

Una alternativa de inferencia bayesiana para el contraste de hipótesis en la investigación pediátrica

A bayesian inference alternative for hypothesis contrast in pediatric research

Sr. Editor:

Uno de los modelos de la estadística bayesiana es el factor Bayes que representa la razón de verosimilitud de la evidencia en el contraste de las hipótesis estadísticas¹ (p., ej. hipótesis alterna vs. hipótesis nula), siendo una alternativa útil para la inferencia estadística en las pruebas frecuentistas de estimación (p., ej. análisis de correlación o prueba estadística de comparación de medias de *t* student) e incluso como una opción metodológica de replicación estadística.²⁻⁴

El factor Bayes es el método idóneo para evaluar más allá de la interpretación dicotómica del rechazo o aceptación de la hipótesis nula clásica (NHST, por sus siglas en inglés) de acuerdo al nivel de significancia “ $p < 0,05$ ”, pues cuantifica el valor de evidencia o certeza en que los datos respaldan tanto a la hipótesis de nulidad como a la hipótesis alterna, mediante el esquema de clasificación de Jeffreys1: “débil”, “moderado”, “fuerte” y “muy fuerte” (Tabla 1).

Un estudio reciente en la presente revista utilizó la prueba estadística de correlación Pearson según el paradigma clásico (también llamado frecuentista) entre el porcentaje de masa grasa (MG) y la fuerza de presión manual relativa (FPMR) en una muestra de niños y adolescentes dividido en grupos etarios y según sexo.⁵ La presente carta tiene como fin presentar dos ejemplos sencillos de reanálisis bayesiano² de los resultados significativos de correlación más próximos al nivel de significancia de $p < 0,05$; estos dos hallazgos fueron en los grupos de menor edad de ambos sexos.

Cuando se cuentan con resultados significativos previos se requiere los coeficientes de correlación (-0,26 y -0,28) y los tamaños de muestra (156 y 180) en mujeres y varones respectivamente reportado por Cossio-Bolaños et al.⁵

Las dos interpretaciones comunes del factor Bayes son: FB10 (a favor de la hipótesis alternativa de correlación) y FB01 (a favor de la hipótesis nula de no correlación) y el FB FB01= 0,049 e IC 95 % [-0,398 a -0,106] en mujeres y FB10= 123 y FB01= 0,008 e IC 95 % [-0,407 a -0,138] en varones. Los resultados bayesianos de la correlación de MG-FPMR en mujeres reportaron una evidencia fuerte (20 veces mayor) y en los varones una evidencia extrema (123 veces mayor) a favor de la hipótesis estadística alterna, y los valores de probabilidad bayesiana de las hipótesis nulas (FB01) presentan una mínima proporción de credibilidad en comparación a las hipótesis de correlación (FB10) para alguna posible interpretación.

También, se estimaron los parámetros del factor Bayes máximo (maxFBF10= 39,9 en mujeres y maxBF10= 224,1 en varones) para determinar la estabilidad de los resultados, cuyos valores similares de respaldo a la hipótesis alterna, afianzan la confiabilidad de los hallazgos obtenidos. Por lo tanto, la presente carta se considera como un gran aporte metodológico inclusivo para difundir la inferencia bayesiana de manera sencilla en la investigación pediátrica y futuros artículos de la presente revista. ■

Cristian A. Ramos-Vera

Área de investigación.

Facultad de Ciencias de la Salud,

Universidad Cesar Vallejo,

Lima, Perú.

Correspondencia: cristony_777@hotmail.com

Tabla 1. Valores de interpretación cuantificable del factor Bayes

>100	Extrema	Hipótesis alternativa
30-100	Muy fuerte	Hipótesis alternativa
10-30	Fuerte	Hipótesis alternativa
3.1-10	Moderado	Hipótesis alternativa
1.1-3	Débil	Hipótesis alternativa
1	0	No evidencia
0.3-0.9	Débil	Hipótesis nula
0.3-0.1	Moderado	Hipótesis nula
0.1-0.03	Fuerte	Hipótesis nula
0.03-0.01	Muy fuerte	Hipótesis nula
<0.01	Extrema	Hipótesis nula

