	✓	
Tos seca	✓	✓	✓	✓
Dolor de cabeza	✓	✓		
Dolor de espalda	✓	✓	✓	
Dificultad al respirar	✓	✓	✓	✓
Vómitos	✓	✓	✓	
Diarreas	✓	✓	✓	
Dolor de Garganta	✓	✓	✓	✓
Perdida olfato	✓	✓	✓	
Perdida sabores	✓	✓	✓	
Falta de apetito	✓	✓		

**Observación del paciente al tratamiento:**

*Se aplicó Dr. Vanessa Hierro el 8 Abril 2020*

**Dr. Mauricio Quiñonez**  
**Presidente AEMEMI**

**Dr. Roberto García**  
**Vocal AEMEMI**

JUNTA DE BENEFICENCIA  
DE GUAYAQUIL



LABORATORIO CLINICO

Nombre: QUINONEZ MENDOZA, MAURICIO EDILBERTO  
 Historia: 4888923  
 Fecha Ingreso: 20/04/2020 08:33:21  
 Fecha Impresion: 20/04/2020 12:35:48

Orden No. 2004203014

Origen: EMERGENCIA HRG

Solicitado por: Dr.

Sala:

Cama:

EXAMEN

RESULTADO

UNIDADES

RANGO DE REFERENCIA

1er trimestre 0.9 - 1.5 ng/dL

2do trimestre 0.8 - 1.3 ng/dL

3er trimestre 0.7 - 1.2 ng/dL

CORTISOL PLASMATICO AM

14.6

µg/dL

[ 4.8 - 19.5 ]

INSULINA

9.8

µU/mL

[ 6.0 - 19.0 ]

FERRITINA

434.00

ng/mL

[ 30.00 - 400.00 ]

IgE

68.1

UI/mL

[ 0.0 - 100.0 ]

REALIZADO POR: ADOLFO BYRON BRAVO  
20/04/2020 10:33:50

GASES VENOSOS

GASOMETRIA VENOSA

pH VENOSO

7.254

DRA. KAROL QUIÑONEZ

PCO2 VENOSO

61.6

mm/Hg

PO2 VENOSO

88.1

mm/Hg

HCO3 VENOSO

26.6

mmol/l

TCO2 VENOSO

18.7

mmol/l

BE VENOSO

-1.9

mmol/l

O2SAT VENOSO

89

%

REALIZADO POR: ANDREA DESSIRE MEZA  
20/04/2020 09:34:21

COAGULACION

TTP

31.8

seg

[ 22.0 - 43.0 ]

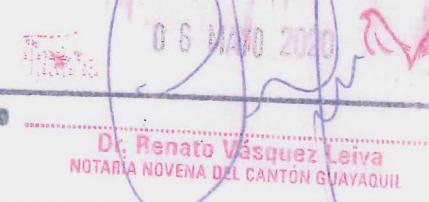
DIMERO D

1.5

ng/ml

Doy FE: que la [ 10.2 - 0.5 ] que antecede constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útil(es) es y exacita(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

\* VALORES FUERA DE RANGO



**JUNTA DE BENEFICENCIA  
DE GUAYAQUIL**

**LABORATORIO CLINICO**

Nombre: QUINONEZ MENDOZA , MAURICIO EDILBERTO  
 Historia: 4886923  
 Fecha ingreso: 20/04/2020 08:33:21  
 Fecha impresion: 20/04/2020 12:35:48

Orden No. 2004203014  
 Origen: EMERGENCIA HRG  
 Solicitado por: Dr.  
 Sola:  
 Came:

**EXAMEN**

**RESULTADO**

**UNIDADES**

**RANGO DE REFERENCIA**

**ELECTROLITOS**

MAGNESIO

CALCIO

1.94

8.9

mg/dl

mg/dl

[ 1.60 - 2.40 ]

[ 8.6 - 10.0 ]

REALIZADO POR: ADOLFO BYRON BRAVO

20/04/2020 12:17:21

CECILIA RUIZ

20/04/2020 12:17:21

REALIZADO POR: ADOLFO BYRON BRAVO

20/04/2020 10:20:59



# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M.S.P. Avda. Ministro J. P. Urdaneta 1000  
Col. Centro, Guayaquil, Ecuador Tel. (09) 467-7111  
correo: ColegioEcuador.Medica@gmail.com



EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE. O.D.O.U.D. DE. 11. MZ. AEPZ. V. 18 TELEF. 09.6922.1563

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO .....

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO 2.8.-3-2020

TTO CDS. SI... NO ... No DE MIENBROS ... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + ... Contacto

Luis Diaz..... Yo. 2cas. Luis..... con Cedula de identidad 0950132217 de 27 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	
Tos seca				
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda				
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarreas				
Dolor de Garganta	✓			
Perdida olfato	✓	✓		
Perdida sabores				
Falta de apetito				

Observación del paciente al tratamiento:

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s), fiel, feja(s) útil(es) es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

06 MAYO 2020



ACUERDO MINISTERIAL DEL MEF N° 0260  
Nov. 2017

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA.**

FECHA: MARZO 6 DEL 2020

NOMBRES: Luis Daniel Zeas León

FECHA DE NACIMIENTO: 03 - 09 - 1993

DESDE CUANDO SE SIENTE ENFERMO: Desde 10 días  
 ¿TUVO CONTACTO CON PERSONAS QUE TIENEN EXAMEN DE COVID 19 POSITIVO?: No

NOMBRE DE ESA PERSONA:

IUSTED SE HA HECHO EXAMEN DE COVID19? No

SEÑALE QUE TIENE:

FIEBRE: /

ESCALOFRIOS: /

DOLOR MUSCULAR: /

DOLOR HUESOS: /

DOLOR DE CABEZA: /

DOLOR EN PECHO AL RESPIRAR: /

DIFICULTAD PARA RESPIRAR: /

VOMITO: /

DIARREA: /

DOLOR DE GARGANTA: /

ARDOR DE GARGANTA: /

NO SIENTE LOS SABORES DE COMIDAS: /

NO SIENTE LOS OLORES: /

OTRO SINTOMA: /

Yo Luis Zeas León

autorizo recibir tratamiento con CDS Y  
 MMS para tratamiento y prevención de COVID 19, el mismo que tendrá lugar en mi  
 domicilio, y será monitoreado por AEMEMI.

FIRMA: Luis Zeas León

C.I.: 095013221-7

Dirección: ONQUIDOCO MZ 1007 V:18  
 Teléfono: 0969221563

## NOTA: ESTE DOCUMENTO Y SU TRAMITACIÓN SON GRATUITOS

La información de esta sección será de uso exclusivo del funcionario del Registro Civil, en el momento de la inscripción.

1) OFICINA DE REGISTRO CIVIL DE: \_\_\_\_\_

2) PROVINCIA: \_\_\_\_\_

CANTÓN: \_\_\_\_\_

PARROQUIA URBANA O RURAL: \_\_\_\_\_

## AVÍOS DATOS DEL FALLECIDO

3) NÚMERO DE CÉDULA DE CIUDADANÍA O IDENTIDAD/FAPORTS/OTROS:

Uno de los siguientes de Salud, Migración, Registro Civil o Registro Civil

0910932447110

## 4) NACIONALIDAD

Ecuatoriana  1

Número del Pase

Extranjera  2

## 5) SEXO

Hombre  1

Mujer  2

## 6) FECHA DE NACIMIENTO

1968/11/04  
Año Mes Día

## 7) FECHA DE FALLECIMIENTO

2020/04/01  
Año Mes Día

8) HORA DE NACIMIENTO. (Aplica si la diferencia entre el mismo día del nacimiento o el siguiente día)

Horas / Minutos

## 9) ESTADO CIVIL. VTO. QUITAR

Soltero/a  1

Casado/a  2

Divorciado/a  3

Viudo/a  4

Unión de hecho  5

Unión Libre  6

Separado/a  7

## 10) LUGAR DE OCURRENCIA DEL FALLECIMIENTO

10.1) Lugar de ocurriente de la muerte

1. Establecimiento de salud  1

2. Casa  2

3. Casa (Padeció terapia médica ambulatoria o seguimiento en un establecimiento de salud de enfermedades terminales)  3

4. Centro geriátrico/Casa hogar/Ancianatos (Padeció terapia médica ambulatoria o seguimiento en un establecimiento de salud de enfermedades terminales)  4

5. Centro geriátrico/Casa hogar/Ancianatos (Cuenta con médico)  5

6. Otro (Indique el lugar en la pregunta 10.4.)  6

10.2) ¿El fallecido/a recibió cuidados paliativos?

SI  1 NO  2

10.3) DIRECCIÓN

090104

10.4) DIRECCIÓN

LA 27 AVA. Y ROSENDO AVILES

10.4.1) Nombre del lugar

FEBRES CORDERO

10.4.2) Parroquia urbana o rural

10.4.3) Provincia

GUAYAQUIL

10.4.4) Cantón

10.4.5) Dirección

043709190

10.4.6) Teléfono

06 MAYO 2018

Doy FE que la(s) copia(s) que anteceden

constante(s) en

y exacta(s) al ORIGINAL que mi fallecido/a

y que devuelvo al

06 MAYO 2018

Donato Vásquez Leiva

06 MAYO 2018

</div



**INTERNATIONAL LABORATORIES SERVICES  
INTERLAB S.A.**

El Laboratorio Clínico de su Confianza

Director Técnico: Dr. Jorge Macías Loor

DIRECCIÓN PRINCIPAL ATENCIÓN 24 HORAS

Dirección: Cdla. Unión y Progreso Calle N número 11 y av. Fco. de Orellana

PBX: 2594010



Paciente: REYES YAGUAL, CARLOS JULIO

Médico: DR(a): d

Página: 1 de

Fecha: 24/05/2020

Orden No.: 5646173

Edad: 31 Años

Género:

NOMBRE ESTUDIO

RESULTADO

UNIDADES

R. REFERENCIA

BIOLOGÍA MOLECULAR

(+) Coronavirus - Co-Vid 19 por PCR

POSITIVO

Técnica: PCR en Tiempo Real

(+) COVID-19 (Coronavirus) Screening

DETECTADO

RESULTADO CONFIRMADO Y VERIFICADO

Método: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO REAL

Muestra: Hisopado nasofaringeo y orofaringeo

Método de extracción: Hig Pure Viral Acid Nucleic Kit Roche.

Amplificación y detección específica por Método de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RT-qPCR) utilizando cebadores (primers) y sondas específicas para un fragmento específico de una región conservada del gen E. Este ensayo permite la detección de SARS y el Virus Wuhan 2019 CoV así como virus respiratorios asociados (Sarbecovirus).

No presenta reacción cruzada con virus humanos respiratorios comunes como: CoV NL63, 229E, HKU, OC43 o MERS.

Resultado: POSITIVO

Interpretación: La muestra amplifica con los cebadores y sondas específicas del virus; Wuhan 2019 CoV Virus DETECTABLE.

Prueba procesada en laboratorio externo

Técnica: RT - PCR en tiempo real

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) útil(es) es(fu)re(s) exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

08 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

Nota: Se considera el Punto(.) como separador decimal.

Atentamente,

Dr. Jorge Macías Loor

SIN VALOR LEGAL, PARA ESE EFECTO DEBE ACERCARSE AL LABORATORIO PRINCIPAL



# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M.S. 10 ALBORADA SUCRE 1000 - QUITO  
TELÉFONO: (02) 29944786/74  
E-mail: aememi@ecuador.com.ec

F 8

EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE... *Espediente San Pedro* TELEF. ....  
*Mrs. Williams*

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO .....

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO *11-3-2020*

TTO CDS. SI .. NO .. No DE MIENBROS S. TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + .....

*Carlos Julio*  
*Yo... Reyes... que igual* con Cedula de identidad *0910932177* de *52* años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

*Firma paciente*  
Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	/	/	/	
Escalofrío	/	/	/	
Dolor Muscular	/	/	/	
Tos seca	/	/	/	
Dolor de cabeza	/	/	/	
Dolor de espalda	/	/	/	
Dificultad al respirar	/	/	/	
Vómitos	/	/	/	
Diarreas	/	/	/	
Dolor de Garganta	/	/	/	
Perdida olfato	/	/	/	
Perdida sabores	/	/	/	
Falta de apetito	/	/	/	

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto Garcia  
Vocal AEMEMI



ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA.

FECHA: MARZO 6 DEL 2020

NOMBRES: Luis Gravichay

FECHA DE NACIMIENTO: 3 julio 1961

**DESDE CUANDO SE SIENTE ENFERMO:**

¿TUVO CONTACTO CON PERSONAS QUE TIENEN EXAMEN DE COVID-19?

**NOMBRE DE ESA PERSONA**

**IUSTED SE HA HECHO EXAMEN DE COVID-19?**

**SEÑALE QUE TIENE:**

FIEBRE.

#### **ESCALOERIOS.**

#### DOLOR MUSCULAR.

#### DOLOR HUESO:

DOLOR DE CABEZA

DOLOR DE CABEZA:  
DOLOR EN REGIÓN AL RESPIRAR

DOLOR EN PECHE AL RESPIRAR  
DIFICULTAD PARA RESPIRAR

### **DIFICULTAD VOMITO**

**DUMITO:**  
**SHARPS**

#### **DIARRHEA:**

#### DOLOR DE GARGANTA:

**ARDOR DE GARGANTA:**

NO SIENTE LOS SABORES  
NO SIENTE LA

NO SIENTE LOS O

Yo \_\_\_\_\_ sus 3 incontri autorizo recibir tratam.

MMS para tratamiento y prevención de COVID 19, el mismo que tendrá lugar en mi domicilio, y será monitoreado por AEMEMI.

GIRMAA

~~FIRMA~~ 0102024191-3



# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

VISITA AVENIDA MIRAFLORES 6101 QUITO - ECUADOR  
TELÉFONO: (593 2) 367 61 18 / 367 61 20 / 367 61 21

Horario: Lunes a Viernes al M/ 12 Vistas

**EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE..... TELEF.....

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO .....

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO ... 29-3-2020

TTO CDS. SI ... NO ... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + Sí americano

Yo... Eduardo Chay..... con Cedula de identidad. 010262451-3 de 59 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	✓
Tos seca				
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda				
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarreas				
Dolor de Garganta	✓	✓	✓	
Perdida olfato	✓	✓	✓	
Perdida sabores				
Falta de apetito	✓	✓		

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI



ACUERDO MINISTERIAL DEL MSP No. 0150  
Nov. 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S.P. Acuerdo Ministerial 0150 - 2017

Teléfonos: 0996003076 - 0994678671

Dirección: Cdla Guayaquil Mz 12 villa16



**EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE** *El Parque La Rendura H3 A3 J7* **TELEF.** *261 Mayo 0991346725*

### Consentimiento voluntario

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO *26/ Marzo*

INICIA TTO CDS. SI ... NO ... CUANTOS MIENBROS SON .... TOMAN CDS SI ... NO .....

Yo, José Vínces Play, con Cedula de identidad 0907529952, de 60 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos...12 Firma de consentimiento: *P. Vínces*

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	✓	✓		
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	
Tos seca	✓	✓	✓	
Dolor de cabeza	✓	✓	✓	
Dolor de espalda	✓	✓	✓	✓
Dificultad al respirar				
Vomitos				
Diarreas		✓		
Dolor de Garganta	✓			
Perdida olfato	✓			
Perdida sabores	✓			
Falta de apetito	✓			

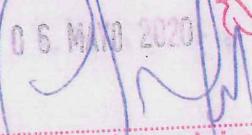
Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Doy FE: que la(s) copia(s) que entiendo(n)  
constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útiles es fijo  
y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido  
y que devuelvo al interesado.

Dr. Roberto García

Vocal AEMEMI



Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA.

FECHA: MARZO DEL 2020

NOMBRES: Freddy Leos Leon

FECHA DE NACIMIENTO: 09 - 05 - 1995

DESDE CUANDO SE SIENTE ENFERMO: Desde 10 años.  
TUVO CONTACTO CON PERSONAS QUE

¿TUVO CONTACTO CON PERSONAS QUE TIENEN EXAMEN DE COVID 19 POSITIVO?: SI  
NOMBRE DE ESA PERSONA \_\_\_\_\_

**IUSTED SE HA HECHO EXAMEN DE COVID19? A/I.**

## **SEÑALE QUE TIENE:**

## FIEBRE?

### **ESCALOFRIOS:**

#### DOLOR MUSCULAR:

#### DOLOR HIJOS:

### DOLOR DE HUESOS: DOLOR DE CABEZA

DOLOR EN PECES, AL DORSO

DOLOR EN PECHE AL RESPIRAR  
DIFICULTAD PARA RESPIRAR

## DIFÍCILIA WOMITE

### **VOMITOS: DIARREA**

DIARRHEA:

### DOLOR DE GARGANTA:

**ARDOR DE GARGANTA:**

NO SIENTE LOS SABORES

NO SIENTE LOS OI

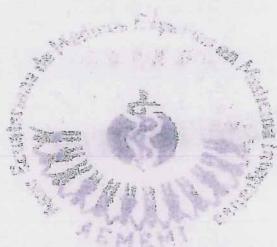
OTROS SINTOMAS:

Yo, ~~lady sony juan~~ autorizo recibir tratamiento con CDS Y MMS para tratamiento y prevención de COVID 19, el mismo que tendrá lugar en mi domicilio, y será monitoreado por AEMEMI.

FIRMA 0950932134

C.I. - ~~Frederick Zorn~~

DAV:shos M2 1007 vols #18  
-1- 2868325013



**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA**



**EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE..... D. 19 Vida p. 112 1000 mts. ab. TELEF. 096 98 25013**

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO**

Prueba COVID-19 SI..... **NO**..... Fecha DE SINTOMAS INICIO ..... **26 - 3 - 2020**

TTO CDS. **SI**..... NO ... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + ..... **intendente**

Yo... **Fro. Pd. Zca. de on.** con Cedula de identidad **0550132134** de 27 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Numero de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular				
Tos seca				
Dolor de cabeza				
Dolor de espalda				
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarréas				
Dolor de Garganta				
Perdida olfato				
Perdida sabores				
Falta de apetito				

Observación del paciente al tratamiento:

Doy FE: que m(s) copia(s) que antecede(a) constante(s) en \_\_\_\_\_ feja(s) Utilizo en fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al intercigado.

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

06 MAYO 2020

ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN  
MEDICINA INTEGRATIVA

12

EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE.....

TELEF.....

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO

Prueba COVID-19 SI.....  NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO ..... 29 - 3 - 2020

TTO CDS. SI. NO ... NO DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + Contacto  
 Yo..... 1111 es..... 11110 con Cedula de identidad. 09576 / 8960 de 7 años de  
 edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido  
 de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio  
 Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20  
 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará  
 tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular				
Tos seca				
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda	✓			
Dificultad al respirar		✓	✓	✓
Vómitos				
Diarréas				
Dolor de Garganta	✓			
Perdida olfato				
Perdida sabores				
Falta de apetito				

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI



**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA**

Av. S. P. Arzobispado Ministro del Trabajo  
Edificio 1, Oficina 101 - Puerto Quito  
Ecuador. Cédula de Identidad N° 10-414126



**EL TRABAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE: D. I.D. 0107-01-0007-101/2-20 TELEF. 099 458 0999**

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO .....**

Prueba COVID-19 SI.....  NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO ..... 30 - 3 - 2020

TTO CDS (SI) NO ..... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + *Luis Bautista*  
*Jerry 02/07/07*  
*Yo, Mauricio Pouceda* con Cedula de identidad 0921070900 de 38 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Numero de posibles contactos..... Firma de consentimiento.

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	✓
Tos seca				
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda				
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarrreas				
Dolor de Garganta	✓			
Perdida olfato	✓			
Perdida sabores	✓	✓	✓	
Falta de apetito	✓			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Doy FE. que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) utilizan(s) y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al Interesado.

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI



Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL



44

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA.**

FECHA: MARZO 6 DEL 2020

NOMBRES: Jerry Nelson Quiroga Poveda.

FECHA DE NACIMIENTO: 20/05/1982

DESDE CUANDO SE SIENTE ENFERMO:

¿TUVO CONTACTO CON PERSONAS QUE TIENEN EXAMEN DE COVID 19 POSITIVO?: NO

NOMBRE DE ESA PERSONA:

IUSTED SE HA HECHO EXAMEN DE COVID19?: NO

SEÑALE QUE TIENE:

FIEBRE:

ESCALOFRIOS:

DOLOR MUSCULAR:

DOLOR HUESOS:

DOLOR DE CABEZA:

DOLOR EN PECHO AL RESPIRAR:

DIFICULTAD PARA RESPIRAR:

VOMITO:

DIARREA:

DOLOR DE GARGANTA:

ARDOR DE GARGANTA:

NO SIENTE LOS SABORES DE COMIDAS!

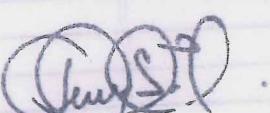
NO SIENTE LOS OLORES:

OTRO SINTOMA: gastrointestinal operativo

Jerry Quiroga Poveda.

autorizo recibir tratamiento con CDS Y  
MMS para tratamiento y prevención de COVID 19, el mismo que tendrá lugar en mi  
domicilio, y será monitoreado por AEMEMI.

