



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FORMULACIÓN, ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE
UN SUERO ORAL A BASE DE AGUA DE MAR

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: RICARDO MARCEL KLUTH CAMPOS

DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA, M.Sc.

Riobamba – Ecuador

2024

© 2024, Ricardo Marcel Kluth Campos

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Ricardo Marcel Kluth Campos, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 02 de mayo de 2024



Ricardo Marcel Kluth Campos

C.I 050389969-2

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Trabajo Experimental, **FORMULACIÓN, ELABORACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE UN SUERO ORAL A BASE DE AGUA DE MAR**, realizado por el señor: **RICARDO MARCEL KLUTH CAMPOS**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
BQF. Byron Stalin Rojas Oviedo, Mgs. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL	 _____	2024-05-02
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia, M.Sc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	 _____	2024-05-02
BQF. John Marcos Quispillo Moyota, M.Sc. ASESOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	 _____	2024-05-02

DEDICATORIA

A mi madre Hipatia, que ha sido la luz que guía cada paso de mi camino académico, a mis hermanas, Paulina y Kathrin, por su compañía y apoyo incondicional en cada etapa de mi formación. A mis abuelitos, María y Luis, por los valores inculcados que han guiado mi camino hacia la excelencia y a mis fieles compañeros peludos, Mailo y Lauro que han sido cómplices silenciosos de cada momento.

Este trabajo de investigación está dedicado con todo mi cariño a todos ustedes.

Marcel

AGRADECIMIENTO

Expreso mi profunda gratitud a mi apreciada madre, cuyo inquebrantable apoyo, aliento y sacrificio han sido fundamentales en cada etapa de mi formación académica. Deseo extender mi reconocimiento a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por brindarme la oportunidad de formarme como estudiante en sus aulas y a la Facultad de Ciencias por proporcionarme los recursos y el entorno propicio para el desarrollo de este trabajo académico. Entrego mis sinceros agradecimientos al BQF. Diego Vinuesa, director del trabajo de titulación y al BQF. John Quispillo por su valiosa orientación y dedicación incansable para llevar adelante y culminar la presente investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	xii
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xiii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiv
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xv
RESUMEN.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	2
1.1. Planteamiento del problema.....	2
1.2. Justificación.....	4
1.3. Objetivos.....	5
1.3.1. <i>Objetivo general</i>	5
1.3.2. <i>Objetivos específicos</i>	5

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	6
2.1. Antecedentes de la investigación.....	6
2.2. Aparato digestivo.....	8
2.2.1. <i>Digestión</i>	8
2.3. Deshidratación.....	9
2.3.1. <i>Etiología de la deshidratación</i>	9
2.3.1.1. <i>Gastroenteritis y procesos diarreicos</i>	9
2.3.1.2. <i>Actividad física</i>	10
2.3.1.3. <i>Quemaduras</i>	10
2.3.2. <i>Clasificación de la deshidratación en función de la pérdida de peso</i>	12
2.3.3. <i>Clasificación de la deshidratación en función del balance de agua y solutos</i>	12
2.4. Minerales.....	13
2.4.1. <i>Sodio</i>	13
2.4.1.1. <i>Funciones</i>	13
2.4.2. <i>Potasio</i>	14

2.4.2.1.	<i>Funciones</i>	14
2.4.3.	Calcio	14
2.4.3.1.	<i>Funciones</i>	14
2.4.4.	Magnesio	15
2.4.4.1.	<i>Funciones</i>	15
2.4.5.	Cloro	15
2.4.5.1.	<i>Funciones</i>	16
2.5.	Oligoelementos	16
2.5.1.	<i>Funciones</i>	16
2.6.	Requerimientos electrolíticos	16
2.6.1.	Sodio	16
2.6.2.	Potasio	17
2.6.3.	Calcio	17
2.6.4.	Magnesio	18
2.6.5.	Cloruros	19
2.6.6.	Zinc	19
2.7.	Información acerca del agua de mar	19
2.7.1.	<i>Composición química del agua de mar</i>	20
2.7.2.	<i>Metales pesados</i>	21
2.7.3.	<i>Microorganismos presentes en agua de mar</i>	21
2.7.3.1.	<i>Vibrio cholerae</i>	22
2.7.4.	<i>Gases disueltos</i>	22
2.7.5.	<i>Propiedades físicas y químicas del agua de mar</i>	23
2.7.5.1.	<i>Salinidad</i>	23
2.7.5.2.	<i>Conductividad eléctrica</i>	23
2.7.5.3.	<i>Oxígeno disuelto</i>	23
2.7.5.4.	<i>Densidad</i>	23
2.7.5.5.	<i>pH y función amortiguadora del agua marina</i>	24
2.7.6.	<i>Importancia del agua de mar en la vida marina</i>	24
2.7.7.	<i>Talasoterapia</i>	24
2.7.8.	<i>Utilización histórica del agua de mar con fines terapéuticos</i>	25
2.7.9.	<i>Usos actuales</i>	25
2.8.	Rehidratación oral	26
2.9.	Suero oral para rehidratación	27
2.10.	Importancia	27
2.11.	Mecanismo de la terapia de rehidratación oral	27
2.12.	Componentes utilizados en soluciones orales para hidratación	28