Nota: Creación propia según Jeffreys¹

REFERENCIAS

1. Jeffreys H. Theory of probability. Oxford: Oxford University Press; 1961.
2. Nuzzo RL. An introduction to Bayesian data analysis for correlations. *PM R*. 2017;9(12):1278-82.
3. Ly A, Raj A, Etz A, Marsman M, et al. Bayesian reanalyses from summary statistics: a guide for academic consumers. *Adv Meth Pract Psychol Sci*. 2018;1(3):367-74.
4. Marsmann M, Wagenmakers E-J. Bayesian benefits with JASP. *Eur J Dev Psychol*. 2017;14(5):545-55.
5. Cossio-Bolaños M, Gómez-Campos R, Castelli Correia de Campos LF, Sulla-Torres J, et al. Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):320-26.

Réplica a la carta al Editor en la Revista Archivos Argentinos de Pediatría al artículo “Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile”

Correspondencia:

Rossana Gómez Campos: rossaunicamp@gmail.com

Estimado Editor:

En respuesta a la carta denominada: *Una alternativa de inferencia bayesiana para el contraste de hipótesis en la investigación pediátrica*, respecto a las observaciones y los comentarios realizados por parte de Ramos-Vera, agradecemos sus valiosos aportes en relación al estudio publicado por Cossio-Bolaños et al.¹

El enfoque bayesiano es una alternativa para la estimación de coeficientes de correlación en la que se incorporan conocimientos de estudios previos para mejorar la estimación² (probabilidad inversa) y se utiliza por lo general, siempre que las estimaciones de los parámetros sean inciertas o las observaciones estén contaminadas por un error de medición, por lo que el coeficiente de correlación de Pearson puede subestimar gravemente la verdadera fuerza de una asociación.³

En ese sentido, el estudio de Cossio-Bolaños et al.¹ describió los parámetros estadísticos pertinentes y el proceso de evaluación de las variables de fuerza de prensión manual y escaneo por DXA, evidenciaron valores inferiores al 2 %; además, el tamaño de muestra fue probabilístico, lo que permitió las estimaciones de los parámetros descritos por Ramos-Vera, pues, muchas veces los estudios no ofrecen tales informaciones, por lo que dificulta ajustarse al modelo.

En la actualidad, hay muchas razones para promover nuevas alternativas para mejorar gradualmente las estimaciones de magnitudes e incertidumbre en los resultados de estudios pediátricos, siendo una alternativa, el efectuar meta-análisis utilizando la inferencia bayesiana, por lo que, su uso y aplicación en un conjunto de estudios podría ser de mayor utilidad para los investigadores en poblaciones pediátricas.

Dr. Marco Cossio-Bolaños^a,
Dra. Rossana Gómez-Campos^a,
José Sullá-Torres^b,
Dr. Vitor Pires-Lopes^c

a. Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

b. Universidad Católica de Santa María, Arequipa, Perú.

c. Research Center in Sports Sciences Health Sciences and Human Development (CIDESD), Sport Science Department, Polytechnic Institute of Bragança, Portugal.

REFERENCIAS

1. Cossio-Bolaños M, Gómez-Campos R, Castelli Correia de Campos LF, Sullá-Torres J, et al. Fuerza muscular y porcentaje de grasa corporal en niños y adolescentes de la región del Maule, Chile. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):320-6.
2. Schisterman EF, Moysich KB, England LJ, Rao M. Estimation of the correlation coefficient using the Bayesian Approach and its applications for epidemiologic research. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3:5.
3. Matzke D, Ly A, Selker R, Weeda WD, et al. Bayesian Inference for Correlations in the Presence of Measurement Error and Estimation Uncertainty. *Collabra Psychol*. 2017;3(1):25.

No todo está perdido... el ejemplo de personas con trisomía 21 ante la pandemia

Estimado Editor

Desde el pasado año hasta la actualidad, nuestros estilos de vida en general han evidenciado un cambio radical, ante la aparición de la pandemia que produce el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). Ante esto, nuestro equipo de trabajo se enfocó en estudiar la forma en que se podrían ver afectadas algunas entidades genéticas, entre ellos los individuos con trisomía 21, resaltando los cuidados especiales que deben recibir ante las múltiples características fisiopatológicas descritas y que aún continúan en estudio en esta población de riesgo, las que refuerzan su vulnerabilidad.¹ Igualmente, el grupo de Rodiers y De Cauwer en Bélgica, a través de una Carta al Editor a los *Archivos Argentinos de Pediatría* refuerzan esta idea haciendo mención a siete razones para preocuparse por un desastre.² Ambos artículos destacan que las medidas preventivas no farmacológicas mantienen un rol importante para controlar y evitar la propagación de la infección, y con especial beneplácito se hace mención de los hallazgos encontrados por Ortega et al.³ de la *Trisomy 21 Research Society*, denominado “Lecciones de los individuos con síndrome de Down en la pandemia del COVID-19”.