FIRMA

  
Jerry Quiroga Poveda

C.I. 0921090900

Dirección: Of 3 guidos 112 1007 villa 20

celular: 099 458 0999



ACUERDO MINISTERIAL DEL MSP N° 0150  
Nov 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S. P. Acuerdo Ministerial 0150 - 2017  
Teléfonos: 0996003076 - 0994678671

Dirección: Cdra Guayaquil Mz 12 villa16



**EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

**DIREC. PACIENTE** Bartolo Pajuelo **TELEF.** .....

Consentimiento voluntario **GRUPO SANGUINEO** O R+

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO 10-3-2020

TTO CDS SI... NO ... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + Caja si Dolor  
Mauricio Quiñonez Bienvenido  
Yo, Bartolo Pajuelo con Cedula de identidad 17.1181895-3 de 42 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	/	/		
Escalofrío	/	/		
Dolor Muscular	/	/	/	/
Tos seca	/	/	/	/
Dolor de cabeza	/	/	/	/
Dolor de espalda	/	/	/	/
Dificultad al respirar	/	/	/	/
Vómitos				
Diarreas	/	/	/	
Dolor de Garganta	/	/	/	/
Perdida olfato	/	/	/	
Perdida sabores	/	/	/	
Falta de apetito	/	/	/	

Observación del paciente al tratamiento:

Se dieron nulos resultados

Dr. Mauricio Quiñonez

Presidente AEMEMI

Por correo

10-4-2020

Day FE: que la(s) copia(s) que anteriormente constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) util(es) es la(s) copia(s) ORIGINAL que me fue entregada devuelta al interesado.  
**Dr. Roberto García**  
**Vocal AEMEMI**

16 MAYO 2020  
**Dr. Renato Vásquez Leiva**

**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN  
MEDICINA INTEGRATIVA**

**EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE.....** *Ramón García* **Punto de Atención** **TELEF. 0 99 4414534**

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO 6 B+**

Prueba COVID-19 SI..... **NO**..... Fecha DE SINTOMAS INICIO **28-3-2020** *Abuelo* **Alveo**

TTO CDS **SI**. NO **NO**..... No DE MIENBROS **0** TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + **2** *Lugo 20*  
*Solo yo*  
 Yo, **Yo**, D.R. **Si**..... con Cedula de identidad **1964504136** de **3** años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... **Firma de consentimiento.**

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular				
Tos seca	✓		✓	✓
Dolor de cabeza		✓		✓
Dolor de espalda				
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarrreas				
Dolor de Garganta				
Perdida olfato				
Perdida sabores				
Falta de apetito				

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

*[Signature]*  
Dr. Roberto Garcia  
Vicepresidente AEMEMI



ACUERDO MINISTERIAL DEL MPPS No 0150  
Nov. 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S. P. Acuerdo Ministerial 0150 - 2017  
Teléfonos: 0996004076 - 0994678674  
Dirección: Cdla Guayaquil Mz 12 villa 16



EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE Rosales Poma Jardelio TELEF. 0994997534

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO O D F+

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO 26-3-2020

TTO CDS. SI... NO ... No DE MIENBROS / TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + .....

Yo, ... Dr. Palma con Cedula de identidad 0919084218 de 23 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Numero de posibles contactos... 10 Firma de consentimiento.

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular				
Tos seca	✓	✓	✓	✓
Dolor de cabeza				
Dolor de espalda	✓	✓		
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarreas				
Dolor de Garganta				
Perdida olfato				
Perdida sabores				
Falta de apetito				

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Doy FE: que la(s) copia(s) que anteceden(s) constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) útil(es) es(f) exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

8 DE MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva  
Notaría NOVELES DEL CANTÓN GUAYAQUIL

**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN  
MEDICINA INTEGRATIVA**

**EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE.** *Dpto de la Toma 7 t... TELEF. 09 65 22 496 0*

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO ... DR. R.G.**

Prueba COVID-19 *(checkmark)* NO. *X* Fecha DE SINTOMAS INICIO *24-3-2020*

TTO CDS *(checkmark)* SI NO *(checkmark)* No DE MIENBROS ... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + *Hermano + Esposa de paciente*  
*Y yo Dr. Mauricio Quiñonez c.s. con Cedula de identidad 0904260964, debo darles de*  
*edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido*  
*de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio*  
*Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20*  
*gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará*  
*tratamiento de Medicina integrativa.*

Número de posibles contactos... *4* Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	<input checked="" type="checkbox"/>			
Escalofrío	<input checked="" type="checkbox"/>			
Dolor Muscular	<input checked="" type="checkbox"/>			
Tos seca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dolor de cabeza	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dolor de espalda	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dificultad al respirar	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vómitos				
Diarréas				
Dolor de Garganta	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Perdida olfato	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Perdida sabores	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Falta de apetito				

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto Garcia  
VOCAL AEMEMI



ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA



EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE

TELEF.

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO

Prueba COVID-19 SI..... NO. X..... Fecha DE SINTOMAS INICIO 26 Marzo 2020.

TTO CDS. SI X NO ... No DE MIENBROS 2. TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + 3:

Yo...Pavel Princay...Quiñonez.....con Cedula de Identidad. 0116326774.. de 51 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos. 20..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	X	X	X	X
Tos seca	X	X	X	X
Dolor de cabeza	X			
Dolor de espalda	X	X		
Dificultad al respirar	X	X		
Vómitos	X	X		
Diarréas	X	X	X	X
Dolor de Garganta	X	X	X	X
Perdida olfato	X	X	X	X
Perdida sabores	X	X	X	X
Falta de apetito	X	X	X	X

Observación del paciente al tratamiento:

Doy FE: que la(s) copia(s) que anteceden constante(s) en \_\_\_\_\_ foja(s) vienen es fija(s) y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI



# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M.S. de Salud Ministerial 0174-13  
Decreto 008800 R.G. 10 de Febrero

Intercala Cédula Guayaquil M. 12 vols 16

**EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE.....

TELEF.....

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO .....

Prueba COVID-19 SI... NO.X... Fecha DE SINTOMAS INICIO 2.3.2020

TTO CDS. SI X NO ... No DE MIENBROS 5. TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + *informatica* *sa*

Yo, *Eduardo*, *Mauricio H.* con Cedula de identidad.0156738769 de 20 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos 10. Firma de consentimiento.

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	X	X		
Tos seca				
Dolor de cabeza	X			
Dolor de espalda	X	X	X	X
Dificultad al respirar	X	X		
Vómitos	X	X		
Diarréas	X	X		
Dolor de Garganta	X			
Perdida olfato	X	X		
Perdida sabores	X	X		
Falta de apetito	X			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI



### ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M.S.P. Alcaldía Metropolitana Quito - APEC  
Avda. Rocafuerte 1000 - Tel. (02) 287 70 71  
Dirección: Calle Guayaquil N° 12 villa



EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

### ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE Rosales

TELEF. 0985224962

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO O RH.

Prueba COVID-19 SI NO Fecha DE SINTOMAS INICIO 28-3-2020

TTO CDS. SI NO NO DE MIENBROS 6. TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR +

*Kelvin António*  
Yo, *Desiderio de la Torre*, con Cedula de identidad 0918749524 de 18 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos 6 Firma de consentimiento

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío	/			
Dolor Muscular	/	/	/	/
Tos seca	/	/	/	/
Dolor de cabeza	/			
Dolor de espalda	/	/	/	/
Dificultad al respirar				
Vómitos				
Diarreas	/			
Dolor de Garganta	/			
Perdida olfato	/	/		
Perdida sabores	/	/		
Falta de apetito	/			

Observación del paciente al tratamiento:

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ folio(s) útil(es) es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al Interrogado

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

06 MAYO 2020

24

25 de Marzo 2020 EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

*Coordinado con Grupo CDS AEMEMI ECUADOR Dr. R. GARCIA*

HOY SE REALIZA CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO

MUJER COVID-19 SIN F. FECHA DE SINTOMAS INICIO ... CONTACTO COVID +

RECIBIDA CDS. SI P. NO ... CUANTOS MÉNEDROS SON 6 TOMAN CDS SI .. NO ..

✓ Derek Reyes

CONSECUENCIA DE DEMANDA 0959511859. DE 5 AÑOS DE  
EDAD. LA MUJER QUE SE TOME LA SOLUCIÓN 1500 LAS DOSIS DÍAS DEL MVS Y DEL CDS 1500 MGAS DÍA DÍA  
DE DICHO TRATAMIENTO PARA COVID-19 EXP. CASO POR LOS DOCTORES Mauricio  
García y Dr. Roberto García. SE SIGUE EL PROTOCOLO F. CASA 15 MINUTOS 8 DE 20  
MINUTOS MÁS. ESTO SE REPETIRÁ 4 VEZES AL DÍA. EN ESTAS CASAS NO. SE APlicará  
ESTE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

ESTE TRATAMIENTO SE REALIZA CON CONSISTENCIAS ALIMENTICIAS, MOLAS, ALMENDRAS, CACAHUETES, CHOCOLATE, Y VARIOS OTROS PRODUCTOS.

Sintomas 1 dia del tratamiento	Sintomas 2 dia del tratamiento	Sintomas 3 dia del tratamiento	Sintomas 4 dia del tratamiento
Vomito	Vomito	Vomito	Vomito
Fiebre	Fiebre	Fiebre	Fiebre
Dolor de garganta	Dolor de garganta	Dolor de garganta	Dolor de garganta
Perdida de vista	Perdida de vista	Perdida de vista	Perdida de vista
Perdida de olfato	Perdida de olfato	Perdida de olfato	Perdida de olfato
Respiración	Respiración	Respiración	Respiración
Cansancio	Cansancio	Cansancio	Cansancio
Dolor de estómago	Dolor de estómago	Dolor de estómago	Dolor de estómago
Perdida de apetito	Perdida de apetito	Perdida de apetito	Perdida de apetito
Perdida de sueño	Perdida de sueño	Perdida de sueño	Perdida de sueño

ESTE TRATAMIENTO SE REALIZA CON CONSISTENCIAS ALIMENTICIAS, MOLAS, ALMENDRAS, CHOCOLATE, Y VARIOS OTROS PRODUCTOS.

✓ M. A. J. S. S.  
Presidente AEMEMI

✓ Roberto García  
Vocal AEMEMI



NOTARIO HONORARIO TES. MPPN N. 0150  
Nov 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S. C. Notario Honorable M. S. C. Notario Honorable  
Notario Honorable M. S. C. Notario Honorable  
Domicilio: Calle Guayaquil Nro. 12 villa 15



EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE..... TELEF.....

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO .....

Prueba COVID-19 Sí..... No..... Fecha DE SINTOMAS INICIO 26-3-2022

TTO CDS SI.. NO ... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + Punto de toma

Yo, Jorge Benito..... con Cedula de identidad 09186758661... de 43 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	✓
Tos seca				
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda	✓			
Dificultad al respirar	✓	✓		
Vómitos				
Diarreas	✓			
Dolor de Garganta				
Perdida olfato	✓	✓		
Perdida sabores				
Falta de apetito	✓			

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Doy FE: que la(s) copia(s) que antecede(n)  
constante(s) en \_\_\_\_\_ folio(s) Útiles es fiel  
y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido  
y que devuelvo al interesado.

Dr. Roberto García  
Vocal AEMEMI

06 MAYO 2020

Dr. Renato Vásquez Leiva



ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA.

FECHA: MARZO 3 DEL 2020

NOMBRES: Varegas Romulo Enzo.

FECHA DE NACIMIENTO: 02 febrero 2020.

DESDE CUANDO SE SIENTE ENFERMO: Desde hace 5 años,

¿TUVO CONTACTO CON PERSONAS QUE TIENEN EXAMEN DE COVID 19 POSITIVO?: SI,  
NOMBRE DE ESA PERSONA: Si fueron mucha veces Hospitalero,

IUSTED SE HA HECHO EXAMEN DE COVID19?: NO

SEÑALE QUE TIENE:

FIEBRE:

ESCALOFRIOS:

DOLOR MUSCULAR: ✓

DOLOR HUESOS:

DOLOR DE CABEZA: ✓

DOLOR EN PECHO AL RESPIRAR:

DIFICULTAD PARA RESPIRAR: ✓

VOMITO:

DIARREA: ✓

DOLOR DE GARGANTA:

ARDOR DE GARGANTA:

NO SIENTE LOS SABORES DE COMIDAS:

NO SIENTE LOS OLORES:

OTRO SINTOMA:

Yo, Romulo Varegas Romulo,

autorizo recibir tratamiento con CDS Y  
MMS para tratamiento y prevención de COVID 19, el mismo que tendrá lugar en mi  
domicilio, y será monitoreado por AEMEMI.

FIRMA

C.I. 0968675667



Dra. Sonia Moreira Vera  
Dra. Sonia Moreira Vera Cirugía  
Octubre 2019 - Mayo 2020

Guayaquil 25 de Marzo 2020 EL TRATAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo CDS QUITO Y AEMENI ECUADOR Dr. R. GARCIA**

**Consentimiento voluntario**

Prueba COVID-19. SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO .....

INICIA TTO. CDS. SI ... NO ... CUANTOS MIENBROS SON .... TOMAN CDS. SI ... NO .....  
*Timon y Eduardo Selinas Rodero 60 años*  
 Yo..... con Cedula de identidad 0701503609 de.... años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos.....

Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre	✓			
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	✓
Tos seca				
Dolor de cabeza	✓	✓	✓	
Dolor de espalda	✓	✓	✓	✓
Dificultad al respirar				
Vomitos				
Diarréas				
Dolor de Garganta	✓	✓		
Perdida olfato	✓	✓		
Perdida sabores	✓			

Observación del paciente al tratamiento:

*Rash Acigo ✓*

*APP. Diabito, + Hipertension arterial + Problema Reumato*

Dr. Mauricio Quiñonez

Presidente AEMENI

Dr. Roberto García

Vocal AEMENI

*PAGUÍS 01 MZ 1042 V39*



ACUERDO MINISTERIAL DEL PNP N° 031-0  
Nro. 2017

# ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA

M. S. H. Antonio Almiseratil (1150 - 201)

Teléfono: 2890600-1076 - 1899467-3627

Dirección: Cda Guayaquil Mz 12 villa 16



EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO

## ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION

Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA

DIREC. PACIENTE Resuelas

TELEF. 0994415534

Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO 28-3-2020

TTO CDS. SI... NO ... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + *Mauricio Quiñonez y Roberto García*  
*Mauricio Quiñonez* con Cedula de identidad 0924426653 de 30 años de  
edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto García indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

Número de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	✓	✓	✓	✓
Tos seca	✓	✓	✓	✓
Dolor de cabeza	✓			
Dolor de espalda	✓			
Dificultad al respirar		✓	✓	✓
Vómitos				
Diarreas				
Dolor de Garganta	✓	✓		
Perdida olfato	✓	✓		
Perdida sabores	✓	✓		
Falta de apetito	✓	✓		

Observación del paciente al tratamiento: que la(s) copia(s) que arrojede(n) constante(s) en foja(s) útiles es fiel y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al firmante.

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

05 MAYO 2020

Dr. Roberto Garcia  
Vocal AEMEMI

Dr. Renato Vásquez Leiva  
NOTARÍA NOVENA DEL CANTÓN GUAYAQUIL

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN  
MEDICINA INTEGRATIVA**



**EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE** *Pasaje 12 de Mayo 202* **TELEF** 0994419534

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO A RH+**

**Prueba COVID-19 SI** **NO**..... Fecha DE SINTOMAS INICIO *20 - 2 - 2020*

TTO CDS. **SI**. NO **No DE MIENBROS** **que TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR +** *Padre Padre*  
*Mi hermano es un烟草*  
 Yo **Decidir** *Por mí* con Cedula de identidad *0306253380* de **2** años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

**Número de posibles contactos...:** *10* **Firma de consentimiento:** *[Signature]*

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío	✓	✓		
Dolor Muscular	✓	✓		
Tos seca	✓	✓	✓	
Dolor de cabeza	✓	✓	✓	
Dolor de espalda	✓	✓	✓	
Dificultad al respirar	✓	✓	✓	✓
Vómitos	✓	✓	✓	
Diarreas	✓		✓	
Dolor de Garganta	✓	✓	✓	
Perdida olfato	✓	✓	✓	
Perdida sabores	✓	✓	✓	
Falta de apetito	✓			

**Observación del paciente al tratamiento:**

**Dr. Mauricio Quiñonez**  
**Presidente AEMEMI**

Doy FE. que la(s) copia(s) que antecede(n) constante(s) en \_\_\_\_\_ hoja(s) titula(s) \_\_\_\_\_ es la y exacta(s) al ORIGINAL que me fue exhibido y que devuelvo al interesado.

**Dr. Roberto García**  
**Presidente AEMEMI**



**ASOCIACIÓN ECUATORIANA DE MÉDICOS EXPERTOS EN MEDICINA INTEGRATIVA**

**EL TRATAAMIENTO ES TOTALMENTE GRATUITO**

**ASOCIACION ECUATORIANA DE MEDICOS EXPERTOS EN MEDICINA  
INTEGRATIVA TRABAJO DE INVESTIGACION**

**Coordinado con Grupo AEMEMI ECUADOR Dr. ROBERTO GARCIA**

**DIREC. PACIENTE** Sociedades ..... **TELEF.** 099 859 9531

**Consentimiento voluntario GRUPO SANGUINEO**

Prueba COVID-19 SI..... NO..... Fecha DE SINTOMAS INICIO ... 2 - 6 - 3 - 2020

TTO CDS. SI . NO ... No DE MIENBROS .... TOMAN CDS X CONTACTO FAMILIAR + ... covid.

Alguno de los miembros de la familia tienen COVID-19.  
Yo... personal. fijo las..... con Cedula de identidad..... de 71 años de edad, una vez que se nos ha sociabilizado las bondades del MMS y del CDS "gas dióxido de cloro" como tratamiento para COVID-19 Explicado por los Doctores Mauricio Quiñonez y Dr. Roberto Garcia indicado el protocolo F, cada 15 min tomas 8 de 20 gotas según respuesta y se pasara al protocolo C, 20 gotas cada hora. Se aplicará tratamiento de Medicina integrativa.

10 - 4 - 2020. Hospital de Quito  
Soyero 79 %

Numero de posibles contactos..... Firma de consentimiento.....

Síntomas antes del tratamiento	Síntomas 1 día del tratamiento	Síntomas 2 día del tratamiento	Síntomas 3 día del tratamiento	Síntomas 4 día del tratamiento
Fiebre				
Escalofrío				
Dolor Muscular	/	/		
Tos seca	/	/	/	/
Dolor de cabeza	/	/		
Dolor de espalda	/	/	/	/
Dificultad al respirar	/		/	/
Vómitos				
Diarreas	/	/		
Dolor de Garganta	/			
Perdida olfato	/	/		
Perdida sabores	/	/		
Falta de apetito	/	/		

Observación del paciente al tratamiento:

Dr. Mauricio Quiñonez  
Presidente AEMEMI

Dr. Roberto Garcia  
Vocal AEMEMI

# Anexo 5.

3 Zambrano-Estrada, Xóchitl<sup>a</sup>, Domínguez-Sánchez, Carlos<sup>b</sup>, Banuet-Martínez, Marina<sup>b</sup>, Guerrero de  
4 la Rosa, Fabiola<sup>b</sup>, García-Gasca, Teresa<sup>c</sup>, Acevedo-Whitehouse, Karina<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Veterinary Diagnostic Pathology, School of Natural Sciences, Autonomous

6 University of Queretaro. Av. De las Ciencias S/N. Juriquilla, Queretaro. Qro. C.P.76230. Mexico,

<sup>7</sup> <sup>b</sup> Unit for Basic and Applied Microbiology. School of Natural Sciences. Autonomous University of  
<sup>8</sup> Queretaro. Anillo Vial Fray Junípero Serra, Querétaro, Qro. C.P. 76140

<sup>9</sup> <sup>c</sup>Laboratory of Cellular Biology. School of Natural Sciences. Autonomous University of Queretaro.