2.12.1.	<i>Agua purificada</i>	28
2.12.2.	<i>Dextrosa monohidratada</i>	28
2.12.3.	<i>Citrato de sodio</i>	29
2.12.4.	<i>Saborizantes</i>	30

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	31
3.1.	Lugar de la investigación	31
3.2.	Tipo y diseño de la investigación	31
3.3.	Enfoque de la investigación	31
3.4.	Nivel de investigación	31
3.4.1.	<i>Exploratoria</i>	31
3.5.	Población de estudio y/o tamaño de muestra	32
3.5.1.	<i>Población de estudio</i>	32
3.5.2.	<i>Tamaño de la muestra</i>	32
3.6.	Criterios de inclusión y exclusión	32
3.6.1.	<i>Criterios de inclusión</i>	32
3.6.2.	<i>Criterios de exclusión</i>	32
3.7.	Técnicas de investigación	33
3.8.	Equipos, materiales, reactivos y materias primas	33
3.8.1.	<i>Equipos</i>	33
3.8.2.	<i>Materiales</i>	33
3.8.3.	<i>Reactivos</i>	34
3.8.4.	<i>Materias primas</i>	35
3.9.	Pruebas de control de calidad del agua de mar	35
3.9.1.	<i>Determinación de pH</i>	36
3.9.2.	<i>Determinación de la densidad</i>	36
3.9.3.	<i>Determinación de impurezas elementales</i>	37
3.9.3.1.	<i>Espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente ICP-OES</i>	37
3.9.3.2.	<i>Espectrofotometría de AA por generación de hidruros</i>	37
3.9.3.3.	<i>Espectrofotometría de absorción atómica por llama aire-C₂H₂</i>	38
3.9.3.4.	<i>Arsénico</i>	38
3.9.3.5.	<i>Cadmio</i>	39
3.9.3.6.	<i>Mercurio</i>	39
3.9.3.7.	<i>Plomo</i>	39
3.9.4.	<i>Análisis microbiológico del agua marina</i>	40

3.9.4.1.	<i>Coliformes fecales</i>	40
3.9.4.2.	<i>Coliformes totales</i>	41
3.9.4.3.	<i>Salmonella spp.</i>	41
3.9.4.4.	<i>Vibrio cholerae</i>	42
3.9.5.	<i>Determinación de la concentración de iones y oligoelementos</i>	43
3.9.5.1.	<i>Calcio</i>	43
3.9.5.2.	<i>Cloruros</i>	43
3.9.5.3.	<i>Magnesio</i>	44
3.9.5.4.	<i>Potasio</i>	44
3.9.5.5.	<i>Sodio</i>	45
3.9.5.6.	<i>Zinc</i>	45
3.10.	Análisis microbiológico del producto terminado	46
3.10.1.	<i>Microorganismos aerobios – Método oficial AOAC 990.12</i>	46
3.10.2.	<i>Presencia o ausencia de Escherichia coli – Método oficial AOAC 991.14</i>	47
3.10.3.	<i>Hongos filamentosos y levaduras – Método oficial AOAC 997.02</i>	47
3.11.	Procedimiento experimental para elaboración del suero oral	48
3.12.	Descripción del proceso de elaboración	49
3.12.1.	<i>Aprovisionamiento y control de calidad del agua de mar</i>	49
3.12.2.	<i>Determinación del volumen a diluir en función a los iones presentes</i>	49
3.12.3.	<i>Dilución con agua purificada</i>	49
3.12.4.	<i>Incorporación de excipientes</i>	49
3.12.5.	<i>Mezclado</i>	49
3.12.6.	<i>Envasado</i>	49
3.12.7.	<i>Etiquetado</i>	50