Esta situación plantea desafíos particulares para las personas con discapacidad intelectual y la población con trisomía 21, corresponde la forma más común de origen genético. Según una encuesta, realizada por la *Trisomy 21 Research Society*, el número de infecciones por SARS-CoV-2 en personas con esta entidad genética se redujo

sustancialmente después de la primera ola de infección entre marzo y mayo de 2020, e incluso después del resurgimiento de las infecciones en septiembre del mismo año. Este grupo intuye que la disminución de las tasas de infección se podría explicar por ciertos rasgos conductuales como la constancia, la tenacidad y el compromiso con las tareas, no encontrados en individuos con otras alteraciones genéticas que cursan con discapacidad intelectual.⁴ Además, los individuos con trisomía 21 también comparten una tendencia a imitar y repetir comportamientos que pueden conducir a la ritualización y al perfeccionismo.⁵ Por lo tanto, el patrón de función cognitiva asociado con este fenotipo conductual podría promover el cumplimiento con las medidas preventivas recomendadas contra la propagación del SARS-CoV-2.³

El grupo de investigación de Ortega et al.³ destaca que los individuos con trisomía 21, muestran un alto grado de compromiso cuando se integran hábitos que son transmitidos como importantes o beneficiosos. Estas nociones no se pueden extrapolar a personas con trisomía 21 con déficit intelectual grave o profundo o en los casos que presenten concomitantemente demencia, o cuando la información relacionada con la pandemia no se ha comunicado de manera adecuada. El éxito en la disminución de número de infección en los individuos con trisomía 21, depende sin duda del cumplimiento de las medidas recomendadas, de la forma de intervención adecuada tanto de los miembros de la familia, como el énfasis realizado por los profesionales de la salud.

La correspondencia de Ortega et al.³ publicada el pasado mes de diciembre en *Lancet Neurology*, enfatiza que las personas con trisomía 21 podrían estar dando sin duda una lección al resto de la población. La persistencia en el aseo y la higiene, que muestran los individuos con trisomía 21, les ayuda a aprender y adoptar las medidas de protección recomendadas frente a esta infección. Este patrón de comportamiento debe servir como ejemplo útil para todos.

El personal que tratan y siguen a los individuos con trisomía 21 reconocemos sin inconvenientes este comportamiento particular que exhiben estos individuos. Por otra parte, se puede agregar que los niños pequeños y la asociación con autismo en algunos de ellos, se pueden considerar como factores de riesgo. Seguramente estas familias se encuentran más sensibilizadas y sin duda desempeñan un rol

activo dentro de este proceso. El personal de salud igualmente tiene como responsabilidad brindar las indicaciones apropiadas para evitar el contagio. Por otra parte, este trabajo debe ser reforzado por las asociaciones de individuos con la entidad genética a través de campañas educativas para mejorar aún la situación. Mostrar estos resultados podrán servir como estímulo, e incluso se puede invitar a la población general a seguir este patrón de conducta, que sin duda beneficiará a todos en este período crucial en el resurgimiento de la pandemia.

*Prof. Francisco Cammarata-Scalisi^a,
Prof. Dr. Antonio Cárdenas Tadich^a,
T.M. Maykol Araya Castillo^b y
Dr. Michele Callea^c*

- a. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.
- b. Laboratorio Clínico, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.
- c. Unit of Dentistry, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy.

REFERENCIAS

1. Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Medina M, Callea M. La trisomía 21 y la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(4):230-1.
2. Rodiers A, De Cauwer H. Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19): seven reasons to worry for a disaster. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):e593-4.
3. Ortega MC, Borrel JM, Bermejo TJ, González-Lamuño D, et al. Spanish Trisomy 21 Research Society COVID-19 Taskforce. Lessons from individuals with Down syndrome during COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(12):974-5.
4. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, et al. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(2):135-49.
5. Wishart JG. Socio-cognitive understanding: a strength or weakness in Down's syndrome? *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(Pt 12):996-1005.