10 Av. De las Ciencias S/N. Juriquilla, Queretaro. Qro. C.P. 76230. Mexico

## **11 Corresponding author:** Karina Acevedo-Whitehouse ([karina.acevedo.whitehouse@uaq.mx](mailto:karina.acevedo.whitehouse@uaq.mx))

12 **Abstract**

13 The need for safe and effective antiviral treatments is pressing, particularly given the number of  
14 viral infections that are prevalent in animal and human populations, often causing devastating  
15 economic losses and mortality. In the context of the current coronavirus pandemic, which has  
16 highlighted how devastating the effects of a virus can be on a naïve population, it is imperative to  
17 have rigorous and unbiased data on the efficacy and safety of potential antiviral treatments,  
18 particularly those that have demonstrated virucidal effects as a disinfectant, are being considered  
19 for use despite warnings on their potential toxicity, but no not have empirical evidence of their  
20 antiviral effect *in vivo*. Here, we tested the effect of chlorine dioxide ( $\text{ClO}_2$ ) on chick embryos  
21 infected with avian infectious bronchitis coronavirus (IBV). We determined virus-induced mortality  
22 on 10-day old embryos inoculated with  $10^4$  mean  $\text{EID}_{50}/\text{mL}$  of attenuated Massachusetts and  
23 Connecticut IBV strains. We determined viral titres using RT-qPCR and conducted histopathological  
24 examination of various tissues and organs. Viral titres were 2.4-fold lower and mortality was  
25 reduced by half in infected embryos that were treated with  $\text{ClO}_2$ . Infection led to developmental  
26 abnormalities regardless of treatment. Lesions typical of IBV infections were observed in all  
27 inoculated embryos, but severity tended to be lower in  $\text{ClO}_2$ -treated embryos. We found no gross  
28 or microscopic evidence of toxicity caused by  $\text{ClO}_2$  at the doses used herein. Our study shows that  
29  $\text{ClO}_2$  could be a safe and viable option for controlling avian coronavirus, and raises the possibility  
30 that similar effects could be observed in other organisms.

31 **Keywords**

32 Chlorine dioxide,  $\text{ClO}_2$ , coronavirus, IBV, antiviral, chick embryo

33 **Introduction**

34 Since its start in January 2020, the COVID19 outbreak quickly reached pandemic proportions with  
35 a steep rise in mortality and mounting pressure on health services worldwide, as well as marked  
36 damage to the economy (Duan et al., 2020; Nicola et al., 2020). The pandemic has evidenced that  
37 our available repertoire of antiviral drugs is insufficient. Existing antiviral [remdesivir (Wang et al.,  
38 2020) and lopinavir/ritonavir (Kim et al., 2020; Lim et al., 2020)], anti-inflammatory  
39 [dexamethasone (Villar et al., 2020)], and immunomodulatory drugs [chloroquine (Borba et al.,  
40 2020), hydroxychloroquine (Meo et al., 2020; Sinha and Bayala, 2020), and ivermectin (Caly et al.,  
41 2020; Heidary and Gharebaghi, 2020)], have been proposed as treatment following clinical trials.  
42 However, except for dexamethasone, none of these drugs are currently recommended by the  
43 World Health Organization to treat COVID19 patients other than outside the context of clinical  
44 trials due to serious side effects (WHO, 2020). Despite this recommendation, remdesivir has  
45 already been approved in some countries for emergency use in patients with severe COVID19  
46 symptoms, as it decreases the duration of hospitalization and shows a modest reduction of  
47 mortality rates in severely afflicted patients (Beigel et al., 2020). However, given that this drug  
48 costs 2,430 USD per treatment<sup>1</sup>, it is unlikely to be a sustainable option for developing countries,  
49 such as those in Latin America, where the number of new COVID19 cases continues to grow  
50 steadily. With nearly 38 million confirmed infections worldwide and more than one million deaths  
51 at the time of writing this paper, the need for effective and safe options to treat COVID19 patients  
52 is urgent.

53 The surge in COVID19 cases and the lack of effective treatments have led to a growing number of  
54 informal reports and testimonials across social networks regarding the oral and intravenous use of

---

<sup>1</sup> <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman-ceo-gilead-sciences>

55 chlorine dioxide ( $\text{ClO}_2$ ) solution as an efficacious treatment of COVID19. In an unprecedented  
56 move, the Senate of Bolivia authorized the extraordinary use of  $\text{ClO}_2$  to "manufacture, sell, supply  
57 and use  $\text{ClO}_2$  to prevent and treat COVID19" (law PL N° 219/2019-2020 CS approved 15 July 2020).  
58 This situation has sparked concern from health agencies of various countries regarding the  
59 potential toxicity of using this disinfectant as a treatment, given that  $\text{ClO}_2$  has strong oxidative  
60 properties. Chlorine dioxide, a gas that is highly soluble in water, has been known since 1946 for  
61 its broad antimicrobial properties (Sigstam et al., 2014), for which it is commonly used to purify  
62 water for human consumption, decontaminate produce and other food items (López-Gálvez et al.,  
63 2018), and disinfect surgical instruments (Doona et al., 2014). According to the Food and Drug  
64 Administration (FDA) of the US, consuming  $\text{ClO}_2$  can lead to adverse effects such as 'vomiting,  
65 diarrhoea, dehydration, abdominal pain, metahemoglobinemia and systemic failures that could  
66 potentially lead to death'. However, an impartial review of the scientific peer-reviewed literature  
67 reveals few case reports of human patients presenting adverse effects after consumption of  $\text{ClO}_2$ ,  
68 none of which were fatal, and in all cases reversed completely after treatment (Kishan, 2009;  
69 Bathina et al., 2013; Romanovsky et al., 2013; Loh and Shafi, 2014). Published studies on  $\text{ClO}_2$   
70 toxicity have reported null to mild effects in adult humans and other animals (e.g. Lubbers et al.,  
71 1982; Akamatsu et al., 2012; Ma et al., 2017) and have stressed that toxicity is strongly dose-  
72 dependent (Bercz et al., 1982; Hose et al., 1989; Ma et al., 2017). Interestingly, despite the voiced  
73 concerns, there are two drugs based on acidified sodium chloride (a precursor for generation of  
74  $\text{ClO}_2$ , named NP001 and WF10) that have been used intravenously in humans to treat diverse  
75 conditions, including diabetic foot ulcer and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), without reporting  
76 adverse reactions (Yingsakmongkol et al., 2011; Yingsakmongkol, 2013; Miller et al., 2015;  
77 Maraprygsavan et al., 2016).

78 The virucidal effect of ClO<sub>2</sub> when used as a disinfectant of water and hard surfaces is well  
79 documented. Specifically, there is evidence of virucidal activity against echovirus (Zhong et al.,  
80 2017), enterovirus (Jin et al., 2013), poliovirus (Simonet and Gantzer, 2006), rotavirus (Chen and  
81 Vaughn, 1990), norovirus (Lim et al., 2010; Montazeri et al., 2017), calicivirus (Montazeri et al.,  
82 2017), and coronavirus (Wang et al., 2005). However, to date, there are few publications that  
83 explore potential antiviral effects *in vitro* and *in vivo*. One of the few studies available found that  
84 mice that were exposed to influenza A virus in an environment that contained aerosolized ClO<sub>2</sub>  
85 had significantly lower mortality than mice that were solely exposed to Influenza A virus (Ogata  
86 and Shibata, 2008). The authors reported that the antiviral effect was due to denaturation of  
87 hemagglutinin and neuraminidase glicoproteins, a finding that concurs with previous studies that  
88 explain the virucidal mechanism of action of ClO<sub>2</sub> due to oxidation of amino acid residues that are  
89 key for cell entry (Noss and Olivieri, 1985; Ison et al., 2006; Stewart et al., 2008). More recently,  
90 the antiviral mechanism of action of ClO<sub>2</sub> was investigated *in vitro* using pig alveolar macrophages  
91 and MARC-145 cells exposed to the porcine reproductive and respiratory syndrome virus  
92 (PRRSV1), finding that the chemical also inhibits the synthesis of pro-inflammatory molecules that  
93 contribute to the pathogenesis of this disease (Zhu et al., 2019). The authors concluded that viral  
94 synthesis of RNA and proteins was impeded by ClO<sub>2</sub>, leading to a reduction in viral replication.  
95 Despite these studies, to date there has been no published report of an *in vivo* assessment of the  
96 antiviral effect of ClO<sub>2</sub>. Here, we have investigated the effect of a ClO<sub>2</sub> solution in 10-day old chick  
97 embryos inoculated with attenuated avian infectious bronchitis coronavirus (IBV) Massachusetts  
98 and Connecticut vaccine strains, which are pathogenic for birds during their embryonic stages of  
99 development (Tsai et al., 2016).

100 **Methods**

101 Chick embryo inoculation

102 We used 30 10-day old SPF RossxRoss chick embryos (Pilgrims, Mexico) incubated at 38°C and 65-  
103 70% humidity (Guy, 2015). Embryos were placed at random within the incubator to avoid any  
104 slight variation in humidity and temperature that could affect results. Prior to starting the  
105 experiment, all embryos were candled to ensure their viability, and were examined daily to search  
106 for evidence of death (presence of blood ring or lack of visible eggshell membrane blood vessels).  
107 Five chick embryos were assigned to each of the six experimental groups and treated accordingly  
108 (see Table 1). In all cases, embryos were inoculated via the chorioallantoic sac, as recommended  
109 for avian coronavirus replication (Jordan and Nassar, 1973; Escoria et al., 2002). Before  
110 inoculation, the eggshell was disinfected with 70% ethanol and 3.5% iodine (Guy, 2015). Using the  
111 tip of sterile scissors, a hole was drilled in the eggshell over a 1 cm<sup>2</sup> transparent tape film and a  
112 sterile 1ml syringe with a 28-g 5/16" needle was used to administer the treatment directly into the  
113 allantoic cavity as indicated in Table 1. All procedures were carried out aseptically. After  
114 inoculation, the drilled hole was sealed with a drop of glue and the embryo was returned to the  
115 incubator. Inoculation of every embryo was performed by a single person to ensure experimental  
116 variation was kept at a minimum. Embryos were candled daily to determine mortality. As there  
117 was no death recorded within the first 24 h post-inoculation, none of the embryos were discarded  
118 from the experiment.

119

120 Macroscopic examination

121 Seven days after inoculation, embryos were sacrificed according to the American Veterinary  
122 Medical Association guidelines on humane treatment and euthanasia of chick embryos over 13  
123 days of age (AVMA 2020). The embryos were placed at 4 °C for 4 h to ensure blood coagulation  
124 and avoid contamination of the allantoic fluid (Guy, 2015). Next, each egg was placed on a firm

125 surface with the air chamber facing upwards. The eggshell over the air chamber was disinfected  
126 with 70% ethanol and 3.5% iodine (Guy, 2015) and using sterile scissors, the eggshell and  
127 chorioallantoic membrane were removed to expose the allantoic fluid. A sterile pipette was used  
128 to aspirate 750 µl of the fluid and transfer it to a sterile cryovial before storage at -70 °C. Next, the  
129 embryo was removed from the eggshell using sterile dissection forceps and placed in a sterile Petri  
130 dish to be photographed.

131 Each embryo was cleaned with distilled water to remove any remaining albumin, vitellus and  
132 amniotic fluid before its mass was determined with a precision scale ( $\pm 0.1$  mg). Embryonic axis  
133 length was measured with digital callipers ( $\pm 0.1$  cm). After decapitation with a sterile scalpel  
134 blade, each embryo was examined for macroscopic lesions typically caused by avian coronavirus,  
135 such as cutaneous haemorrhages, stunting, curving, urate deposits in the kidney and feather  
136 alterations (Escoria et al., 2002; Alexander D.J. and D.A. Senne, 2008). Chick embryos were  
137 considered to have died during the experiment when there was evidence of disconnected or  
138 detached blood vessels of the chorioallantoic membrane or their organs exhibited imbibition of  
139 haemoglobin. Further evidence of mortality was determined by examining the presence of  
140 autolysis at microscopic examination.

141 For each chick embryo, both femurs were dissected and their length was determined and  
142 averaged with a digital calliper as a surrogate measure of chick development. We collected  
143 samples of all organs and tissues, including those known to be affected by the Massachusetts and  
144 Connecticut strains of avian coronavirus, namely trachea, lung, proventricle, duodenum, liver,  
145 kidneys and the Bursa of Fabricius (Escoria et al., 2002; Cavanagh, 2003, 2007; Tsai et al., 2016),  
146 and those reportedly affected by exposure to ClO<sub>2</sub>, namely thyroid (Bercz et al., 1982; Harrington  
147 et al., 1986), thymus, spleen and bone marrow (EPA, 2000).

148 Microscopic examination

149 Samples were cut longitudinally at their mid-section and immersed in 10% buffered formalin, pH  
150 7.4. Fixed samples were paraffin-embedded and sectioned at 3 µm with a microtome before being  
151 stained with haematoxylin-eosin for microscopic examination. The slides were observed under the  
152 microscope at 40X and 100X.  
  
153 To assess haematopoietic status, bone marrow preparations were used for a 200-cell differential  
154 count to classify the marrow precursors and to determine the myeloid:erythroid (M/E) ratio for  
155 each embryo. This ratio was obtained by dividing the sum of all the granulocytic cells by the sum of  
156 all the erythrocytic cells (Schalm and Jain, 1986).

157 Virus quantitation by RT-qPCR

158 The virus was quantified in the allantoid fluid with an RT-qPCR protocol (Naguib et al., 2017).  
159 Briefly, RNA was extracted by adding 700 µL of Trizol (Invitrogen) to 500 µL of each sample. The  
160 sample was incubated for 10 min at ambient temperature. Next, 200 µL of chloroform were  
161 added, mixed by inversion, and centrifuged at 12,000 g for 10 min at 4 °C. The aqueous phase was  
162 transferred to a sterile microtube, and 500 µL of isopropanol were added. The sample was  
163 centrifuged at 12,000 g for 10 min at 4 °C prior to decanting the supernatant. The pellet was  
164 washed with 500 µL of cold 70% ethanol, centrifuged at 7,500 g for 5 min at 4 °C and the  
165 supernatant was removed completely. The dry pellet was resuspended in 12 µL of nuclease-free  
166 water and centrifuged at 7,500 g for 1 min at 4 °C. Quantity and quality of the extracted RNA was  
167 examined in a Nanodrop (Qiagen) spectrophotometer and all samples were diluted to 35 ng/mL  
168 RNA before retrotranscription.

169 cDNA synthesis was performed with oligo dT and MLV reversotranscriptase (Invitrogen) according  
170 to the manufacturer's instructions. Briefly, we used 8 µL of RNA, 1 µL of Oligo DT (50 ng/µL), 1 µL of

171 10 mM dNTP and 2 µL of nuclease-free H<sub>2</sub>O. The reactions were incubated at 65 °C for 5 min and  
172 placed on ice for 1 min. Seven µL of the kits cDNA synthesis mix, which contains 4 µL 5X First-Strand  
173 Buffer, 2 µL 0.1 M DTT and 1 µL RNase and DNase free H<sub>2</sub>O, were added prior to mixing by pipetting  
174 and incubating at ambient temperature (~25 °C) for 2 min. We added 1 µL pf SuperScript II RT, mixed  
175 by pipetting and incubated at ambient temperature for 10 min. The reactions were incubated at 42  
176 °C for 50 min and inactivated at 70 °C for 15 min. All cDNA samples were stored at -20°C until used.

177 A 100 bp fragment of the avian coronavirus N gene was amplified using primers IBV-pan\_FW-1 (5'-  
178 CAG TCC CDG ATG CNT GGT A) and IBV-pan\_RV (5'-CC TTW SCA GMA ACM CAC ACT) (Naguib et al.,  
179 2017). Quantitation was done with SYBR Green qPCR (Qiagen) in a real-time thermal cycler (CFX  
180 connect, Biorad) under the following protocol: 45 °C for 10 min, initial denaturation at 95 °C for 10  
181 min and 35 cycles of 95 °C for 15 s, 52 °C for 15 s, and 68 °C for 30 s, with a final extension step at  
182 68 °C for 10 min. We used a cDNA sample extracted from 500 µL of the vaccine as a positive control  
183 (the vaccine contained 10<sup>4</sup> mean embryo infective dose (EID<sub>50</sub>)/mL of coronavirus strains  
184 Massachusetts and Connecticut). A linear regression was used to calculate the correlation  
185 coefficient ( $R^2 = 0.99$ ) and the slope value ( $b = -5.062$ ) of the RNA copy number and Cq values using  
186 a 10-fold dilution of the vaccine (10<sup>4</sup> to 10<sup>-1</sup>; see standard curve in Supplementary material). The  
187 number of viral RNA copies (hereafter viral load) was determined by comparing the Cq against this  
188 standard curve (Naguib et al., 2017). All cDNA samples were diluted 1:10 prior to running the qPCR  
189 assays.

190 Statistical analyses

191 Contingency tables were built to investigate differences in the number of dead vs. live chick  
192 embryos between experimental groups. The relative risk of developing virus-related lesions  
193 between treated and un-treated embryos was calculated using Fisher exact tests to estimate

194 significance. Body mass, morphometrics, viral load, and lesion severity were compared among  
195 groups by one-way ANOVA and post-hoc Tukey HSD tests. All analyses were performed in R  
196 version 3.6.3 (R Core Team, 2016). Contingency tables, Fisher exact p-values and odds ratios were  
197 calculated with R package Epitools version 0.5-10.1.

198 **Bioethics statement**

199 This study was carried out in compliance with the American Veterinary Medical Association  
200 (AVMA) guide for humane treatment of chick embryos and approved by the Autonomous  
201 University of Queretaro Research Ethics Committee.

202

203 **Results**

204 Avian coronavirus RNA was detected in all of the embryos that were inoculated with the vaccine  
205 ( $n=15$ , in all cases  $Cq < 40$ ). The viral load varied significantly between treatments (ANOVA;  
206  $F_{2,12}=4.421$ ,  $p=0.036$ ; Fig. 1), being 2.4 times higher in the untreated embryos. The average viral  
207 load of  $\text{ClO}_2$ -treated chicks was  $10^{4.3}/\text{mL}$ , range:  $10^{3.66} - 10^{5.03}$  and of untreated chicks was  
208  $10^{4.83}/\text{mL}$ , range:  $10^{4.52} - 10^{5.01}$ , respectively (Tukey HSD, Group E vs. F,  $p = 0.03$ ). There were no  
209 differences in the viral load between both  $\text{ClO}_2$ -treated groups ( $p>0.05$ ).

210 Embryo mortality varied among groups (Fig. 2) and differed significantly between virus-inoculated  
211 and virus-free embryos (Pearson's  $\chi^2 = 7.78$ ;  $p = 0.004$ ), reaching 80 % (4/5) of mortality in the  
212 viral control group (Group F). In the groups that contained viral-inoculated embryos treated with  
213  $\text{ClO}_2$ , 1/5 (20 %) of the infected embryos in the low dosage group (Group D) and 2/5 (40 %) of the  
214 infected embryos in the high dosage group (Group E) died. In the groups that were not infected

215 with the virus, there was only one death observed, in the group that received the high dosage of  
216 ClO<sub>2</sub> (Group C).

217 Body mass, embryonic axis length and femur length differed between the virus-inoculated and  
218 virus free-groups, regardless of ClO<sub>2</sub> treatment. All of the virus-inoculated embryos exhibited  
219 dwarfing and had, on average, 38% lower mass ( $t = 21.15$ ,  $df = 29.40$ ,  $p = 2.2 \times 10^{-16}$ ; Fig. 3A), 10%  
220 shorter axis length ( $t = 58.43$ ,  $df = 29.26$ ,  $p = 2.2 \times 10^{-16}$ ; Fig. 3B), and 20% shorter femur length ( $t =$   
221  $8.49$ ,  $df = 23.34$ ,  $p = 1.4 \times 10^{-8}$ ; Fig 3C) than the virus-free groups. When analysing growth in the  
222 virus-inoculated groups, mass was significantly higher in embryos that were treated with ClO<sub>2</sub> ( $t = -$   
223  $2.74$ ,  $df = 12.98$ ,  $p = 0.017$ ). Body length of virus-inoculated chicks did not vary according to ClO<sub>2</sub>  
224 treatment ( $p > 0.1$ ). See supplementary material for photographs of the embryos.

225 Lesions previously described in embryos infected with avian coronavirus were observed at post  
226 mortem examination. Namely, curling, the presence of white caseous material (urates), thickened  
227 amnion and allantoic membranes that adhered to the embryos, oedematous serous membranes,  
228 epidermal congestion, and subcutaneous haemorrhage (Table 2). Virus-inoculated embryos that  
229 were treated with ClO<sub>2</sub> had a lower risk of epidermal congestion (RR = 0.4; Wald 95% CI: 0.187-  
230 0.855;  $p = 0.04$ ), haemorrhage (RR = 0.1; Wald 95% CI: 0.016 - 0.642;  $p = 0.002$ ), curling (RR =  
231 0.019; Wald 95% CI: 0.125 - 0.844;  $p = 0.017$ ) and thickened membranes (RR = 0;  $p = 0.003$ ) than  
232 untreated infected embryos. All the embryos had a pale liver and mildly congested lungs,  
233 regardless of their experimental group. Pale enlarged kidneys were observed in the virus-  
234 inoculated groups but not in the virus-free groups, regardless of ClO<sub>2</sub>-treatment (see Table 2).