CAPÍTULO IV

4.	MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	51
4.1.	Análisis del agua de mar usada como materia prima	51
4.1.1.	Análisis físico	51
4.1.1.1.	<i>Determinación de pH del agua de mar</i>	51
4.1.1.2.	<i>Determinación de la densidad del agua de mar</i>	52
4.1.2.	Análisis fisicoquímico	52
4.1.2.1.	<i>Cuantificación de impurezas elementales</i>	52
4.1.2.2.	<i>Cuantificación de iones y oligoelementos</i>	59
4.1.3.	Análisis microbiológico	62
4.2.	Cálculos de la dilución elegida y enriquecimiento de faltantes	64

4.2.1.	<i>Cálculos de la dilución</i>	64
4.2.2.	<i>Enriquecimiento de faltantes</i>	66
4.3.	Formulación y desarrollo del suero oral	66
4.4.	Composición de la formulación optimizada del producto terminado	67
4.5.	Excipientes utilizados en la formulación del producto terminado	68
4.5.1.	<i>Ácido ascórbico</i>	68
4.5.2.	<i>Colorante</i>	69
4.5.3.	<i>Benzoato de sodio</i>	69
4.5.4.	<i>Dextrosa</i>	69
4.5.5.	<i>Gluconato de zinc</i>	70
4.5.6.	<i>Aromatizante</i>	70
4.5.7.	<i>Sacarina</i>	71
4.6.	Control de calidad del producto terminado	71
4.6.1.	<i>Análisis microbiológico</i>	71
4.7.	Comparaciones entre fórmulas	74
4.8.	Envasado y etiquetado del producto terminado	74

CAPÍTULO V

5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	76
5.1.	Conclusiones	76
5.2.	Recomendaciones	77

GLOSARIO

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1:	Tipos de deshidratación en función de la composición del plasma.....	12
Tabla 2-2:	Límite de consumo para el sodio.....	17
Tabla 2-3:	Ingesta de referencia de la población en función del grupo de edad.....	17
Tabla 2-4:	Ingesta adecuada de magnesio en función del grupo de edad de la UE.....	18
Tabla 2-5:	Ingesta adecuada de cloruros en función del grupo de edad de la UE.....	19
Tabla 2-6:	Composición química del agua marina en orden de abundancia.....	20
Tabla 2-7:	Composición química del agua de mar de superficie y agua de mar profunda.	21
Tabla 2-8:	Concentración de gases disueltos en el agua de mar.....	22
Tabla 4-1:	Medición de pH.....	51
Tabla 4-2:	Determinación de la densidad con un picnómetro.....	52
Tabla 4-3:	Análisis de impurezas elementales de clase I en el agua de mar y su comparación con la literatura científica.....	52
Tabla 4-4:	Cálculos para demostrar el cumplimiento de las impurezas elementales según la USP # 42.....	55
Tabla 4-5:	Demostración de la inocuidad mediante referencias toxicológicas, EDP según USP # 42 y límites según normas para aguas minerales naturales.....	56
Tabla 4-6:	Concentración de iones y oligoelementos en el agua de mar.....	59
Tabla 4-7:	Cálculos del método de Mohr para la determinación de cloruros en el agua de mar usada como materia prima.....	61
Tabla 4-8:	Recuento de coliformes fecales, totales, <i>Salmonella spp.</i> , <i>Vibrio cholerae</i>	62
Tabla 4-9:	Concentración iónica y la dilución para su uso en la formulación.....	64
Tabla 4-10:	Cálculo para suplir el faltante de zinc a la formulación.....	66
Tabla 4-11:	Formulaciones a base de agua de mar y excipientes.....	66
Tabla 4-12:	Formulación optimizada del suero oral.....	68
Tabla 4-13:	Cálculos para determinar las UFC por mL en el suero oral.....	71
Tabla 4-14:	Recuento de aerobios mesófilos, hongos, levaduras y <i>Escherichia coli</i>	72
Tabla 4-15:	Comparación de la formulación del suero oral a base de agua de mar entre una fórmula comercial para rehidratación oral.....	74