Reevaluar los casos de pacientes que han consumido dióxido de cloro para combatir COVID-19

Re-evaluate cases of patients that have used chlorine dioxide to fight COVID-19

Estimado señor Editor:

He leído atentamente el comentario enviado a esta sección sobre el engaño peligroso del que serían objeto las personas que consumen el dióxido de cloro (ClO₂, gas soluble en agua o CDS) para combatir COVID-19 u otras enfermedades.¹ Como biólogo he estado interesado en el tema

de antivirales, por ejemplo, antigripales como el *iota*-carragenano obtenido de algas marinas rodófitas.² Recientemente he sabido del uso del dióxido de cloro para este mismo fin, incluyendo el COVID-19 y he realizado una revisión sobre el tema, dado la controversia que ha generado en el ambiente médico. Esta revisión ha sido publicada³ y en ella reconozco que el producto tiene una acción oxidante y que por ello deben tomarse las precauciones necesarias. Sin embargo, encuentro necesario precisar algunos antecedentes que parecen faltar en el análisis recientemente publicado en esta revista. Entre ellos la alusión a que, existiendo numerosas diferencias entre microorganismos patógenos y células humanas, *“ninguna de estas explicaría por qué el ClO₂ ejercería su actividad sobre ese gran y diverso conjunto de microorganismos patógenos (incluyendo al coronavirus de COVID-19) y no sobre células humanas”*. Al respecto, en el año 2013, investigadores europeos publicaron un trabajo donde postulan que tal especificidad del dióxido de cloro se debe al mucho mayor tamaño y mayor número celular en los tejidos humanos.⁴ Este aspecto de toxicidad tamaño-dependiente es corroborado por los pacientes que han consumido dióxido de cloro y manifiestan leves perturbaciones digestivas. Estas son precisamente derivadas del cambio de flora bacteriana intestinal, dado que estos microorganismos sí son afectados por el contacto con el oxidante. En cambio, el mayor tamaño y mayor número de células del resto del organismo (más barreras celulares) las protege de una acción radical por el oxidante. Así, a las concentraciones propuestas de CDS, éste sí actúa contra pequeñas células y más aún si están aisladas.

Respecto de que no se explica con argumentos científicos por qué el gas actuaría sobre otras enfermedades estoy de acuerdo que falta teoría para tanta acción empírica. Una vía posible de hipótesis a probar, por ejemplo, para el caso de algunos tipos de cáncer, sería la de la modificación de los microambientes tumorales que parecen necesitar un pH particular.⁵ Este microambiente sería modificado por agentes externos, como el CDS, inhibiendo los tumores. Otras enfermedades también causadas por microorganismos (parásitos u otros virus como en la enfermedad de Chagas o sida) tendrían la misma explicación del efecto del tamaño y número de células.⁴

Otro aspecto relevante que debería enfatizarse es que los estudios de ausencia de toxicidad aguda o crónica del CDS está confirmada por varios estudios citados por Martínez (2020).³ En

ellos se han hecho análisis que muestran ausencia de efectos deletéreos en rasgos fisiológicos como pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, o ausencia de cambios en parámetros bioquímicos como los niveles de glucosa, nitrógeno ureico, fosfatos, fosfatasa alcalina, transaminasas o excreciones tiroideas. Ni tampoco hemólisis o anemia, a dosis de 24 ppm por día, por dos semanas. El CDS demostró ser seguro también en agua potable dada a 198 personas por 115 días.³ Estos estudios permitirían entonces sentar las bases éticas para hacer, por ejemplo, estudios farmacocinéticos que evalúen por ejemplo el equilibrio iónico a nivel sanguíneo en elementos como el cloro u otros iones monovalentes asociados a estos equilibrios (potasio, sodio). Por otra parte, de los dos estudios de toxicidad citados en la carta al editor,¹ el primero de ellos, sobre genotoxicidad en células, mostró que hubo más toxicidad en tratamientos con agua potable, sin dióxido de cloro que en agua tratada con dióxido de cloro y el otro estudio citado está basado en un caso de accidente de casa, con un bebé de un año, que tomó un producto *a base* de dióxido de cloro, sin especificar qué producto, ni en qué concentración. El mismo estudio señala que, tres meses después, tampoco había secuelas de ningún tipo en el niño.