235 Microscopic lesions compatible with avian IBV infection were observed in various organs in all  
236 virus-inoculated groups (Fig. 4). The severity of the lesions was either similar or slightly lower in  
237 the embryos that had been treated with ClO<sub>2</sub> than in the embryos that did not receive any

238 treatment (Table 3). Two exceptions were the kidneys and the duodenum. In the kidneys, swelling  
239 and degeneration of renal tubular epithelium was more common and more severe in the infected  
240 chicks that were administered ClO<sub>2</sub> than in the infected embryos that did not receive ClO<sub>2</sub>,  
241 although the former presented mitotic cells. The duodenal villi of the embryos in the IBV-infected  
242 groups were longer (ANOVA; F<sub>5,18</sub> = 5.62, p = 0.003), and their base was wider (ANOVA; F<sub>5,18</sub> =  
243 13.65, p = 1.39 × 10<sup>-5</sup>) than embryos from the none-infected groups, and they were moderately  
244 congested. Duodenal villous atrophy varied amongst groups (ANOVA; F<sub>5,18</sub> = 5.71, p = 0.003) and  
245 *post-hoc* comparisons revealed that the significant differences were E vs. B (p = 0.021) and E vs. C  
246 (p = 0.001). The percent of bursal lymphoid tissue decreased markedly in the virus-inoculated  
247 embryos (ANOVA; F<sub>5,12</sub> = 3.58, p = 0.033; see Fig. 4). Virus-inoculated embryos showed mild  
248 apoptosis in the thymus and heterophilic infiltration. Amongst the six experimental groups, all of  
249 the embryos examined presented subacute heterophilic bursitis, and pulmonary interstitial  
250 multifocal heterophilic foci with congestion (Table 3).

251 There were no observable alterations to the architecture and integrity of the tissues of non-  
252 infected embryos that were administered ClO<sub>2</sub> (Experimental groups B and C), nor was any  
253 difference in the area (μm<sup>2</sup>) of the thyroid (p>0.1). ClO<sub>2</sub>-treated groups showed a slightly higher  
254 myeloid to erythroid ratio in the bone marrow than the experimental control group and the viral  
255 control group, although the difference was not statistically significant (ANOVA; F<sub>5,15</sub> = 2.33, p =  
256 0.094).

## 257 Discussion

258 The use of chlorine dioxide (ClO<sub>2</sub>) as a disinfectant is well established, and its virucidal effects are  
259 reported against a wide range of enveloped and non-enveloped viruses that can affect human and  
260 domestic animal health. To date, its informal use as an antiviral drug is polemical, and there are no

261 published studies that have explored the antiviral action of this substance following oral or  
262 parenteral administration. We have investigated the antiviral effect of 30 ppm and 300 ppm ClO<sub>2</sub>  
263 solutions (both concentrations below the reported NOAEL; Bercz et al., 1982) in chick embryos  
264 infected with avian infectious bronchitis coronavirus (IBV) strains. We observed a reduction in viral  
265 titre in infected embryos that were treated with ClO<sub>2</sub>. Mortality decreased substantially in the  
266 ClO<sub>2</sub>-treated embryos, although alterations to chick development were prevalent regardless of  
267 treatment.

268 Virulent avian IBV strains typically have a burst size of 10 to 100 infective units per cell (Robb and  
269 Bond, 1979), which appear in culture within six hours and can reach peak virus titres of 10<sup>6.5</sup>–10<sup>8.5</sup>  
270 TCID<sub>50</sub> after 36 hours (Otsuki et al., 1979). The vaccine strains used here have lower replication  
271 efficiencies as they are attenuated (Tsai et al., 2020), but they are capable of replicating and  
272 causing damage in chick embryos (Tsai et al., 2016). With 2,000 infective units (200 µl of 10<sup>4</sup>  
273 infective units/mL) inoculated into each embryo, the ClO<sub>2</sub> treatments decreased viral load 2.4-fold  
274 compared to the infected non-treated embryos, representing an average difference of 42,711  
275 infective units. This result could be explained by two mechanisms described for ClO<sub>2</sub>. Firstly, direct  
276 destruction or neutralization of the virions exposed to ClO<sub>2</sub>, could have occurred due to  
277 denaturing of their envelope glycoproteins following oxidation of amino acid residues (Noss and  
278 Olivieri, 1985; Ison et al., 2006; Ogata and Shibata, 2008). Secondly, viral replication efficiency  
279 could have decreased due to ClO<sub>2</sub>-induced biochemical changes in the extra- or intracellular  
280 milieu impeding the synthesis of viral RNA and proteins (see Enjuanes et al., 2006; Zhu et al.,  
281 2019). These proposed mechanisms of action are not mutually exclusive.

282 The effects of reduced viral titres in the infected embryos were evident, with a 50 to 75%  
283 reduction in mortality in the treated embryos treated with 300 ppm and 30 ppm of ClO<sub>2</sub>,  
284 respectively. However, developmental abnormalities were observed in the majority of the infected

285 embryos, including the groups that received ClO<sub>2</sub> treatment. Namely, dwarfing, assessed by body  
286 mass, axis length, and femur length were significantly lower in all infected embryos, as expected to  
287 occur in IBV infections (Balasubramaniam et al., 2013). In contrast, curling – also caused by avian  
288 IBV (Wickramasinghe et al., 2011; Mork et al., 2014) – was virtually absent in the embryos that  
289 received ClO<sub>2</sub> after infection. Alterations associated con IBV infection were observed in the  
290 proventriculus, spleen, liver, but specifically in kidneys, trachea and lung. (Butcher et al., 1990;  
291 Cook et al., 2012) were observed in most of the infected embryos, including those that were  
292 administered ClO<sub>2</sub>. However, for most of these abnormalities, severity was lower or similar in the  
293 ClO<sub>2</sub>-treated groups. One exception was the pathology observed in the kidneys, where lesions  
294 indicative of nephrosis were more severe and frequent in the IBV-infected embryos treated with  
295 ClO<sub>2</sub> than in the IBV-infected non-treated embryos. Such lesions in the kidneys are unlikely to be  
296 due to the ClO<sub>2</sub> treatment itself, given that none of the non-infected embryos that were  
297 administered ClO<sub>2</sub> showed any abnormality in the kidneys. Similarly, atrophy of the duodenal villi  
298 was highest in the inoculated group that was administered a high dose of ClO<sub>2</sub>, but absent in the  
299 non-infected groups that only received ClO<sub>2</sub>. If duodenal atrophy and nephropathogenicity in IBV-  
300 infected embryos are mitigated by inflammatory responses (Chhabra et al., 2018), it is possible  
301 that the observed tubular damage reflected ClO<sub>2</sub>-driven downregulation of acute inflammation  
302 that allowed virion replication in the tubular epithelium and in the duodenal villi. This scenario  
303 could be plausible if we consider that a recent study that investigated the antiviral effect of ClO<sub>2</sub> in  
304 pig alveolar macrophages and African green monkey kidney cells infected with the porcine  
305 reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV1) *in vitro*, reported downregulation of pro-  
306 inflammatory cytokines IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  (Zhu et al., 2019). The drug NP001 (a chemical  
307 precursor of ClO<sub>2</sub>) exerts strong anti-inflammatory responses by inhibiting macrophage activation  
308 in humans, even after a single dose (Miller et al., 2014). In turn, WF10, a strong oxidizing agent

309 that is related to ClO<sub>2</sub> (Veerasarn et al., 2004), induces apoptosis of inflammatory cells and  
310 downregulates pro-inflammatory genes (Giese et al., 2004; Yingsakmongkol et al., 2011).  
311 Interestingly, the affected renal tubules had mitotic cells, suggestive of regeneration as a  
312 reparative response to damage of the renal tubular epithelium (Toback, 1992; Fujigaki, 2012;  
313 Lombardi et al., 2016). This possibility will need to be explored further in the animal model used in  
314 our study. Unfortunately, knowledge of IBV pathogenesis, immune responses and tissue  
315 reparation in the embryonated egg is limited. In hatched birds, IBV can impact lymphocyte  
316 populations by inducing apoptosis, thus impeding virus clearance (Caron, 2010). We found some  
317 evidence of this effect, as the virus-inoculated embryos had a reduced percent of bursal lymphoid  
318 tissue.

319 Taken together, our results indicate that ClO<sub>2</sub> limited viral replication but as the embryos were  
320 only administered a single dose of a ClO<sub>2</sub> solution rather than repeated doses, not all virions were  
321 eliminated. The viruses that remained viable after administration of the ClO<sub>2</sub> were able to  
322 replicate, yielding lower viral titres, and the damage that they caused to the embryos was less  
323 severe and ultimately led to less mortality than in the untreated infected embryos. Repeated  
324 administrations of ClO<sub>2</sub> solution might have reduced the viral load further, plausibly leading to  
325 even less virus-induced damage, a possibility that we could not explore in this model. However, an  
326 important result of our study was the lack of evidence of tissue damage caused by ClO<sub>2</sub> itself. Only  
327 one (20%) of the uninfected embryos treated with the high dose of ClO<sub>2</sub> died, and this difference  
328 was not statistically significant to the experimental control. It is possible that the death was due to  
329 other causes, as a 20% embryo mortality rate is considered normal in aviculture (Romanoff, 1972;  
330 Fasenko & O'Dea, 2008).

331 Further studies should aim to test the antiviral effect of ClO<sub>2</sub> in hatched chicks, which have a more  
332 mature immune system, and where repeated administrations are easier to procure. However, it is

333 promising that we found an evident effect against IBV without any significant adverse effect or  
334 evidence of toxicity to the chick embryos. Much research needs to be done before it is possible to  
335 generalize and extrapolate our findings to other viruses and animal hosts. However, in the context  
336 of the current COVID-19 crisis, with near to none viable, accessible and safe therapeutic option  
337 available, it might be prudent to consider conducting controlled double-blind and randomized  
338 studies on the antiviral effect of ClO<sub>2</sub> in COVID-19 patients.

339 **Statement of conflict of interest**

340 The authors declare they do not have any conflict of interest regarding this submission.

341 **Funding**

342 This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or  
343 not-for-profit sectors.

344 **Author contributions**

345 K.A-W. and T.G-G. conceived the idea. K.A-W. supervised the experiments, performed statistical  
346 analyses and wrote the manuscript. X.Z-E. performed all gross examinations and histopathology  
347 analyses. C.D-S. conducted molecular assays and artwork. M.B-M. and F.G-D performed the  
348 inoculation experiments and assisted during necropsies. All authors participated in the discussion  
349 of results.

350 **Acknowledgments**

351 We thank Luis A. Soto-García and Karla Zamora y Cuevas for their help with photographic and  
352 video documentation of the experiment.

353

- 354     **References**
- 355     Akamatsu, A., Lee, C., Morino, H., Miura, T., Ogata, N., Shibata, T., 2012. Six-month low level  
356       chlorine dioxide gas inhalation toxicity study with two-week recovery period in rats. *J. Occup.*  
357       *Med. Toxicol.* 7, 2. doi:10.1186/1745-6673-7-2
- 358     Alexander D.J. and D.A. Senne, 2008. A Laboratory Manual for the Isolation, Identification and  
359       Characterization of Avian Pathogens, American Association of Avian Pathologists.  
360       ISBN:9780978916374
- 361     AVMA, 2020. Guidelines for the Euthanasia of Animals. American Veterinary Medicine Association.  
362       ISBN:978-1-882691-54-8.
- 363     Balasubramaniam, A., Sukumar, K., Suresh, P., Puvarajan, B., 2013. Molecular characterisation of  
364       membrane glycoprotein and 5b protein of nephropathogenic infectious bronchitis virus. *Vet.*  
365       *World.* doi:10.14202/vetworld.2013.857-861
- 366     Bathina, G., Yadla, M., Burri, S., Enganti, R., Prasad Ch, R., Deshpande, P., Ch, R., Prayaga, A.,  
367       Uppin, M., 2013. An unusual case of reversible acute kidney injury due to chlorine dioxide  
368       poisoning. *Ren. Fail.* 35, 1176–1178. doi:10.3109/0886022X.2013.819711
- 369     Beigel, J.H., Tomashek, K.M., Dodd, L.E., Mehta, A.K., Zingman, B.S., Kalil, A.C., Hohmann, E., Chu,  
370       H.Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R.W., Dierberg, K., Tapson, V.,  
371       Hsieh, L., Patterson, T.F., Paredes, R., Sweeney, D.A., Short, W.R., Touloumi, G., Lye, D.C.,  
372       Ohmagari, N., Oh, M.-D., Ruiz-Palacios, G.M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M.G.,  
373       Atmar, R.L., Creech, C.B., Lundgren, J., Babiker, A.G., Pett, S., Neaton, J.D., Burgess, T.H.,  
374       Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S., Lane, H.C., 2020. Remdesivir for  
375       the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N. Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa2007764

- 376 Bercz, J.P., Jones, L., Garner, L., Murray, D., Ludwig, D.A., Boston, J., 1982. Subchronic toxicity of  
377 chlorine dioxide and related compounds in drinking water in the nonhuman primate.  
378 Environ. Health Perspect. 46, 47–55. doi:10.1289/ehp.824647
- 379 Borba, M.G.S., Val, F.F.A., Sampaio, V.S., Alexandre, M.A.A., Melo, G.C., Brito, M., Mourão, M.P.G.,  
380 Brito-Sousa, J.D., Baía-da-Silva, D., Guerra, M.V.F., Hajjar, L.A., Pinto, R.C., Balieiro, A.A.S.,  
381 Pacheco, A.G.F., Santos, J.D.O., Naveca, F.G., Xavier, M.S., Siqueira, A.M., Schwarzbold, A.,  
382 Croda, J., Nogueira, M.L., Romero, G.A.S., Bassat, Q., Fontes, C.J., Albuquerque, B.C., Daniel-  
383 Ribeiro, C.T., Monteiro, W.M., Lacerda, M.V.G., 2020. Effect of High vs Low Doses of  
384 Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute  
385 Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.  
386 JAMA Netw. open. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
- 387 Butcher, G.D., Winterfield, R.W., Shapiro, D.P., 1990. Pathogenesis of H13 nephropathogenic  
388 infectious bronchitis virus. Avian Dis. 34, 916–921.
- 389 Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., 2020. The FDA-approved drug  
390 ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. Antiviral Res.  
391 doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 392 Caron, L.F., 2010. Etiology and immunology of infectious bronchitis virus. Rev. Bras. Cienc. Avic.  
393 doi:10.1590/S1516-635X2010000200007
- 394 Cavanagh, D., 2007. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. Vet. Res. 38, 281–297.  
395 doi:10.1051/vetres:2006055
- 396 Cavanagh, D., 2003. Severe acute respiratory syndrome vaccine development: experiences of  
397 vaccination against avian infectious bronchitis coronavirus. Avian Pathol. 32, 567–582.

- 398 doi:10.1080/03079450310001621198
- 399 Chen, Y.S., Vaughn, J.M., 1990. Inactivation of human and simian rotaviruses by chlorine dioxide.  
400 Appl. Environ. Microbiol. 56, 1363–1366. doi:10.1128/AEM.56.5.1363-1366.1990
- 401 Chhabra, R., Ball, C., Chantrey, J., Ganapathy, K., 2018. Differential innate immune responses  
402 induced by classical and variant infectious bronchitis viruses in specific pathogen free chicks.  
403 Dev. Comp. Immunol. 87, 16–23. doi:10.1016/j.dci.2018.04.026
- 404 Cook, J.K.A., Jackwood, M., Jones, R.C., 2012. The long view: 40 years of infectious bronchitis  
405 research. Avian Pathol. 41, 239–250. doi:10.1080/03079457.2012.680432
- 406 Doona, C.J., Feeherry, F.E., Setlow, P., Malkin, A.J., Leighton, T.J., 2014. The Portable Chemical  
407 Sterilizer (PCS), D-FENS, and D-FEND ALL: novel chlorine dioxide decontamination  
408 technologies for the military. J. Vis. Exp. e4354. doi:10.3791/4354
- 409 Duan, H., Wang, S., Yang, C., 2020. Coronavirus: limit short-term economic damage. Nature.  
410 doi:10.1038/d41586-020-00522-6
- 411 Enjuanes, L., Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., 2006. Biochemical aspects of coronavirus replication  
412 and virus-host interaction. Annu. Rev. Microbiol. 60, 211–230.  
413 doi:10.1146/annurev.micro.60.080805.142157
- 414 EPA, 2000. Toxicological Review of Chlorine dioxide and Chlorite. CAS Nos. 10049-04-4 and 7758-  
415 19-2. U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. <http://www.epa.gov/iris>.
- 416 Escoria, M., Fortoul, T.I., Petrone, V.M., Galindo, F., López, C., Téllez, G., 2002. Gastric gross and  
417 microscopic lesions caused by the UNAM-97 variant strain of infectious bronchitis virus after  
418 the eighth passage in specific pathogen-free chicken embryos. Poult. Sci. 81, 1647–1652.  
419 doi:10.1093/ps/81.11.1647

- 420 Fasenko, G.M., O'Dea, E.E., 2008. Evaluating Broiler Growth and Mortality in Chicks with Minor  
421 Navel Conditions at Hatching. *Poult. Sci.* 87,594–597. doi: 10.3382/ps.2007-00352
- 422 Fujigaki, Y., 2012. Different modes of renal proximal tubule regeneration in health and disease.  
423 *World J. Nephrol.* 1, 92–99. doi:10.5527/wjn.v1.i4.92
- 424 Giese, T., McGrath, M.S., Stumm, S., Schempp, H., Elstner, E., Meuer, S.C., 2004. Differential  
425 effects on innate versus adaptive immune responses by WF10. *Cell. Immunol.* 229, 149–158.  
426 doi:10.1016/j.cellimm.2004.08.001
- 427 Guy, J.S., 2015. Isolation and Propagation of Coronaviruses in Embryonated Eggs, in: Maier, H.J.,  
428 Bickerton, E., Britton, P. (Eds.), *Coronaviruses: Methods and Protocols, Methods in Molecular*  
429 *Biology*. Springer Protocols. New York. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7\_7
- 430 Harrington, R.M., Shertzer, H.G., Bercz, J.P., 1986. Effects of chlorine dioxide on thyroid function in  
431 the African green monkey and the rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 19, 235–242.  
432 doi:10.1080/15287398609530923
- 433 Heidary, F., Gharebaghi, R., 2020. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-  
434 19 complementary regimen. *J. Antibiot. (Tokyo)*. doi:10.1038/s41429-020-0336-z
- 435 Hose, J.E., Di Fiore, D., Parker, H.S., Sciarrotta, T., 1989. Toxicity of chlorine dioxide to early life  
436 stages of marine organisms. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 42, 315–319.  
437 doi:10.1007/BF01699954
- 438 Ison, A., Odeh, I.N., Margerum, D.W., 2006. Kinetics and mechanisms of chlorine dioxide and  
439 chlorite oxidations of cysteine and glutathione. *Inorg. Chem.* 45, 8768–8775.  
440 doi:10.1021/ic0609554
- 441 Jin, M., Shan, J., Chen, Z., Guo, X., Shen, Z., Qiu, Z., Xue, B., Wang, Y., Zhu, D., Wang, X., Li, J., 2013.