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 2-1:	Factores que causan deshidratación	11
Ilustración 2-2:	Evaluación del nivel de deshidratación del niño	11
Ilustración 2-3:	Límites máximos diarios de calcio.....	18
Ilustración 2-4:	Transportador acoplado de Na ⁺ y glucosa en el epitelio intestinal.....	28
Ilustración 2-5:	Dextrosa monohidratada	29
Ilustración 2-6:	Citrato de sodio	29
Ilustración 2-7:	Formulaciones de rehidratación oral convencionales.....	30
Ilustración 3-1:	Flujograma para el desarrollo de la formulación.....	33
Ilustración 3-2:	Diagrama de flujo de la elaboración del suero oral.....	48

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A:** MEDICIÓN DE LA DENSIDAD DEL AGUA DE MAR USADA COMO MATERIA PRIMA
- ANEXO B:** DETERMINACIÓN DE CLORUROS POR EL MÉTODO DE MOHR
- ANEXO C:** INFORME DE LOS RESULTADOS FISICOQUÍMICOS DE METALES PESADOS Y ZINC PRESENTE EN EL AGUA DE MAR USADO COMO MATERIA PRIMA
- ANEXO D:** INFORME DE LOS RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS EN EL AGUA DE MAR USADA COMO MATERIA PRIMA
- ANEXO E:** PESAJE DE LOS EXCIPIENTES DE LAS FORMULACIONES
- ANEXO F:** PESAJE DE LA CANTIDAD EXACTA DEL GLUCONATO DE ZINC PARA AGREGAR A LAS FORMULACIONES
- ANEXO G:** MEZCLADO DE TODOS LOS COMPONENTES DE LAS FORMULACIONES PARA LA ELABORACIÓN DEL SUERO ORAL
- ANEXO H:** ELABORACIÓN DE LAS 4 FORMULACIONES PROPUESTAS DE SABOR FRESA, MANZANA, CARAMELO Y CEREZA
- ANEXO I:** PREPARACIÓN DEL AGUA PEPTONADA 0.1% PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO
- ANEXO J:** ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO EN PETRIFILM PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA DEL SUERO ORAL
- ANEXO K:** RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE AEROBIOS MESÓFILOS, HONGOS, LEVADURAS Y *Escherichia coli* PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA DEL SUERO ORAL


ÍNDICE DE ABREVIATURAS

EDA	Enfermedad Diarreica Aguda
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
NIH	Institutos Nacionales de Salud
EFSA	Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
OPS	Organización Panamericana de la Salud
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
OMS	Organización Mundial de la Salud
USP	Farmacopea de Estados Unidos
mL	Mililitro
TRO	Terapia de Rehidratación Oral

RESUMEN

La deshidratación es un grave problema de salud pública que afecta a millones de personas, su origen se debe principalmente a las EDAS junto a otras causas como el ejercicio físico y quemaduras, por tanto, el objetivo de la presente investigación fue desarrollar un producto en forma de suero oral a base de agua de mar con excipientes adecuados que cumpla los requisitos sanitarios como una alternativa eficiente y segura en el tratamiento de la deshidratación. La metodología implementada tuvo un enfoque cuantitativo, diseño experimental, de nivel exploratorio; la investigación se sustentó en la búsqueda de información de Farmacopeas y artículos científicos donde se inició el control de calidad del agua de mar, incluyendo la determinación de pH, densidad, impurezas elementales, iones y microorganismos. En el control de calidad del producto terminado se evaluó la calidad microbiológica según las especificaciones de la USP # 42. Mediante esta metodología se determinó que el agua de mar tiene un pH 7.78, una densidad de 1.023 g/mL, se demostró el cumplimiento de las impurezas elementales de la USP # 42, se cuantificó la cantidad de iones presentes y el análisis microbiológico del producto terminado fue favorable ya que cumplió los criterios establecidos de la USP # 42. Se elaboraron 4 formulaciones y se determinó la óptima en función a características organolépticas adecuadas del producto final. Por último, se definió volumen necesario de agua de mar que fue de 166.67 mL y el porcentaje de dilución a utilizar en la formulación del suero que fue de 33.33% lo que no excede los límites máximos de ingesta establecidos por FDA, EFSA, NIH. En ese contexto, el agua de mar satisface los requerimientos para consumo humano y el producto terminado se convierte en una alternativa segura para la reposición electrolítica en los pacientes con deshidratación.

Palabras clave: <DESHIDRATACIÓN>, <REHIDRATACIÓN>, <AGUA DE MAR>, <SUERO ORAL>, <ELECTROLITOS>, <METALES PESADOS>, <FORMULACIÓN >, <CONTROL DE CALIDAD >.