Ahondando más sobre la toxicidad, se señala en la carta al editor¹ que *“Si algo no es útil o es muy tóxico (aunque sea en un pequeño porcentaje), se descarta”*. Lamentablemente la experiencia nos muestra que, en temas de medicamentos, la realidad es que sí se usan compuestos tóxicos, algunos muy tóxicos, que van desde el simple paracetamol hasta los productos anticancerígenos de las quimioterapias que debilitan al organismo hasta niveles muy graves. Es el caso de las terapias que dejan al organismo con bajos niveles de glóbulos blancos (neutropenia). Para recuperar estos se usa a menudo un compuesto (filgrastim, estimulador de colonias de granulocitos) que tiene otros graves efectos secundarios (desde dolores múltiples hasta ruptura del bazo), que se suman a los efectos de las quimioterapias tradicionales. Los medicamentos antiepilépticos también tienen graves efectos secundarios, sólo por mencionar algunos. Los trastornos digestivos descritos en dosis leves de dióxido de cloro no se comparan a los trastornos de los medicamentos recién descritos.

Finalmente, es importante señalar aquí el seguimiento de pacientes que, en respeto de la declaración de Helsinki, han firmado una

descarga notarial de responsabilidad, frente a la ingesta de CDS para tratar el COVID-19.³ Es el caso de Ecuador, donde en mayo de 2020 hubo 100 pacientes que se sanaron de COVID-19, en sólo cuatro días, sin secuelas o efectos secundarios graves.³ Es cierto que en esa oportunidad no hubo un estudio de doble ciego o de casos controles. Sin embargo, los resultados obtenidos de curación, y en tan poco tiempo, muestra que es legítimo seguir investigando sobre este gas. Incluso podría ser en estudios usando modelos animales, como el caso de otros estudios de antivirales que usan hurones, especie que transmite el virus de COVID-19 pero que no cursa la enfermedad.⁶ La ventaja de usar estos organismos es que en ellos los posibles efectos nocivos del gas no se mezclarían con los efectos nocivos de la enfermedad. Así el tratamiento experimental estaría más focalizado en asegurar la desaparición de la carga viral y asegurar una mínima transmisibilidad, permitiendo al mismo tiempo evaluar más claramente los posibles efectos secundarios.

Los casos de pacientes COVID-19 que ya han usado el CDS con vigilancia médica³ deberían reevaluarse y así motivar a nuevos estudios con más análisis de farmacodinámica en pacientes enfermos de COVID-19 u otras afecciones virales y en voluntarios sanos. Con ello obtener así todos los antecedentes que se necesitan para determinar el uso o no uso de este producto. La osadía de pacientes y médicos al invocar el protocolo internacional de Helsinki y usar este producto contra el COVID-19 en Ecuador puede cuestionarse, pero sus resultados fueron prometedores y dado las circunstancias socioeconómicas del COVID-19 y su alta mutabilidad, deberían hacer valer un financiamiento serio para considerar seriamente esta controvertida molécula. Estudios que son prometedores debido a la baja toxicidad del CDS y aun sabiendo que hay vacunas, dado la mencionada mutabilidad del virus.⁷ ■

Enrique A. Martínez

Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile
emartinez@foyer-sufferchoix.fr

REFERENCIAS

1. Cáceres Guido P. Dióxido de cloro: ¿tratamiento universal o engaño peligroso?. *Arch Argent Pediatr*. 2021;119(1):e109-10.
2. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmüllner R, et al. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir Res*. 2010;11(1):108.
3. Martínez E. A New Perspective for Prevention and to Cure COVID-19 Patients: Encouraging Medical Teams to Contact Healed People Treated with Chlorine Dioxide in Solution (CDS). *Integr J Med Sci*. 2020;7:229.
4. Noszticzus Z, Wittmann M, Kály-Kullai K, Beregvári Z, et al. Chlorine Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent. *PLoS One*. 2013;8(11):e79157.
5. Chafea SC, McDonald PC, Dedhar S. pH regulators of the tumoral microenvironment: A general overview. En: Supuran CT, Carradori S (eds). *pH-Interfering Agents as Chemosensitizers in Cancer Therapy*. London: Academic Press; 2020:13-33.
6. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021;6(1):11-8.
7. To KKW, Hung IFN, Ip JN, Chu AWH, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1275.