- 442 Chlorine dioxide inactivation of enterovirus 71 in water and its impact on genomic targets.
- 443 Environ. Sci. Technol. 47, 4590–4597. doi:10.1021/es305282g
- 444 Jordan, F.T., Nassar, T.J., 1973. The combined influence of age of embryo and temperature and
- 445 duration of incubation on the replication and yield of avian infectious bronchitis (IB) virus in
- 446 the developing chick embryo. Avian Pathol. 2, 279–294. doi:10.1080/03079457309353804
- 447 Kim, J.-W., Kim, E.J., Kwon, H.H., Jung, C.Y., Kim, K.C., Choe, J.-Y., Hong, H.-L., 2020. Lopinavir-
- 448 ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients
- 449 with mild to moderate coronavirus disease 2019. Korean J. Intern. Med.
- 450 doi:10.3904/kjim.2020.224
- 451 Kishan, H., 2009. Chlorine dioxide-induced acute hemolysis. J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med.
- 452 Toxicol.
- 453 Lim, J., Jeon, S., Shin, H.Y., Kim, M.J., Seong, Y.M., Lee, W.J., Choe, K.W., Kang, Y.M., Lee, B., Park,
- 454 S.J., 2020. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease
- 455 2019 in Korea: The application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19
- 456 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. J. Korean Med. Sci.
- 457 doi:10.3346/jkms.2020.35.e79
- 458 Lim, M.Y., Kim, J.-M., Ko, G., 2010. Disinfection kinetics of murine norovirus using chlorine and
- 459 chlorine dioxide. Water Res. 44, 3243–3251. doi:10.1016/j.watres.2010.03.003
- 460 Loh, J.M.R., Shafi, H., 2014. Kikuchi-Fujimoto disease presenting after consumption of “Miracle
- 461 Mineral Solution” (sodium chlorite). BMJ Case Rep. 2014. doi:10.1136/bcr-2014-205832
- 462 Lombardi, D., Becherucci, F., Romagnani, P., 2016. How much can the tubule regenerate and who
- 463 does it? An open question. Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. -

- 464 Eur. Ren. Assoc. 31, 1243–1250. doi:10.1093/ndt/gfv262
- 465 López-Gálvez, F., Randazzo, W., Vásquez, A., Sánchez, G., Decol, L.T., Aznar, R., Gil, M.I., Allende,  
466 A., 2018. Irrigating Lettuce with Wastewater Effluent: Does Disinfection with Chlorine Dioxide  
467 Inactivate Viruses? J. Environ. Qual. 47, 1139–1145. doi:10.2134/jeq2017.12.0485
- 468 Lubbers, J.R., Chauan, S., Bianchine, J.R., 1982. Controlled clinical evaluations of chlorine dioxide,  
469 chlorite and chlorate in man. Environ. Health Perspect. 46, 57–62. doi:10.1289/ehp.824657
- 470 Ma, J.-W., Huang, B.-S., Hsu, C.-W., Peng, C.-W., Cheng, M.-L., Kao, J.-Y., Way, T.-D., Yin, H.-C.,  
471 Wang, S.-S., 2017. Efficacy and Safety Evaluation of a Chlorine Dioxide Solution. Int. J.  
472 Environ. Res. Public Health 14. doi:10.3390/ijerph14030329
- 473 Maraprygsavan, P., Mongkolsuk, J., Arnhold, J., Kuehne, F.-W., 2016. The chlorite-based drug  
474 WF10 constantly reduces hemoglobin A1c values and improves glucose control in diabetes  
475 patients with severe foot syndrome. J. Clin. Transl. Endocrinol. 4, 53–58.  
476 doi:10.1016/j.jcte.2016.05.001
- 477 Meo, S.A., Klonoff, D.C., Akram, J., 2020. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the  
478 treatment of COVID-19. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. doi:10.26355/eurrev\_202004\_21038
- 479 Miller, R.G., Block, G., Katz, J.S., Barohn, R.J., Gopalakrishnan, V., Cudkowicz, M., Zhang, J.R.,  
480 McGrath, M.S., Ludington, E., Appel, S.H., Azhir, A., 2015. Randomized phase 2 trial of NP001-  
481 a novel immune regulator: Safety and early efficacy in ALS. Neurol. Neuroimmunol.  
482 neuroinflammation 2, e100. doi:10.1212/NXI.0000000000000100
- 483 Miller, R.G., Zhang, R., Block, G., Katz, J., Barohn, R., Kasarskis, E., Forshew, D., Gopalakrishnan, V.,  
484 McGrath, M.S., 2014. NP001 regulation of macrophage activation markers in ALS: a phase I  
485 clinical and biomarker study. Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener. 15, 601–

- 486 609. doi:[10.3109/21678421.2014.951940](https://doi.org/10.3109/21678421.2014.951940)
- 487 Montazeri, N., Manuel, C., Moorman, E., Khatiwada, J.R., Williams, L.L., Jaykus, L.-A., 2017.
- 488 Virucidal Activity of Fogged Chlorine Dioxide- and Hydrogen Peroxide-Based Disinfectants
- 489 against Human Norovirus and Its Surrogate, Feline Calicivirus, on Hard-to-Reach Surfaces.
- 490 *Front. Microbiol.* 8, 1031. doi:[10.3389/fmicb.2017.01031](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01031)
- 491 Mork, A.-K., Hesse, M., Abd El Rahman, S., Rautenschlein, S., Herrler, G., Winter, C., 2014.
- 492 Differences in the tissue tropism to chicken oviduct epithelial cells between avian
- 493 coronavirus IBV strains QX and B1648 are not related to the sialic acid binding properties of
- 494 their spike proteins. *Vet. Res.* 45, 67. doi:[10.1186/1297-9716-45-67](https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-67)
- 495 Naguib, M.M., El-Kady, M.F., Lüschow, D., Hassan, K.E., Arafa, A.-S., El-Zanaty, A., Hassan, M.K.,
- 496 Hafez, H.M., Grund, C., Harder, T.C., 2017. New real time and conventional RT-PCRs for
- 497 updated molecular diagnosis of infectious bronchitis virus infection (IBV) in chickens in Egypt
- 498 associated with frequent co-infections with avian influenza and Newcastle Disease viruses. *J.*
- 499 *Virol. Methods* 245, 19–27. doi:[10.1016/j.jviromet.2017.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2017.02.018)
- 500 Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M., Agha, R., 2020. The
- 501 socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int. J. Surg.*
- 502 doi:[10.1016/j.ijsu.2020.04.018](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.04.018)
- 503 Noss, C.I., Olivieri, V.P., 1985. Disinfecting capabilities of oxychlorine compounds. *Appl. Environ.*
- 504 *Microbiol.* 50, 1162–1164. doi:[10.1128/AEM.50.5.1162-1164.1985](https://doi.org/10.1128/AEM.50.5.1162-1164.1985)
- 505 Ogata, N., Shibata, T., 2008. Protective effect of low-concentration chlorine dioxide gas against
- 506 influenza A virus infection. *J. Gen. Virol.* 89, 60–67. doi:[10.1099/vir.0.83393-0](https://doi.org/10.1099/vir.0.83393-0)
- 507 Otsuki, K., Noro, K., Yamamoto, H., Tsubokura, M., 1979. Studies on avian infectious bronchitis

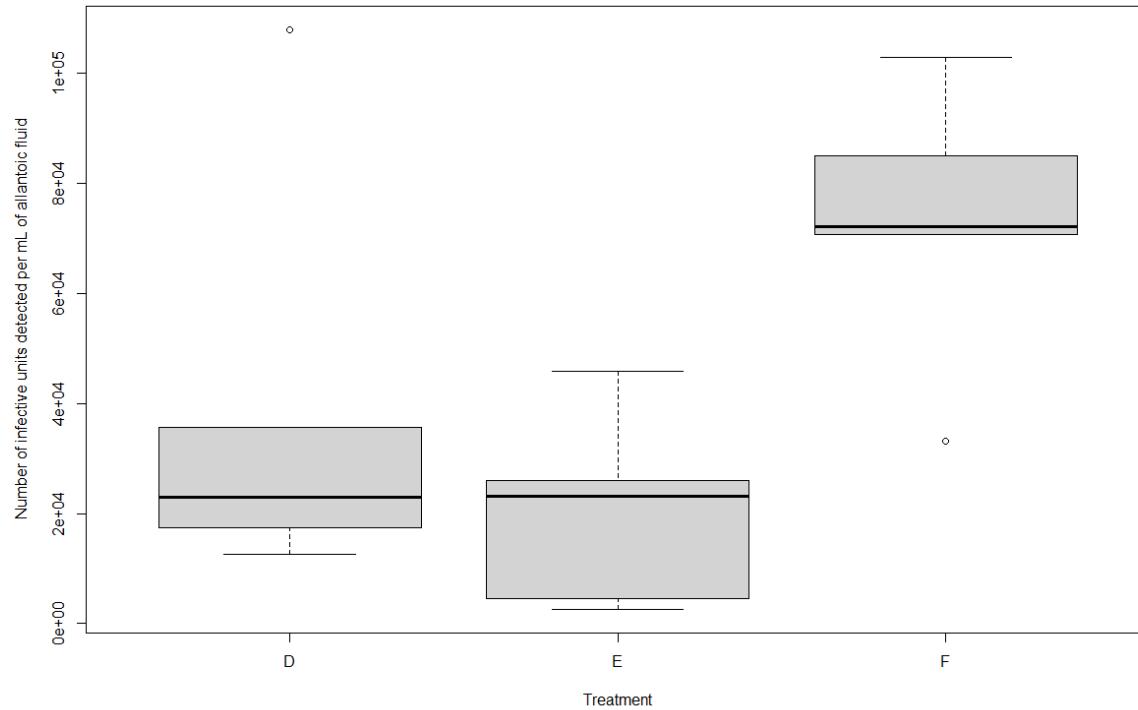
- 508 virus (IBV). II. Propagation of IBV in several cultured cells. Arch. Virol. 60, 115–122.
- 509 doi:10.1007/BF01348027
- 510 R Core Team, 2016. R Development Core Team. R A Lang. Environ. Stat. Comput.
- 511 Robb, J.A., Bond, C.W., 1979. Coronaviridae, in: Fraenkel-Conrat, H., Wagner, R.R. (Eds.),
- 512 Comprehensive Virology. Springer, Boston. doi:[https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3563-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-3563-4_3)
- 513
- 514 Romanoff, A., Romanoff, A., 1972. Spontaneous malformations, in: Romanoff, A.L. (Ed.),
- 515 Pathogenesis of the avian embryo: an analysis of causes of malformations and prenatal
- 516 death. Wiley-Interscience, New York. ISBN:978-0471732402
- 517 Romanovsky, A., Djogovic, D., Chin, D., 2013. A case of sodium chlorite toxicity managed with
- 518 concurrent renal replacement therapy and red cell exchange. J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll.
- 519 Med. Toxicol. 9, 67–70. doi:10.1007/s13181-012-0256-9
- 520 Schalm, O.W., Jain, N.C., 1986. Schalm's veterinary hematology, 4th editio. ed. Lea & Febiger,
- 521 Philadelphia.
- 522 Sigstam, T., Rohatschek, A., Zhong, Q., Brennecke, M., Kohn, T., 2014. On the cause of the tailing
- 523 phenomenon during virus disinfection by chlorine dioxide. Water Res. 48, 82–89.
- 524 doi:10.1016/j.watres.2013.09.023
- 525 Simonet, J., Gantzer, C., 2006. Degradation of the Poliovirus 1 genome by chlorine dioxide. J. Appl.
- 526 Microbiol. 100, 862–870. doi:10.1111/j.1365-2672.2005.02850.x
- 527 Sinha, N., Balayla, G., 2020. Hydroxychloroquine and covid-19. Postgrad. Med. J.
- 528 doi:10.1136/postgradmedj-2020-137785
- 529 Stewart, D.J., Napolitano, M.J., Bakhmutova-Albert, E. V., Margerum, D.W., 2008. Kinetics and

- 530 mechanisms of chlorine dioxide oxidation of tryptophan. *Inorg. Chem.* 47, 1639–1647.
- 531 doi:[10.1021/ic701761p](https://doi.org/10.1021/ic701761p)
- 532 Toback, F.G., 1992. Regeneration after acute tubular necrosis. *Kidney Int.* 41, 226–246.
- 533 doi:[10.1038/ki.1992.32](https://doi.org/10.1038/ki.1992.32)
- 534 Tsai, C.-T., Tsai, H.-F., Wang, C.-H., 2016. Detection of infectious bronchitis virus strains similar to
- 535 Japan in Taiwan. *J. Vet. Med. Sci.* 78, 867–871. doi:[10.1292/jvms.15-0609](https://doi.org/10.1292/jvms.15-0609)
- 536 Tsai, C.-T., Wu, H.-Y., Wang, C.-H., 2020. Genetic sequence changes related to the attenuation of
- 537 avian infectious bronchitis virus strain TW2575/98. *Virus Genes* 56, 369–379.
- 538 doi:[10.1007/s11262-020-01753-5](https://doi.org/10.1007/s11262-020-01753-5)
- 539 Veerasarn, V., Khorprasert, C., Lorvidhaya, V., Sangruchi, S., Tantivatana, T., Narkwong, L.,
- 540 Kongthanarat, Y., Chitapanarux, I., Tesavibul, C., Panichevaluk, A., Puribhat, S.,
- 541 Sangkittipaiboon, S., Sookpreedee, L., Lertsanguansinchai, P., Phromratanapongse, P.,
- 542 Rungpoka, P., Trithratipvikul, S., Lojanapiwat, B., Ruangdilokrat, S., Ngampanprasert, P.,
- 543 2004. Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical
- 544 cancer patients: a multicenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother. Oncol. J.*
- 545 Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 73, 179–185. doi:[10.1016/j.radonc.2004.05.007](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2004.05.007)
- 546 Villar, J., Añón, J.M., Ferrando, C., Aguilar, G., Muñoz, T., Ferreres, J., Ambrós, A., Aldecoa, C.,
- 547 Suárez-Sipmann, F., Thorpe, K.E., Jüni, P., Slutsky, A.S., Ferrando, C., Mellado-Artigas, R.,
- 548 Fernández, J., Hernández, M., Castellá, M., Castro, P., Badia, J.R., Aguilar, G., Carbonell, J.A.,
- 549 Badenes, R., Tornero, C., Ferreres, J., Blasco, M.L., Carbonell, N., Serrano, A., Juan, M.,
- 550 Gómez-Herreras, J.I., López, M.L., Ambrós, A., Martín, C., Del Campo, R., Puig-Bernabeu, J.,
- 551 Ferrer, C., De Andrés, J., Muñoz, T., Serna-Grande, P., Tamayo, G., Martínez-Ruiz, A., Bilbao-
- 552 Villasante, I., Villar, J., Fernández, R.L., Calvo, C.P., Vidal, Á., Añón, J.M., Figueira, J.C., Asensio,

- 553 M.J., Maseda, E., Suárez-Sipmann, F., Ramasco, F., Varela-Durán, M., Díaz-Parada, P.,
- 554 Trenado-Álvarez, J., Fernández, M.M., Aldecoa, C., Rico-Feijoo, J., Fernández, L., Sánchez-
- 555 Ballesteros, J., Blanco-Schweizer, P., Martínez, D., Soler, J.A., Slutsky, A.S., Jüni, P., Thorpe,
- 556 K.E., Thomas, R., Wysocki, K., De Verno, P., Lakhanpal, G., Juando-Prats, C., 2020. Efficacy of
- 557 dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused
- 558 by COVID-19: Study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials*.
- 559 doi:10.1186/s13063-020-04643-1
- 560 Wang, X.-W., Li, J.-S., Jin, M., Zhen, B., Kong, Q.-X., Song, N., Xiao, W.-J., Yin, J., Wei, W., Wang, G.-
- 561 J., Si, B.-Y., Guo, B.-Z., Liu, C., Ou, G.-R., Wang, M.-N., Fang, T.-Y., Chao, F.-H., Li, J.-W., 2005.
- 562 Study on the resistance of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus. *J. Virol.*
- 563 *Methods* 126, 171–177. doi:10.1016/j.jviromet.2005.02.005
- 564 Wang, Yeming, Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y.,
- 565 Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., Wang, Yi, Ding, D., Wu, F.,
- 566 Tang, X., Ye, X., Ye, Y., Liu, B., Yang, J., Yin, W., Wang, A., Fan, G., Zhou, F., Liu, Z., Gu, X., Xu,
- 567 J., Shang, L., Zhang, Y., Cao, L., Guo, T., Wan, Y., Qin, H., Jiang, Y., Jaki, T., Hayden, F.G., Horby,
- 568 P.W., Cao, B., Wang, C., 2020. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised,
- 569 double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-
- 570 6736(20)31022-9
- 571 Wickramasinghe, I.N.A., de Vries, R.P., Gröne, A., de Haan, C.A.M., Verheije, M.H., 2011. Binding of
- 572 avian coronavirus spike proteins to host factors reflects virus tropism and pathogenicity. *J.*
- 573 *Virol.* 85, 8903–8912. doi:10.1128/JVI.05112-11
- 574 WHO, 2020. Corticosteroids for COVID-19. World Health Organization. WHO/2019-
- 575 nCoV/Corticosteroids/2020.1. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV>

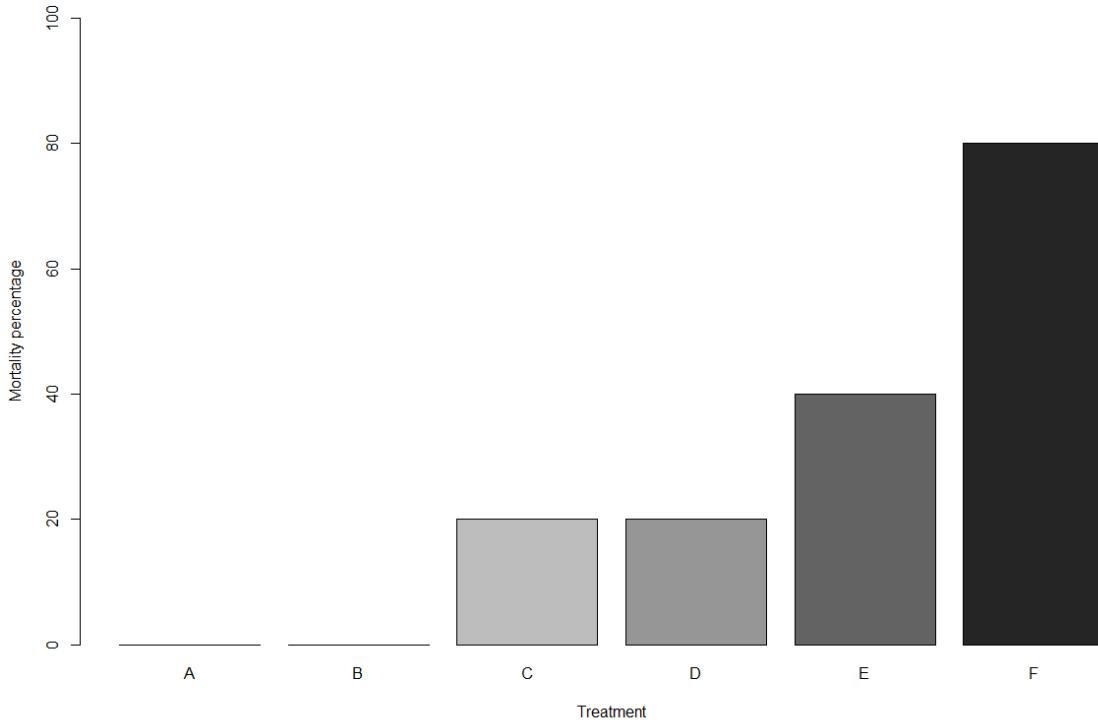
- 576 Corticosteroids-2020.1
- 577 Yingsakmongkol, N., 2013. Clinical outcomes of WF10 adjunct to standard treatment of diabetic  
578 foot ulcers. *J. Wound Care* 22, 130-132,134-136. doi:10.12968/jowc.2013.22.3.130
- 579 Yingsakmongkol, N., Maraprygsavan, P., Sukosit, P., 2011. Effect of WF10 (immunokine) on  
580 diabetic foot ulcer therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. foot ankle  
581 Surg. Off. Publ. Am. Coll. Foot Ankle Surg.* 50, 635–640. doi:10.1053/j.jfas.2011.05.006
- 582 Zhong, Q., Carratalà, A., Ossola, R., Bachmann, V., Kohn, T., 2017. Cross-Resistance of UV- or  
583 chlorine dioxide-resistant echovirus 11 to other disinfectants. *Front. Microbiol.* 8, 1928.  
584 doi:10.3389/fmicb.2017.01928
- 585 Zhu, Z., Guo, Y., Yu, P., Wang, X., Zhang, X., Dong, W., Liu, X., Guo, C., 2019. Chlorine dioxide  
586 inhibits the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by blocking  
587 viral attachment. *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* 67, 78–87.  
588 doi:10.1016/j.meegid.2018.11.002

589 Figures



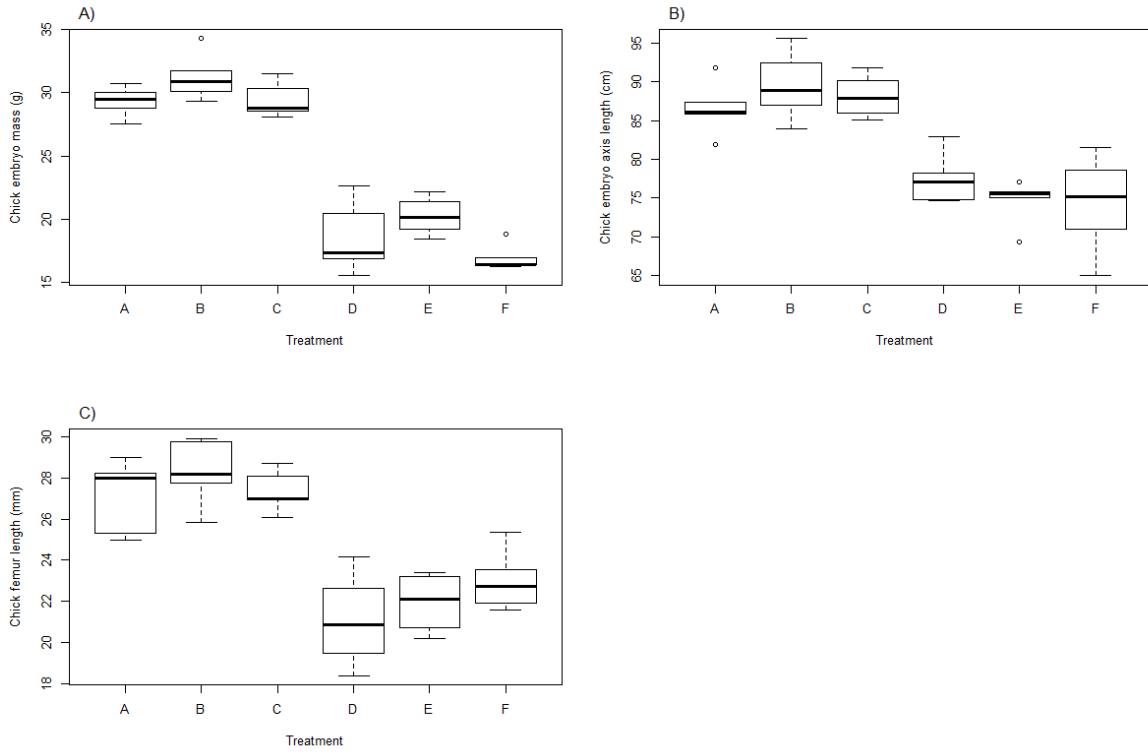
590

591 **Figure 1.** Virus RNA copy number in the allantoic fluid of the infected embryos per treatment group. Virus  
592 copy number was calculated by the geometric mean of the triplicate Cq value referred to the standard curve  
593 (see methods). Experimental groups D to F contained virus-inoculated embryos (D: Low dose of ClO<sub>2</sub>, E: High  
594 dose of ClO<sub>2</sub>, F. Viral control). For details on treatments, see Table 1.



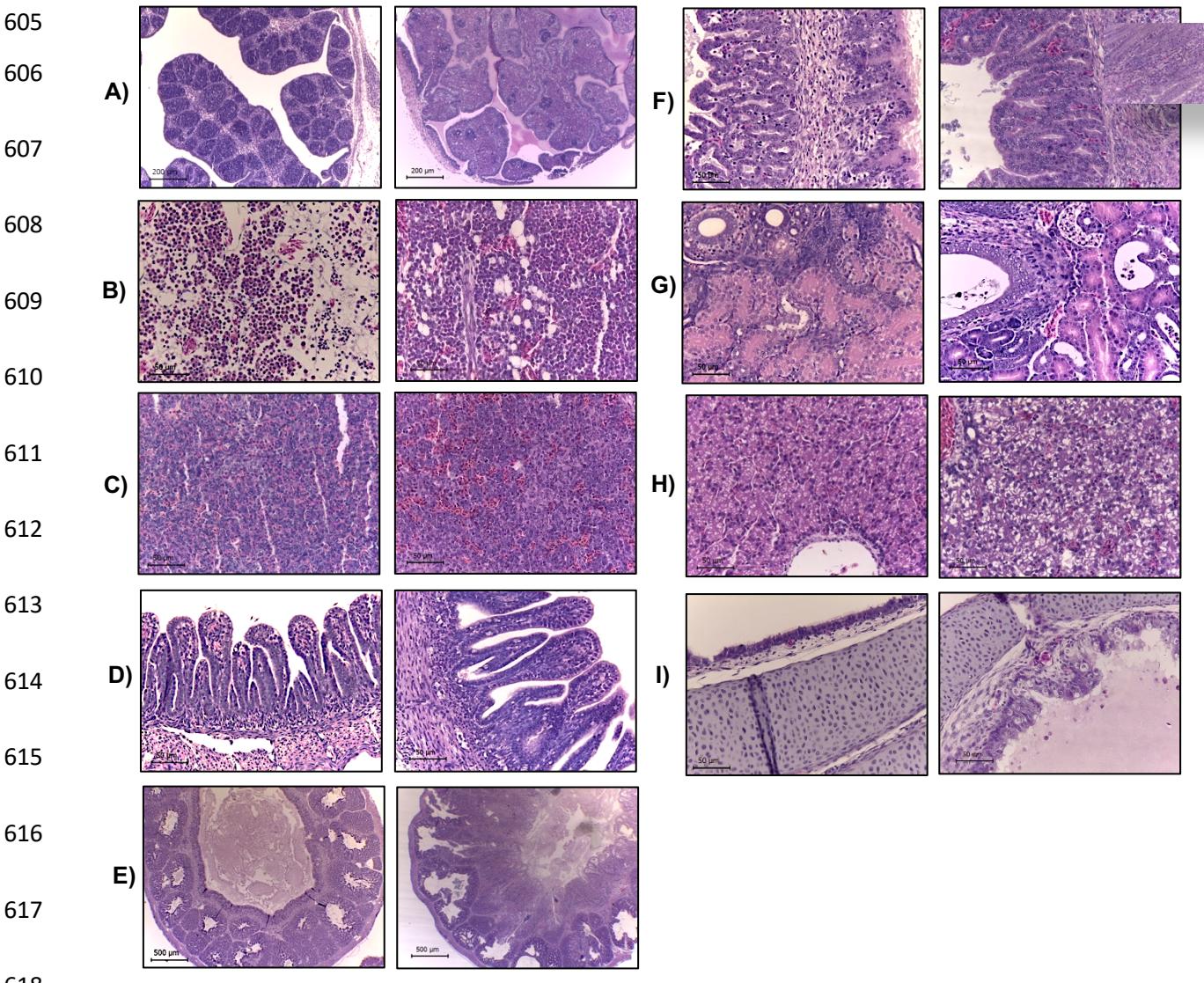
595

596 **Figure 2.** Chick embryo mortality during the experiment. Experimental groups A to C contained virus-free  
597 embryos (A: Experimental control, B: Low dose of ClO<sub>2</sub>, C: High dose of ClO<sub>2</sub>); experimental groups D to F  
598 contained virus-inoculated embryos (D: Low dose of ClO<sub>2</sub>, E: High dose of ClO<sub>2</sub>, F. Viral control). For details  
599 on treatments, see Table 1.



600

601 **Figure 3.** Chick embryo development at the end of the experiment (day 17 of incubation). A) mass, B) body  
602 axis, C) femur length. Experimental groups A to C contained virus-free embryos (A: Experimental control,  
603 B: Low dose of ClO<sub>2</sub>, C: High dose of ClO<sub>2</sub>); experimental groups D to F contained virus-inoculated embryos  
604 (D: Low dose of ClO<sub>2</sub>, E: High dose of ClO<sub>2</sub>, F. Viral control). For details on treatments, see Table 1.



619 **Figure 4.** Histology of selected tissues from 17-day-old chick embryos. In each row, microphotograph pairs  
620 show H&E-stained representative tissues of non-infected (left) and infected embryos (right), A) Bursa of  
621 Fabricio (100X). Infected embryos showed severe lymphoid depletion, with approximately 10% of active  
622 lymphoid tissue and abundant heterophils. B) Bone marrow (400 X). Infected embryos showed an increase  
623 in erythroid cellularity ne, C) Spleen (400 X), Infected embryos showed reticuloendothelial hyperplasia, D)  
624 Duodenum (400 X). Infected embryos showed mild villous atrophy, E) Proventricle (40X). Infected embryos  
625 showed epithelial hyperplasia with desquamation and hyaline material, F) Proventricle (400X). Image  
626 shows the increased length of the proventricular folds and mitotic cells indicative of epithelial

627 regeneration, G) Kidney (400X). Infected embryos showed swelling, cell detritus and protein within the  
628 tubules, and basophilic material compatible with urate crystals, H) Liver (400X). Infected embryos showed  
629 glucogenic degeneration, I) Trachea (400X). Infected embryos showed hyperplasia and epithelial  
630 degeneration. Scale = 50  $\mu\text{m}$  in all panels except for E (scale = 500  $\mu\text{m}$ ).

**Table 1.** Experimental groups used to assess the *in vivo* antiviral effect of high and low concentrations of ClO<sub>2</sub> solution in chick embryos. The table shows the number of embryos included in each group. (LD: Low dose, HD: High dose)

Group	N	Treatment
Group A (Experimental control)	5	200 µl of sterile 0.9% saline solution
Group B (ClO <sub>2</sub> LD)	5	100 µl of sterile ClO <sub>2</sub> solution (30 ppm <sup>1</sup> ) and 100 µl of sterile 0.9% saline solution
Group C (ClO <sub>2</sub> HD)	5	100 µl of sterile ClO <sub>2</sub> solution (300 ppm <sup>2</sup> ) and 100 µl of sterile 0.9% saline solution
Group D (Virus + ClO <sub>2</sub> LD)	5	100 µl of resuspended avian coronavirus vaccine and 100 µl of sterile ClO <sub>2</sub> solution (30 ppm)
Group E (Virus + ClO <sub>2</sub> HD)	5	100 µl of resuspended avian coronavirus vaccine and 100 µl of sterile ClO <sub>2</sub> solution (300 ppm)
Group F (Viral control)	5	100 µl of resuspended live attenuated avian coronavirus vaccine (Bron Blen® Merial, containing 10 <sup>4</sup> of mean embryo infective dose (EID <sub>50</sub> )/mL of coronavirus strains Massachusetts and Connecticut) and 100 µl of sterile 0.9% saline solution

631 <sup>1</sup>This concentration is 10 times below the no-observed-adverse-effect level (NOAEL; 3.5 mg/kg per day)  
 632 determined for ClO<sub>2</sub> (Bercz et al. 1982), considering an embryonic mass of 10 g at the time of inoculation.  
 633 <sup>2</sup>This concentration is equal to the NOAEL considering an embryonic mass of 10 g at the time of inoculation.

**Table 2. Macroscopic abnormalities observed at necropsy in the chick embryos.** The table shows the number of embryos in each group that presented each lesion. (LD: Low dose, HD: High dose)

	Dwarfing	Curling	White caseous material	Thickened membranes	Oedema	Epidermal congestion	Pale and enlarged kidneys
Group A (Experimental control)	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5	0/5 <sup>f</sup>	0/5
Group B (ClO <sub>2</sub> LD)	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5	0/5 <sup>f</sup>	0/5
Group C (ClO <sub>2</sub> HD)	0/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	1/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5	2/5	0/5
Group D (Virus + ClO <sub>2</sub> LD)	5/5 <sup>a</sup>	1/5	1/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5	2/5	5/5 <sup>f,a</sup>
Group E (Virus + ClO <sub>2</sub> HD)	5/5 <sup>a</sup>	0/5 <sup>f</sup>	1/5 <sup>f</sup>	0/5 <sup>f</sup>	0/5	2/5	3/5 <sup>a</sup>
Group F (Viral control)	5/5 <sup>a</sup>	4/5 <sup>a</sup>	4/5 <sup>a</sup>	4/5 <sup>a</sup>	1/5	5/5 <sup>a</sup>	1/5

634

<sup>a</sup>: Indicates a significant difference to the experimental control

<sup>f</sup>: Indicates a significant difference to the viral control

**Table 3. Microscopic abnormalities related to avian coronavirus infection in the chick embryos.** (LD: Low dose, HD: High dose)

# Anexo 6.

## 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](mailto: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 existe 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)<sup>1</sup>, se hizo una revisión de datos experimentales provenientes en su mayor parte de ensayos

---

<sup>1</sup> 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](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0648tr.pdf)

Firmado Por	Pablo Campra Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEDf / RXmWs3PJw==	PÁGINA 1/7



con animales<sup>2</sup>. 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)<sup>3</sup>, la agencia ambiental y posteriormente el Departamento de Salud de EEUU<sup>4</sup> 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 sustancias<sup>5</sup>. 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

<sup>2</sup> En los estudios sobre la toxicidad del ClO<sub>2</sub> 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 ClO<sub>2</sub> en ratones.

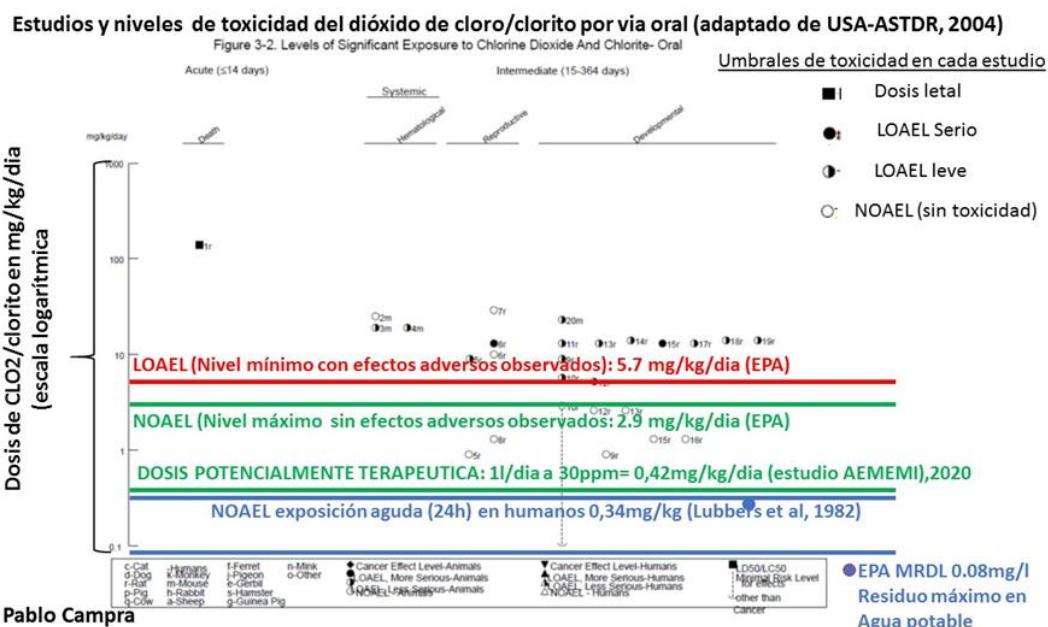
<sup>3</sup> Gill, M.W., Swanson, M.S., Murphy, S.R. and Bailey, G.P. (2000), Two-generation reproduction and developmental neurotoxicity study with sodium chlorite in the rat. J. Appl. Toxicol., 20: 291-303.  
doi:10.1002/1099-1263(200007/08)20:4<291::AID-JAT658>3.0.CO;2-Y

<sup>4</sup> 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>

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

Firmado Por	Pablo Campra Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEdf / RXmWs3PJw==	PÁGINA 2/7

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 (<90dias) a grupos de pacientes en situaciones controladas. Mientras esos límites no se determinen determinarse 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 Salud 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

Firmado Por	Pablo Campra Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEDf / RXmWs3PJw==	PÁGINA 3/7

mg/kg/día es muy improbables 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)<sup>6</sup>, se determinó la ausencia de toxicidad crónica a niveles de 5 mg/dia (equivalente a 0,07 mg/kg/dia) y de toxicidad aguda a 24 mg/l (equivalente a 0,34mg/kg/dia). 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)<sup>7</sup> 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 otros ensayos en Fase II con enfermos de esclerosis lateral amiotrófica ELA (Miller et al, 2015)<sup>8</sup>. 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**

<sup>6</sup> 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/>

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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).

Firmado Por	Pablo Campa Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEdf / RXmWs3PJw==	PÁGINA 4/7



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/dia, mientras los efectos adversos pudieron observarse a partir de un LOAEL de 4,2mg/kg/dia.

### **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 COMUSAV<sup>9</sup>, y el único informe médico disponible hasta la fecha, hecho público online por la AEMEMI<sup>10</sup> 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)<sup>11</sup>. 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/dia no existen datos experimentales que permitan afirmar que existe un riesgo para la salud. En la escala horizontal se reflejan las dosis diarias

---

<sup>9</sup> Véanse, por ejemplo, comunicación de los Drs. Aparicio y Moncada (<https://drive.google.com/file/d/1FUaQJINKxZywgLdQjz8eRXFvznBWY15/view> y <https://drive.google.com/file/d/1Zbw8D-EPmsIDebxOb0eUDsP4vCBPKygd/view>)

<sup>10</sup> 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](https://drive.google.com/file/d/1EXobhZo1-gQ_JE6C6g8ZGjSobTCs_it9/view)

<sup>11</sup> 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.

Firmado Por	Pablo Campra Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEdf / RXmWs3PJw==	PÁGINA 5/7



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.

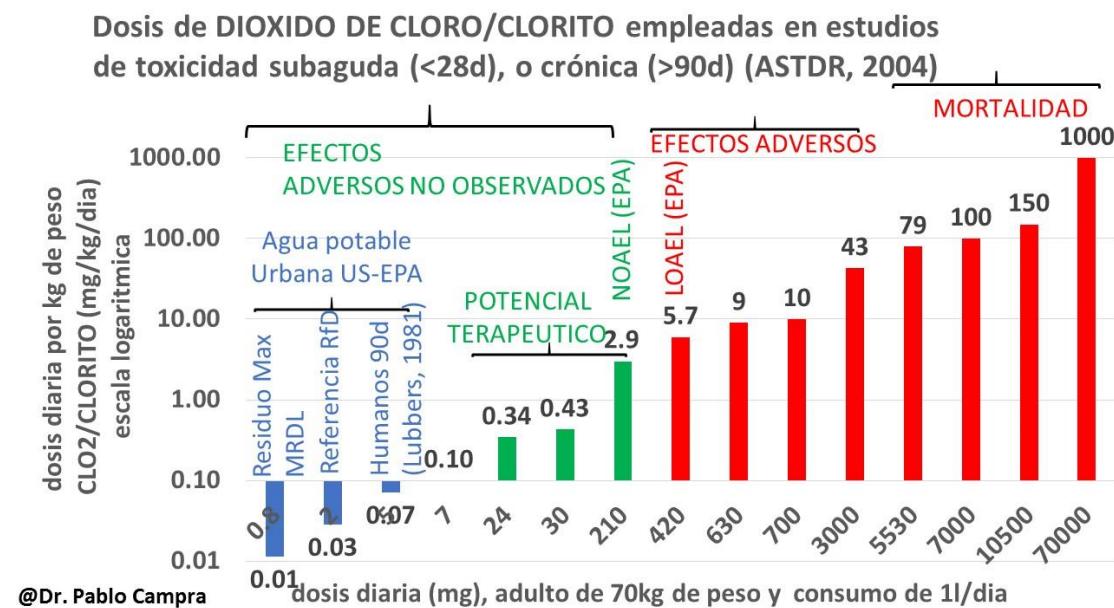


Figura 2

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/PnfGLk38PEDf/RXmWs3PJw==>

Firmado Por	Pablo Campra Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEDf / RXmWs3PJw==	PÁGINA 6/7

*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/PnfGLk38PEdf/RXmWs3PJw==>

Firmado Por	Pablo Campa Madrid	Fecha	22/10/2020
ID. FIRMA	blade39adm.ual.es	PnfGLk38PEdf /RXmWs3PJw==	PÁGINA 7/7

# Anexo 7.

## ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA



*Asamblea Legislativa Departamental de Cochabamba*

**LEY DEPARTAMENTAL DE 22 DE JULIO DE 2020  
LEGISLATURA 2019-2020**

**Nº**

**“PRODUCCIÓN Y DISTRIBUCIÓN  
GRATUITA Y SUPERVISADA DE  
DIÓXIDO DE CLORO”**

Por cuanto, la Asamblea Legislativa Departamental de Cochabamba, sanciona la siguiente Ley:

**LA ASAMBLEA LEGISLATIVA DEPARTAMENTAL DE COCHABAMBA**

**S A N C I O N A:**

**ARTÍCULO 1. (OBJETO)** La presente Ley tiene por objeto promover y regular la producción de dióxido de cloro y su distribución gratuita en Cochabamba, garantizando el acceso a este producto como alternativa para superar el coronavirus.

**ARTÍCULO 2. (ALCANCE)** La presente Ley tiene como alcance y aplicación toda la jurisdicción del departamento de Cochabamba.

**ARTÍCULO 3. (BASE LEGAL)** La presente ley tiene como base legal lo establecido en los artículos 9 numeral 5), 18, 35, 36, 37, 299 parágrafo II numeral 2) y 300 de la Constitución Política del Estado; el artículo 81 parágrafo III de la Ley N° 031 Marco de Autonomías y Descentralización “Andrés Ibáñez” y los artículos 5 numeral 1), 18 inciso d), 36 inciso e) de la Ley N° 602 de Gestión de Riesgos y Ley Departamental N° 964 “Declarar de interés y prioridad departamental las acciones y medidas necesarias para la prevención, contención de la propagación y atención del contagio del coronavirus (COVID-19)”.

**ARTÍCULO 4. (DIÓXIDO DE CLORO)**

- I. El Dióxido de Cloro es una sustancia que tiene un ión de cloro y dos iones de oxígeno, resultando un gas de oxigenación celular que según investigaciones recientes previene, combate y ayuda a la prevención, tratamiento y recuperación de enfermos contagiados por el coronavirus (COVID-19).
- II. El Dióxido de Cloro, será aplicado de acuerdo a su protocolo de uso para la prevención, atención y tratamiento para el coronavirus (COVID-19) en el Departamento de Cochabamba, por vía oral o vía intravenosa de acuerdo a diagnóstico clínico del enfermo con coronavirus (COVID-19) y con pleno e informado consentimiento de éste o en su defecto por sus familiares.

**ARTÍCULO 5. (AUTORIZACIÓN DE SUSCRIPCIÓN DE CONVENIOS)**

1. Se autoriza al Órgano Ejecutivo Departamental de Cochabamba la suscripción de convenios interinstitucionales con la Universidad Mayor de San Simón y/u otras universidades privadas o públicas, así como laboratorios privados y organismos internacionales para la producción de dióxido de cloro, atendiendo a los estudios científicos sobre dicha sustancia.
2. Se autoriza al Órgano Ejecutivo Departamental de Cochabamba la suscripción de convenios intergubernativos con el Gobierno Central del



## ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA

*Asamblea Legislativa Departamental de Cochabamba*

Estado y los Gobiernos Autónomos Municipales para la producción y distribución del Dióxido de Cloro.