EN RESPUESTA

El dióxido de cloro no puede ser usado de forma sistémica contra enfermedades humanas
Chlorine dioxide cannot be used systemically against human diseases

Sr. Editor de Archivos Argentinos de Pediatría

A continuación, mi respuesta a la carta de Enrique A. Martínez. En primer lugar, Martínez hace alusión a la "revisión" que publicó en la revista *Integrative Journal of Medical Science (IJMS)*. En realidad, se trata de un artículo de opinión con ciertos elementos que no alcanzan para definirla como revisión; aunque, si lo fuera, sería una breve y no sistemática, que incluye datos de fuentes que, en gran medida, no son propias de un artículo científico.

La revista IJMS apenas puede encontrarse en la web, y pertenece a un grupo cuyas revistas son conocidas como "predatory", no sujetas a revisión seria y profesional por pares. Así, casi cualquier cosa que de allí surja debe ser leída con la desconfianza propia de quien lee solo una opinión personal en una fuente no confiable. Esta revista, que antes se llamaba "International Journal of Medicine and Surgery", no solo no está indizada en Medline/Pubmed, sino que tampoco lo está en bases otras confiables tales como Embase, Web of Science, Scopus o Science Direct. Ningún científico con mínima formación podría dar por válida una publicación en esa revista, a pesar de lo cual Martínez la usa para validar su opinión.

Aunque considerando que lo anterior podría eximirme de responder, continuaré.

El texto de Martínez (IJMS) indica, textualmente, que “...where patients suffering COVID-19 have been successfully treated with CDS (chlorine dioxide in solution)”, dando por cierto que existen pacientes que realmente han sido tratados exitosamente contra el COVID-19 con CDS, aunque no incluye ninguna referencia luego de esa contundente frase. Los datos de recopilación de información de pacientes a los que Martínez luego hace referencia pertenecen a los registros de una asociación llamada AEMEMI (Asociación Ecuatoriana de Médicos Expertos en Medicina Integrativa). Martínez referencia un sitio web de vídeos (difícil de abrir porque es bloqueado por considerarse “inseguro” por navegadores web), que posee, entre otras cosas, testimonios de personas que dicen haber recibido dióxido de cloro (ClO_2) para tratar COVID-19. El estudio nombrado en ese vídeo (clinicaltrial.gov NCT04343742) que iba a reclutar a unos 20 pacientes, habría logrado incluir a más de 100, y aunque dice haber terminado en junio de 2020, aun no se publicó más que en esa web de vídeos. Vale recordar que el 80 % de los infectados por SARS-CoV-2 se recuperan sin complicaciones importantes, por lo que afirmar que tratamientos para COVID-19 son efectivos sin tener grupo control arroja resultados que difícilmente pueden considerarse válidos. También podríamos ahondar en cómo la AEMEMI realiza y valida sus métodos diagnósticos, ya que no es explicado en el vídeo, pero no hay aquí suficiente espacio para ello.

Otro artículo que referencia Martínez (Noszticzius et al., *Plos One* 2013) remarca la diferencia que hace el ClO_2 al actuar sobre bacterias *versus* células humanas, marcando que estas no son bioquímicas sino que se basan en tamaños. En realidad, no hace más que explicar un fenómeno conocido hace casi 200 años, la Ley de Difusión de Fick, que indica que el tamaño de las moléculas, así como otros factores (temperatura, distancia, tipo de barreras y otros factores) influyen en la forma en la que sucede el fenómeno de difusión de las mismas. Además, ese trabajo se enmarca en un análisis que destaca que unos pocos minutos de contacto del ClO_2 sería suficientes como bactericida, y al volatilizarse rápidamente impediría su penetración al organismo, evitando los efectos citotóxicos, motivo por el cual lo proponen como un posible uso como antiséptico local (ya existen formulaciones como desinfectante tópico bucal que parecen contar con buena

evidencia de seguridad y eficacia). Esto no hace más que ratificar que la toxicidad del ClO_2 debe ser prioridad en su consideración clínica, y que su uso tópico sería posible debido a que su volatilidad también impide la toxicidad sistémica asociada a este compuesto. En resumen, lo que Martínez muestra como una prueba a favor del uso del ClO_2 , no es más que una prueba en contra de su uso.

En cuanto a la falta de estudios de toxicidad aguda y crónica, Martínez nuevamente hace referencia a su texto, el de *IJMS* anteriormente mencionado. Se basa en 6 artículos, 4 de los cuales son del grupo de Lubbers et al. de la década de 1980. Todos ellos (varios con evidentes problemas éticos), a la fecha no han servido para revertir la evidencia de toxicidad que luego se sumó. Así, y en relación a los artículos sobre toxicidad que referencíé en mi Carta a *Archivos Argentinos de Pediatría*, debo destacar que me encontré limitado por la cantidad de referencias que esta revista pone como máximo para las Cartas. Igualmente pude listar algunos de los múltiples efectos tóxicos que han sido reportados. Es muy sencillo encontrar decenas de artículos e informes de organismos regulatorios e institutos de investigación de excelencia que muestran clara evidencia sobre toxicidad. Aunque nuevamente el límite de referencias es aquí un condicionante, me limito a sugerir búsquedas sencillas en Pubmed y Google Scholar, en el que se encontrarán documentos del CDC, OPS/OMS, UPC, NIH, NAS-US, ANMAT, y muchos artículos (Couri 1982, Buschini 2004, Ouhoumane 2004, Marabini 2006, Bathina 2013, Sapone 2016, Lardieri 2020, Srivastav 2020 y Hagiwara 2020, entre otros).

En cuanto a la toxicidad de fármacos actualmente en uso, desde ya que existen muchos con considerable toxicidad. De todos se conoce cada vez mejor su relación eficacia/toxicidad, por lo cual se pueden utilizar modelando dicha relación, intentando minimizar los eventos adversos, y aumentando la probabilidad de alcanzar su eficacia terapéutica. Asimismo, los mecanismos de acción van siendo cada vez más claramente explicados, basándose tanto en una básica lógica fisiopatológica y farmacológica como en experimentación seria y reproducible. De todo esto adolece el ClO_2 . En todo caso, de lo que se trata es de no sumar compuestos que están claramente asociados a toxicidad sin agregar ningún efecto beneficioso fuertemente evidenciado. Es cierto que durante

muchos años hubo limitado control regulatorio y epidemiológico, posibilitando que muchas moléculas hayan sido incluidas en la práctica clínica aunque hoy quizás no serían permitidas. Esto, que afortunadamente mejoró enormemente en las últimas décadas, no implica que se deban autorizar compuestos que se han mostrado claramente tóxicos, como es el caso del ClO₂. La ciencia verdadera y de calidad creciente aprende de sus errores. Intentar agregar nuevos compuestos (que se destacan por su toxicidad) al arsenal farmacoterapéutico es aferrarse a los mismos errores que se cometieron del pasado.

Así entonces, ratifico, no hay evidencia suficiente de seguridad que hoy indique que el ClO₂ está en situación de pasar a ensayos clínicos en pacientes humanos. Además, la falta de evidencia para el caso del COVID-19, ha sido adecuadamente estudiada en una recomendable revisión que acaba de ser publicada.¹ Al contrario, la bibliografía relacionada a toxicidad es abrumadora.

Así las cosas, aunque no descarto que algún día esto cambie (porque la evolución de la ciencia a veces puede ser impredecible), según lo que hoy está disponible en medios confiables, el ClO₂ es suficientemente tóxico como para no ser considerado para su evaluación en humanos de forma sistémica, y quienes por diversos motivos lo han usado no han sido objeto de ninguna publicación en ningún medio científico fiable. ■

Paulo Cáceres Guido.

Unidad de Farmacocinética Clínica, y

Grupo de Medicina Integradora.

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

caceresguido@gmail.com

REFERENCIAS

1. Burela A, Hernández Vásquez A, Comandé D, Peralta V, et al. Chlorine dioxide and chlorine derivatives for the prevention or treatment of COVID-19: a systematic review. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(4):605-10.