**ARTÍCULO 6. (PRODUCCIÓN DE DIÓXIDO DE CLORO)** El Órgano Ejecutivo del Gobierno Autónomo Departamental de Cochabamba, a través de la Secretaría de Desarrollo Humano, realizará las modificaciones presupuestarias para garantizar el presupuesto necesario de la producción masiva y distribución gratuita del Dióxido de Cloro.

**ARTÍCULO 7. (PROTOCOLO DE USO DE DIÓXIDO DE CLORO)** El Servicio Departamental de Salud (SEDES) asumirá las siguientes responsabilidades:

1. Elaborará, aprobará y pondrá en vigencia, un protocolo para el uso del Dióxido de Cloro, en los diferentes hospitales de 1°, 2° y 3° nivel del sistema público, privado y de la seguridad social tomará en cuenta cantidades y tiempos de suministro del Dióxido de Cloro, en enfermos con coronavirus (COVID-19) y de manera preventiva cantidades y ritmo de suministro del Dióxido de Cloro para aquellas personas que hayan tenido contacto por riesgo de contagio.
2. Elaborará, aprobará y socializará el formulario, de consentimiento informado, en formato electrónico y físico para las personas infectadas con el coronavirus (COVID-19) y las que han tenido contacto y/o riesgo de contagio, con pleno e informado consentimiento del interesado o en su defecto, con autorización de sus familiares.
3. Elaborará un protocolo de seguimiento y control de la producción, distribución y de los resultados del uso del dióxido de cloro.

**ARTÍCULO 8. (CAPACITACIÓN PARA EL USO Y APLICACIÓN DEL DIÓXIDO DE CLORO)** El Servicio Departamental de Salud, promoverá e impulsará la capacitación del personal médico de los centros de salud de primer y segundo nivel y centros hospitalarios de tercer nivel, públicos y privados, para el uso y aplicación del Dióxido de Cloro - CDS, por vía oral y vía intravenosa en enfermos con el coronavirus (COVID-19), cumpliendo el protocolo de atención y tratamiento. La capacitación también será para aplicar el protocolo para la prevención en personas con contacto por riesgo de contagio.

**ARTÍCULO 9. (AMBIENTE PARA LABORATORIO DE PRODUCCIÓN DE DIÓXIDO DE CLORO)** El Órgano Ejecutivo Departamental de Cochabamba otorgará un laboratorio debidamente equipado para la elaboración y producción masiva del Dióxido de Cloro y todos los implementos y personal técnico necesario para la producción, mientras que dure la emergencia sanitaria departamental.

**ARTÍCULO 10. (MEDIDAS DE SEGURIDAD)** El Órgano Ejecutivo Departamental dotará de manera permanente equipos de protección de bioseguridad a todo personal que trabaje en la producción y distribución gratuita de Dióxido de Cloro del departamento de Cochabamba.

**ARTÍCULO 11. (CONTRATACIÓN DIRECTA POR EMERGENCIA)**

- I. Se autoriza al Órgano Ejecutivo Departamental la modalidad de Contratación Directa según Decreto Supremo N° 0181, Decreto Supremo N° 4174 de 4 de marzo de 2020 y Decreto Supremo N° 4205 de 1 de abril de 2020, para la adquisición y provisión oportuna de bienes, infraestructura, mobiliario, medicamentos, insumos, reactivos, equipamiento, equipos de bioseguridad y otros, en tanto perdure el coronavirus COVID-19 a nivel departamental.
- II. Asimismo se autoriza la contratación excepcional de recursos humanos para el laboratorio de producción de Dióxido de Cloro.



## ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA

*Asamblea Legislativa Departamental de Cochabamba***ARTÍCULO 12. (GRATUIDAD DE LA DISTRIBUCIÓN DE DIOXIDO DE CLORO)**

- I. Las dosis necesarias de dióxido de cloro para los pacientes infectados con coronavirus (COVID-19), se distribuirán de forma gratuita.
- II. A las personas que han tenido contacto y/o riesgo de contagio del coronavirus (COVID-19), se distribuirá el dióxido de cloro de manera gratuita por una sola vez.

**ARTÍCULO 13. (COMUNICACIÓN E INFORMACIÓN)** El Órgano Ejecutivo Departamental realizará acciones de comunicación e información a través de medios de comunicación, portales web, redes sociales de carácter oficial, para informar sobre las ventajas y cuidados del uso del Dióxido de Cloro, el "Protocolo de uso del Dióxido de Cloro, para la prevención, atención y tratamiento del coronavirus (COVID-19)", así como el reglamento para su producción y distribución.

**DISPOSICIONES TRANSITORIAS**

**DISPOSICIÓN TRANSITORIA PRIMERA.** El Órgano Ejecutivo Departamental en un plazo no mayor a 3 (Tres) días calendario a partir de la promulgación de la presente Ley Departamental, deberá reglamentar el uso, producción y distribución del Dióxido de Cloro.

**DISPOSICIÓN TRANSITORIA SEGUNDA.** El Servicio Departamental de Salud en coordinación con el Órgano Ejecutivo Departamental, en un plazo no mayor a 2 días calendario elaborará y aprobará el "Protocolo de uso del Dióxido de Cloro, para la prevención, atención y tratamiento del COVID-19" en enfermos con coronavirus (COVID-19) y pacientes con contacto por riesgo de contagio.

**DISPOSICIÓN TRANSITORIA TERCERA.** El Órgano Ejecutivo Departamental dentro del marco de la emergencia sanitaria departamental, en un plazo máximo a 10 (Diez) días calendario posteriores a la reglamentación, deberá poner en funcionamiento el laboratorio de elaboración y producción de dióxido de cloro de manera responsable.

Remítase a la Gobernación para fines legales de promulgación y publicación.

Es dada en la sala de Sesiones de la Asamblea Legislativa Departamental, en la ciudad de Cochabamba a los veintidós días del mes de julio del año dos mil veinte.

Teodocio Quispe Escalera  
 PRESIDENTE  
 ASAMBLEA LEGISLATIVA DEPARTAMENTAL  
 DE COCHABAMBA

Sandra Muñoz Molina  
 PRIMERA SECRETARIA  
 ASAMBLEA LEGISLATIVA DEPARTAMENTAL  
 DE COCHABAMBA



*Gobierno Autónomo Departamental de La Paz*

**LEY DEPARTAMENTAL No. 193**  
**Ley de 9 de septiembre de 2020**

**Félix Patzi Paco, Ph. D.**  
**GOBERNADOR DEL DEPARTAMENTO DE LA PAZ**

Por cuanto:

**LA ASAMBLEA LEGISLATIVA DEPARTAMENTAL DE LA PAZ**

HA SANCIONADO:

**“LEY QUE AUTORIZA LA PRODUCCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y USO DEL  
 DIÓXIDO DE CLORO (CDS) PARA LA PREVENCIÓN, ATENCIÓN Y  
 TRATAMIENTO DEL COVID -19 EN EL DEPARTAMENTO DE LA PAZ”**

**DISPOSICIONES GENERALES**

**Artículo 1. (OBJETO)** La presente ley tiene por objeto ejercer el control de calidad y distribución para el uso compasivo y consumo del Dióxido de Cloro (CDS) y autorizarlo como agua mineral de manera voluntaria y consentida, para el bienestar de la salud, conforme la Constitución Política del Estado, la Ley No. 031 Ley Marco de Autonomías y Descentralización “Andrés Ibáñez” y normativa vigente.

**Artículo 2. (ÁMBITO DE APLICACIÓN)** El Dióxido de Cloro (CDS) se aplicará en los centros de salud de Primer, Segundo Nivel y Centros Hospitalarios de Tercer Nivel de los ochenta y siete (87) municipios del departamento de La Paz, que estén bajo tuición del Servicio Departamental de Salud (SEDES), así como en los Centros de Salud de carácter privado o de convenio que así lo requieran, de manera voluntaria.

**Artículo 3. (DIÓXIDO DE CLORO)** El Dióxido de Cloro es un agua mineral que resulta de la combinación de Clorito de Sodio (NCLO<sub>2</sub>) al 28% más ácido clorhídrico (HCL) al 4% el cual será aplicado para la prevención y tratamiento del Covid-19 en el Departamento de La Paz con consentimiento, manifiesta voluntad e información previa al paciente .

**Artículo 4. (AUTORIZACIÓN Y CONTROL PARA LA PRODUCCIÓN, COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DEL DIÓXIDO DE CLORO-CDS)** I.- Se autoriza al Gobierno Autónomo Departamental de La Paz, suscribir acuerdos con Universidades y Laboratorios particulares debidamente establecidos en territorio nacional, para la producción y elaboración del Dióxido de Cloro (CDS) para consumo humano, de acuerdo a las características descritas en el artículo 3 de la presente Ley.

II.- El Órgano Ejecutivo Departamental adquirirá los lotes necesarios de Dióxido de Cloro (CDS) para su distribución gratuita en los Centros Médicos bajo dependencia del SEDES en concordancia con el artículo 2 de la presente Ley.

III. Los Gobiernos Autónomos Municipales establecidos dentro el territorio departamental podrán adquirir el Dióxido de Cloro (CDS) directamente de los laboratorios que lo estén produciendo sean estos a nivel universitario o



*Gobierno Autónomo Departamental de La Paz*

particulares, a fin de realizar la misma distribución gratuita en los centros médicos de sus dependencias.

**IV.- Se prohíbe la venta y distribución del Dióxido de Cloro (CDS) que no estén autorizados debidamente. La venta al público se podrá realizar por intermedio de las Farmacias legalmente establecidas.**

**Artículo 5. (PROTOCOLO DE USO COMPASIVO DEL DIÓXIDO DE CLORO (CDS) PARA LA PREVENCIÓN, ATENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL COVID 19)**

I. El Órgano Ejecutivo a través del Servicio Departamental de La Paz – SEDES La Paz y en coordinación con las instituciones académicas y/o científicas aplicará el Protocolo de Uso Compasivo del Dióxido de Cloro - CDS, como medida previa a los Estudios Clínicos.

II. El Protocolo de Uso Compasivo del Dióxido de Cloro – CDS para la prevención, atención y tratamiento de enfermos de COVID-19, será aplicado por el personal médico en los centros de salud de Primer y Segundo Nivel, Centros Hospitalarios de Tercer Nivel y en personas naturales que hayan tenido contacto y riesgo de contagio con pleno consentimiento del interesado de manera voluntaria.

**Artículo 6. (ESTUDIO CLÍNICO)** El Órgano Ejecutivo del Departamento de La Paz a través del SEDES La Paz, de manera simultánea a la aplicación del Protocolo de Uso Compasivo del Dióxido de Cloro - CDS, como medida previa a los estudios clínicos, en el lapso de 45 días hábiles, realizará un Estudio Clínico en base a la Norma de Estudios Clínicos, para tal efecto podrá suscribir acuerdos y/o convenios con instituciones de carácter académico y/o científico, así también deberá asignar un presupuesto destinado a cubrir el costo del Estudio Clínico.

**Artículo 7. (CAPACITACIÓN PARA EL USO Y APLICACIÓN DEL DIÓXIDO DE CLORO – CDS)** El Gobierno Autónomo Departamental de La Paz a través del SEDES La Paz, deberá capacitar al personal médico de los centros de salud de primer y segundo nivel y centros hospitalarios de tercer nivel, en base al Protocolo de Uso Compasivo del Dióxido de Cloro - CDS, como medida previa a los estudios clínicos.

**Artículo 8. (PRESUPUESTO)** I. Para el cumplimiento de la presente ley, el presupuesto departamental será garantizado, asignado y dispuesto por el Órgano Ejecutivo Departamental, en el marco del “Plan Departamental Estratégico Operativo para la disminución del riesgo de contagio a través de la prevención, mitigación, atención, tratamiento y control sanitario permanente” para la prevención, atención, mitigación de la emergencia sanitaria COVID 19.

II. El cumplimiento de la presente Ley, será garantizado con un porcentaje de los recursos reasignados del Fondo de Promoción a la Inversión en Exploración y Explotación Hidrocarburífera – FPIEEH por Ley Nacional No. 1307 a los Gobiernos Autónomos Municipales y Departamentales.

**Artículo 9. (COMUNICACIÓN E INFORMACIÓN)** El Órgano Ejecutivo Departamental realizará acciones de comunicación e información a través de medios de comunicación, portales web, redes sociales de carácter oficial, para informar sobre el uso del Dióxido de Cloro, el “Protocolo de uso del Dióxido de



*Gobierno Autónomo Departamental de La Paz*

Cloro - CDS, para la prevención, atención y tratamiento del COVID 19", así como el reglamento para su producción y comercialización.

### DISPOSICIONES FINALES

**Disposición Final Primera.** El Órgano Ejecutivo Departamental reglamentará la presente Ley, en un plazo de 48 horas para su aplicación y vigencia en el Departamento de La Paz, que se computarán a partir de la promulgación de la presente ley.

**Disposición Final Segunda.** Queda prohibida la venta, fabricación y comercialización del Dióxido de Cloro que no esté debidamente autorizada, el incumpliendo de ésta disposición será sancionado por Ley.

**Disposición Final Tercera.** El SEDES La Paz elaborará y aprobará en coordinación con el Órgano Ejecutivo Departamental, en un plazo de 48 horas el Protocolo de Uso Compasivo del Dióxido de Cloro - CDS, como medida previa a los estudios clínicos.

### DISPOSICIONES ABROGATORIAS

Quedan abrogadas y sin efecto todas las disposiciones contrarias a la presente Ley en el Departamento de La Paz.

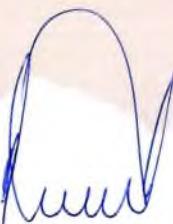
Remítase al Ejecutivo del Gobierno Autónomo del Departamento de La Paz, para fines constitucionales.

Es dada en la Asamblea Legislativa Departamental de La Paz, a los días 25 del mes de agosto de dos mil veinte años.

Fdo. H. Edwin Zarate Mamani; Presidente, Saturnino Edgar Apaza Machaca; Vicepresidente, Sucy Vicky Chura Quiuchaca; Secretaria, José Pepe Flores Cuentas; Vocal I de la Asamblea Legislativa Departamental de La Paz.

**POR TANTO:** La promulgo para que se tenga y cumpla como Ley Departamental.

Es dado en la Gobernación de La Paz, a los nueve (9) días del mes de septiembre de dos mil veinte (2020) años.



*Felix Patzi Paco*  
GOBERNADOR  
DEPARTAMENTO DE LA PAZ



**LEY DE 14 DE OCTUBRE DE 2020 N°**

*Estado Plurinacional de Bolivia  
Asamblea Legislativa Plurinacional*

**MÓNICA EVA COPA MURGA  
PRESIDENTA DE LA ASAMBLEA LEGISLATIVA PLURINACIONAL**

Por cuanto, la Asamblea Legislativa Plurinacional, ha sancionado la siguiente Ley:

**LA ASAMBLEA LEGISLATIVA PLURINACIONAL**

**DECRETA:**

**LEY QUE REGULA LA ELABORACIÓN, COMERCIALIZACIÓN, SUMINISTRO Y USO  
CONSENTIDO DE LA SOLUCIÓN DE DIÓXIDO DE CLORO (SDC) COMO  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO ANTE LA  
PANDEMIA DEL CORONAVIRUS (COVID-19)**

**ARTÍCULO 1. (OBJETO).** La presente Ley tiene por objeto regular de forma excepcional la elaboración, comercialización, suministro, administración y uso consentido de la Solución de Dióxido de Cloro, de manera preventiva y como tratamiento para pacientes diagnosticados con Coronavirus (COVID-19).

**ARTÍCULO 2. (DEFINICIONES).** A efecto de la aplicación de la presente Ley, se entiende por:

- a) **Solución de Dióxido de Cloro (SDC).** El Dióxido de Cloro ( $\text{ClO}_2$ ), es un compuesto químico gaseoso como resultado de la mezcla de los precursores Clorito Sódico ( $\text{NaClO}_2$ ) activado con Ácido Clorhídrico ( $\text{HCl}$ ), Ácido Cítrico ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ) o electrolisis.
- b) **Precursor Químico.** Es una sustancia indispensable o necesaria para producir otra mediante los compuestos químicos que constituyen una primera etapa en un proceso químico y que actúan como sustrato en las etapas posteriores.
- c) **Prospecto.** Documento que incluye las características principales de un compuesto, tales como composición, indicaciones, dosificación, precauciones y en general toda la información necesaria para hacer correcto uso del mismo.
- d) **Dosis.** La cantidad efectiva de principio activo de un compuesto, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administra para producir una acción o efecto farmacológico.

**ARTÍCULO 3. (ELABORACIÓN).** Los laboratorios públicos o privados, acreditados y autorizados por el órgano rector competente, podrán elaborar la Solución de Dióxido de Cloro, debiendo éstos cumplir con las condiciones de calidad e incluir al producto final prospectos que acrediten la composición, dosificación, precauciones y cuidados a la hora de consumir este compuesto.

**ARTÍCULO 4. (COMERCIALIZACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE DIÓXIDO DE CLORO).** La comercialización de la Solución de Dióxido de Cloro, deberá realizarse con indicaciones de uso y detalle de dosificación de la misma, por:

- a) Laboratorios o universidades, al gobierno del nivel central, gobiernos departamentales, gobiernos municipales, farmacias y clínicas legalmente establecidas



*de Plurinacional de Bolivia  
Asamblea Legislativa Plurinacional*

- b) Farmacias legalmente establecidas, sin necesidad de receta médica y con plena conformidad del comprador.

**ARTÍCULO 5. (SUMINISTRO).** Los gobiernos autónomos departamentales y municipales, deberán garantizar el suministro en el subsector público de salud, de la Solución de Dióxido de Cloro, como medio alternativo consentido para el tratamiento del Coronavirus (COVID-19).

**ARTÍCULO 6. (ADMINISTRACIÓN).** Los profesionales médicos podrán administrar la Solución de Dióxido de Cloro, bajo consentimiento informado del paciente o un familiar, en conformidad a los protocolos estipulados.

**ARTÍCULO 7. (USO).** Las y los ciudadanos, estantes y habitantes del territorio boliviano, podrán utilizar la Solución de Dióxido de Cloro como medio alternativo para prevenir o tratar la infección y las consecuencias provocadas por el Coronavirus (COVID-19).

**ARTÍCULO 8. (COMUNICACIÓN Y DIFUSIÓN).** El Órgano Ejecutivo del nivel central de Estado, en coordinación con la Entidades Territoriales Autónomas, tienen la responsabilidad de efectuar las campañas de difusión sobre el uso consentido, responsable, adecuado e informado de la Solución de Dióxido de Cloro.

**ARTÍCULO 9. (SISTEMA EXCEPCIONAL DE ARANCELES).** Por el tiempo que dure la pandemia del Coronavirus (COVID-19), se libera el pago de los tributos aduaneros a la importación del Clorito de Sodio ( $\text{NaClO}_2$ ), como precursor de la Solución de Dióxido de Cloro.

**ARTÍCULO 10. (RESPONSABILIDADES).** I. Se determinan las siguientes responsabilidades:

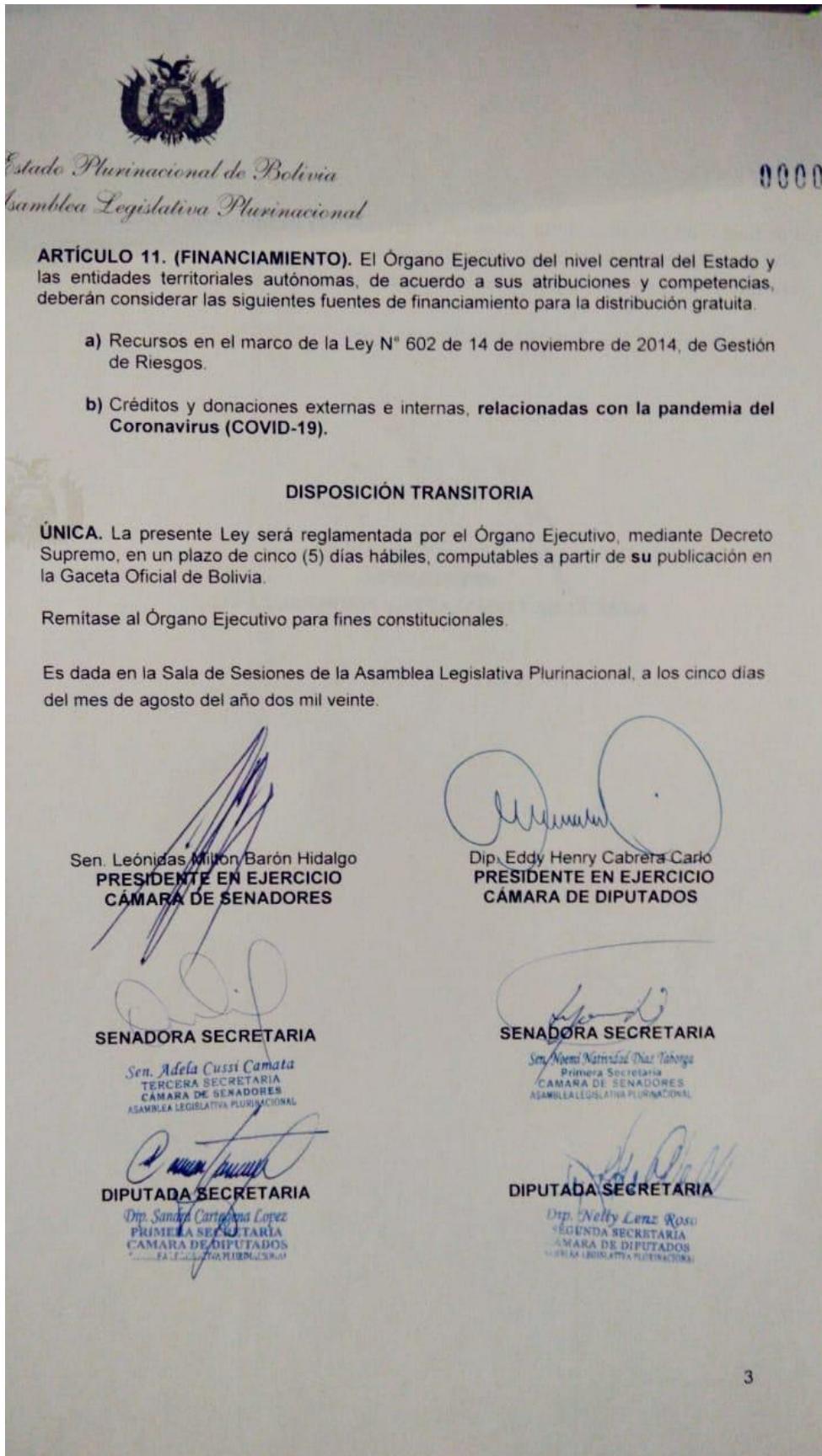
1. El nivel central del Estado, a través del Ministerio de Salud, será responsable de:

- a) Supervisar la elaboración y comercialización de la Solución de Dióxido de Cloro para uso preventivo o terapéutico alternativo para el tratamiento del Coronavirus (COVID-19).
- b) Realizar campañas de información, responsables y adecuadas, sobre el uso consentido y responsable de la Solución de Dióxido de Cloro.

2. Los gobiernos autónomos departamentales y municipales, en el marco de sus competencias, serán responsables de:

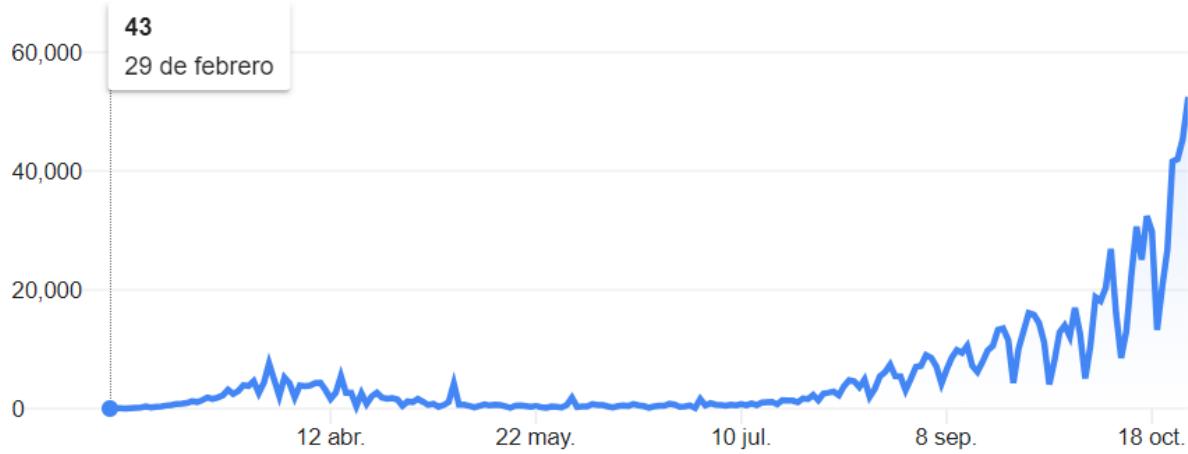
- a) Realizar campañas de información sobre el uso de la Solución de Dióxido de Cloro, responsable y adecuado.
- b) Adquirir la Solución de Dióxido de Cloro, de las universidades o laboratorios públicos o privados certificados y autorizados.
- c) Dotar gratuitamente a los establecimientos de salud, la Solución de Dióxido de Cloro como medio de prevención y tratamiento alternativo del Coronavirus (COVID-19).

II. Los gobiernos autónomos departamentales y municipales, podrán suscribir convenios con las universidades del Sistema Universitario Boliviano, para la adquisición de la Solución de Dióxido de Cloro, con el fin de promover, de esta manera, la investigación en las Instituciones de Educación Superior.



# Anexo 8.

## Número de infectados diariamente en Francia, España, Estados Unidos de América, Alemania, México y Bolivia.



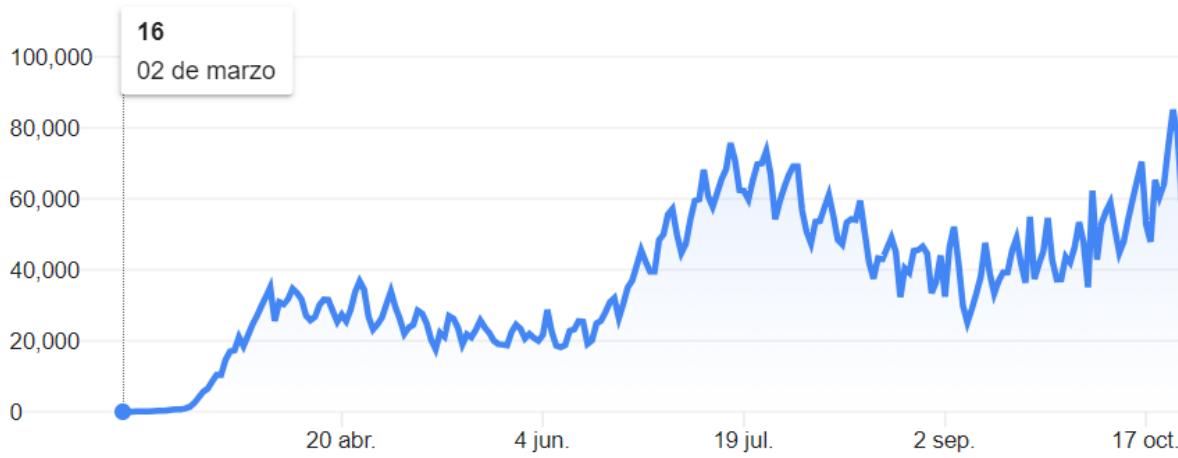
**Francia, 26 Octubre, 2020. Número de infectados por COVID-19, diariamente**

Fuente: [https://www.google.com/search?sxsr=AleKk01IUayy-hbedltU67pZssyh7y47jg%3A1603726133045&ei=NeuWX8SsAsK0sQXLuKilCg&q=estadisticas+covid+Francia&oq=estadisticas+covid+Francia&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzIGCAAQFhAeOgQIABBD0gIIAFDr-RhYyv8YYlaFGWgAcAB4AIABvgGIAa4JkgEDMC44mAEAoAEBqgEHZ3dzLXdpesABAQ&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwiEm-izydLsAhVCWqwKHUscCqEQ4dUDCA0&uact=5](https://www.google.com/search?sxsr=AleKk01IUayy-hbedltU67pZssyh7y47jg%3A1603726133045&ei=NeuWX8SsAsK0sQXLuKilCg&q=estadisticas+covid+Francia&oq=estadisticas+covid+Francia&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzIGCAAQFhAeOgQIABBD0gIIAFDr-RhYyv8YYlaFGWgAcAB4AIABvgGIAa4JkgEDMC44mAEAoAEBqgEHZ3dzLXdpesABAQ&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwiEm-izydLsAhVCWqwKHUscCqEQ4dUDCA0&uact=5)



**España, 26 Octubre, 2020. Número de infectados por COVID-19, diariamente**

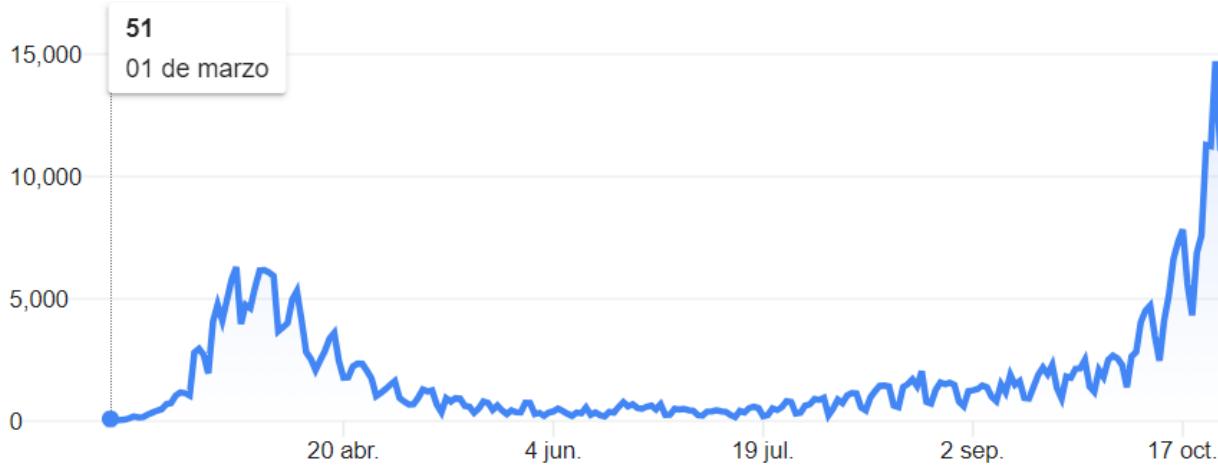
Fuente:  
[https://www.google.com/search?sxsr=ALeKk02WVypTw0mWFISZ\\_FqQexW582kQ9g%3A1603727778823&ei=ovGWX6jkMc-GsAXP0Lsl&q=estadisticas+covid+Espa%C3%B1a&oq=estadisticas+covid+Espa%C3%B1a&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzICCAAyAggAMgiIADICCAAyBggAEBYQHjIGCAAQFhAeOgQIABBD0gclABAUEIcCUMXE\\_S1jlyktg9c9LaABwAHgAgAGRAoqBxwmSAQUwLjUuMpgBAKABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwiovcrEz9LsAhVPA6wKHU\\_oDgEQ4dUDCA0&uact=5](https://www.google.com/search?sxsr=ALeKk02WVypTw0mWFISZ_FqQexW582kQ9g%3A1603727778823&ei=ovGWX6jkMc-GsAXP0Lsl&q=estadisticas+covid+Espa%C3%B1a&oq=estadisticas+covid+Espa%C3%B1a&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzICCAAyAggAMgiIADICCAAyBggAEBYQHjIGCAAQFhAeOgQIABBD0gclABAUEIcCUMXE_S1jlyktg9c9LaABwAHgAgAGRAoqBxwmSAQUwLjUuMpgBAKABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwiovcrEz9LsAhVPA6wKHU_oDgEQ4dUDCA0&uact=5)



**Estados Unidos de América, 26 Octubre, 2020. Número de infectados por COVID-19, diariamente**

Fuente:

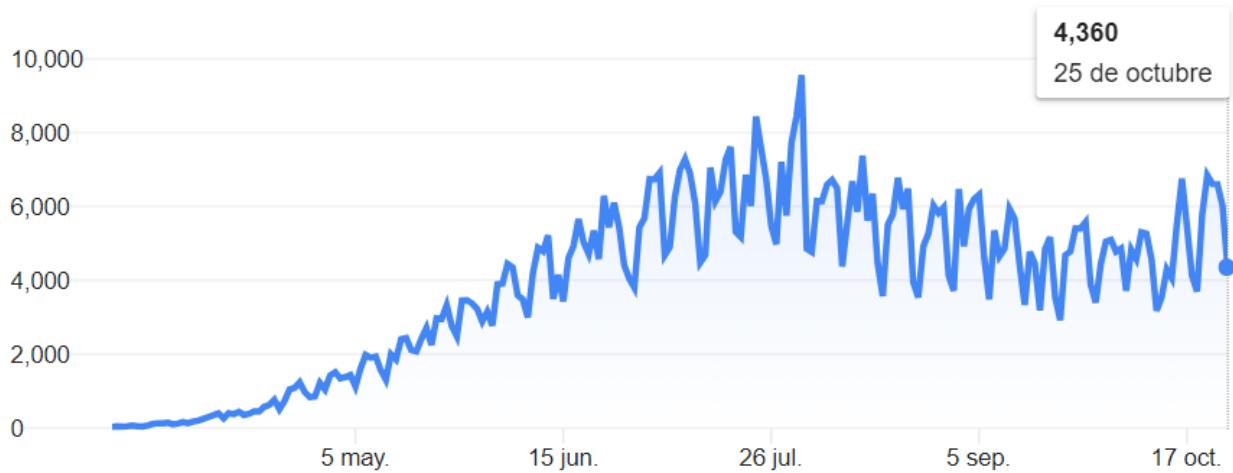
[https://www.google.com/search?sxsr=ALeKk01nulmZbGikiNJWZxD\\_ia\\_FFW67xQ%3A1603726545967&ei=0eyWX\\_S5OoK6sQXArproCA&q=estadisticas+covid+USA&oq=estadisticas+covid+USA&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzIFCAAQywE6BggAE BYQHjoCCABQmMUUWPLHF GCAzhRoAHAAeACAAbABiAHoBJIBAzAuNjgBAKABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwi05tr4ytLsAhUCXawKHUCXBo0Q4dUDCA0&uact=5](https://www.google.com/search?sxsr=ALeKk01nulmZbGikiNJWZxD_ia_FFW67xQ%3A1603726545967&ei=0eyWX_S5OoK6sQXArproCA&q=estadisticas+covid+USA&oq=estadisticas+covid+USA&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzIFCAAQywE6BggAE BYQHjoCCABQmMUUWPLHF GCAzhRoAHAAeACAAbABiAHoBJIBAzAuNjgBAKABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwi05tr4ytLsAhUCXawKHUCXBo0Q4dUDCA0&uact=5)



**Alemania, 26 octubre, 2020. Número de infectados de COVID-19, diariamente.**

Fuente:

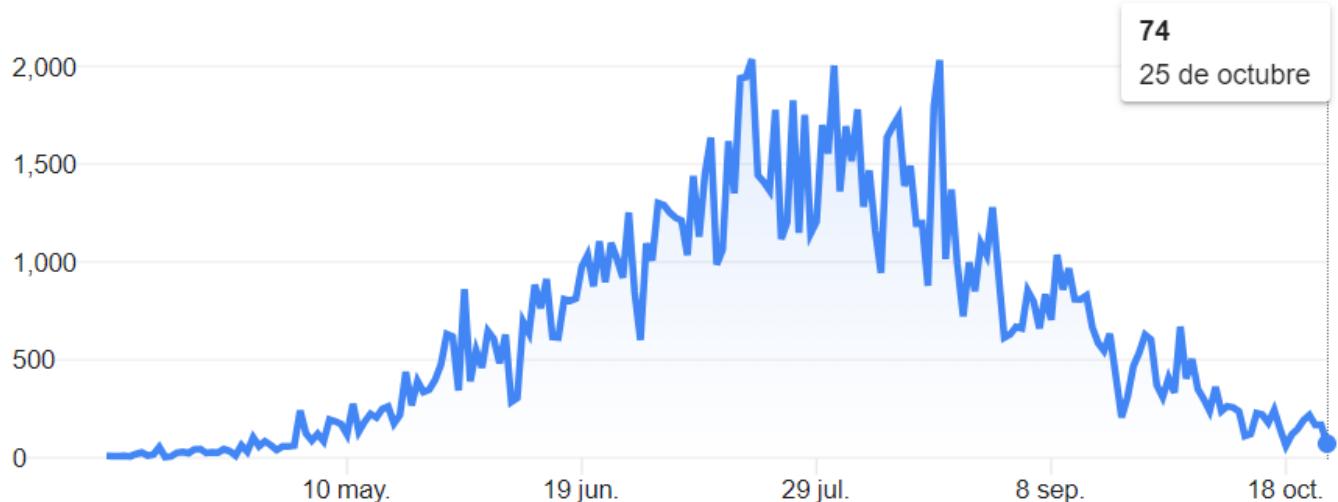
[https://www.google.com/search?sxsr=ALeKk02MN6QEbDriR7i5I1NS4aS3sLQVA%3A1603726886080&ei=Ju6WX-yxBInaswXKw6u4BQ&q=estadisticas+covid+Alemania&oq=estadisticas+covid+Alemania&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzoCCAA6BQghEKABOgYIABAWE B5Q2LkNWIHSDWC12A1oAnAAeACAAbgCiAGqEJIBBzAuNy4zLjGYAQ CgAQGqAQdn d3Mtd2l6wAEB&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwjs3PGazNLsAhUJ7awKHcrhClcQ4dUDCA0&uact=5](https://www.google.com/search?sxsr=ALeKk02MN6QEbDriR7i5I1NS4aS3sLQVA%3A1603726886080&ei=Ju6WX-yxBInaswXKw6u4BQ&q=estadisticas+covid+Alemania&oq=estadisticas+covid+Alemania&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzoCCAA6BQghEKABOgYIABAWE B5Q2LkNWIHSDWC12A1oAnAAeACAAbgCiAGqEJIBBzAuNy4zLjGYAQ CgAQGqAQdn d3Mtd2l6wAEB&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwjs3PGazNLsAhUJ7awKHcrhClcQ4dUDCA0&uact=5)



#### México 26 octubre, 2020. Número de infectados de COVID-19, diariamente.

Fuente:

[https://www.google.com/search?xsrf=ALeKk01Z7LyqPVOzl\\_jSAnUqFWMpCin9Uw%3A1603729211351&ei=O\\_eWX4X-FMGGsQWA24jADA&q=estadisticas+covid+Mexico&oq=estadisticas+covid+Mexico&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzICCAAyBggAEByQHjIGCAAQFhAeMgYIABAWEBA4yBQgAEMsBMgUIABDLAToFCAAQsQNQj8UDWP3KA2CL0QNoAHAAeACAAcUBiAHBB5IBAzAuN5gBAKABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwjFh9Xv1NLsAhVBQ6wKHYAtAsgQ4dUDCA0&uact=5](https://www.google.com/search?xsrf=ALeKk01Z7LyqPVOzl_jSAnUqFWMpCin9Uw%3A1603729211351&ei=O_eWX4X-FMGGsQWA24jADA&q=estadisticas+covid+Mexico&oq=estadisticas+covid+Mexico&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJzICCAAyBggAEByQHjIGCAAQFhAeMgYIABAWEBA4yBQgAEMsBMgUIABDLAToFCAAQsQNQj8UDWP3KA2CL0QNoAHAAeACAAcUBiAHBB5IBAzAuN5gBAKABAaoBB2d3cy13aXrAAQE&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwjFh9Xv1NLsAhVBQ6wKHYAtAsgQ4dUDCA0&uact=5)



#### Bolivia, 26 octubre, 2020. Número de infectados de COVID-19, diariamente.

Fuente:

[https://www.google.com/search?xsrf=ALeKk01Jv3vY9EhLdjyb5FxtipLbGVGVKw%3A1603729273284&ei=eFeWX7XTEliMsQXRy73QDw&q=estadisticas+covid+bolivia&oq=estadisticas+covid+bolivia&gs\\_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJz0ECAAQQzoCCAA6BggAEByQHjoICCEQFhAdEB5QteFJWMD4SWCjgEpoAXAAeAACAdkDiAHRC5IBBzAuOC40LTGYAQCGAQGqAQdnd3Mtd2l6wAEB&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwj185iN1dLsAhUIRqwKHdFID\\_oQ4dUDCA0&uact=5](https://www.google.com/search?xsrf=ALeKk01Jv3vY9EhLdjyb5FxtipLbGVGVKw%3A1603729273284&ei=eFeWX7XTEliMsQXRy73QDw&q=estadisticas+covid+bolivia&oq=estadisticas+covid+bolivia&gs_lcp=CgZwc3ktYWIQAzIECCMQJz0ECAAQQzoCCAA6BggAEByQHjoICCEQFhAdEB5QteFJWMD4SWCjgEpoAXAAeAACAdkDiAHRC5IBBzAuOC40LTGYAQCGAQGqAQdnd3Mtd2l6wAEB&sclient=psy-ab&ved=0ahUKEwj185iN1dLsAhUIRqwKHdFID_oQ4dUDCA0&uact=5)

## Infecciones por día de COVID-19, Oct 26, 2020

País	Población Millones	Infectados/día*	Infectados /millón habitantes
Francia	67	46,489	694
España	47	19,270	410
EUA	328	74,492	227
Alemania	83	12,377	149
México	130	5,663	44
Bolivia	11	136	12

\*Promedio de los últimos 3 días (23 al 26 de octubre, 2020): [Google.com/search?....](https://Google.com/search?....)