Diego Fabián Vique López
C.I 060409900-2

ABSTRACT

The main objective of this research study was to focus on dehydration which is a serious public health problem that affects millions of people, its origin is mainly due to ADD together with other causes such as physical exercise and burns, therefore, the objective was to develop a product in the form of an oral serum based on seawater with suitable excipients that meets the sanitary requirements as an efficient and safe alternative in the treatment of dehydration. The methodology implemented had a quantitative approach, experimental design, exploratory level; the research was based on the search for information from Pharmacopoeias and scientific articles where the quality control of seawater began, including the determination of pH, density, elemental impurities, ions and microorganisms. In the quality control of the finished product, the microbiological quality was evaluated according to USP # 42 specifications. Through this methodology it was determined that the seawater has a pH 7.78, a density of 1.023 g/mL, compliance with the elemental impurities of USP # 42 was demonstrated, the quantity of ions present was quantified and the microbiological analysis of the finished product was favorable since it met the criteria established by USP # 42. 4 formulations were prepared and the optimum one was determined according to the adequate organoleptic characteristics of the final product. Finally, the necessary volume of seawater was defined, which was 166.67 mL, and the dilution percentage to be used in the serum formulation was 33.33%, which does not exceed the maximum intake limits established by FDA, EFSA and NIH. In this context, seawater satisfies the requirements for human consumption and the finished product becomes a safe alternative for electrolyte replacement in patients with dehydration.

Keywords: <DEHYDRATION>, <REHYDRATION>, <SEAWATER>, <ORAL SERUM>, <ELECTROLYTES>, <HEAVY METALS>, <FORMULATION>, <QUALITY CONTROL>.



Mgs. Evelyn Carolina Macías Silva
C.I 0603239070

INTRODUCCIÓN

La deshidratación es una problemática de salud de alcance global que afecta a millones de personas en todo el mundo, destacando su impacto significativo en la niñez, donde las enfermedades diarreicas se manifiestan con mayor fuerza. Este fenómeno se traduce en consecuencias mortales, como malnutrición y descompensación hídrica. En Ecuador, la tasa de mortalidad por EDA en pacientes menores de un año para el 2007 se registró en 123.3 por 100 000 nacidos vivos y en el grupo de niños de 1 - 5 años, la tasa fue de 21.17 por cada 100 000. En el contexto de los niños menores de 2 años, el 80% de casos es causado por diarreas víricas, mientras que sólo el 20% tiene etiología bacteriana (Cevallos et al., 2014, p. 2).

Ecuador, lejos de ser una excepción, presenta índices considerables de deshidratación en diversos grupos vulnerables, abarcando a individuos vulnerables con enfermedades crónicas no transmisibles en áreas urbanas como en las rurales llevando este problema de salud más allá de un malestar colectivo, extendiéndose con un impacto económico y social considerable. El presente trabajo experimental se erige como respuesta a la imperante necesidad de combatir la deshidratación y sus secuelas, por esta razón se propuso la formulación y control de calidad de un suero oral que contenga ingredientes inocuos para la reposición óptima y segura de electrolitos tomados del agua de mar y así proporcionar hidratación para restablecer de manera efectiva el equilibrio hídrico y de sales minerales en el organismo.

CAPÍTULO I

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

La deshidratación es un cuadro clínico caracterizado por un balance negativo de agua y de solutos en el organismo, ésta se produce por un aumento de las pérdidas de agua y sales minerales o por una disminución en la ingesta de agua (García et al., 2020, p. 216). En la actualidad, una de las causas principales de deshidratación en la niñez son las enfermedades diarreicas ya que se debe mayoritariamente por distintos microorganismos, por un ambiente insalubre con falta de agua potable, además de otras causas como la transmisión de persona a persona, mala higiene y alimentos preparados en condiciones inadecuadas (Intriago & Hurtado, 2018, p. 43). Existen 780 millones de personas en todo el mundo que sufren de falta de acceso a estos servicios, por lo que la diarrea causada por infecciones es más común en países en vías de desarrollo (OMS, 2024).

Alrededor del mundo millones de niños y niñas sufren las consecuencias mortales de la sequía, como el hambre aguda, la malnutrición y la deshidratación. Por solo citar algunos casos, en 1984, aproximadamente un millón de personas muertas en Etiopía; en el año 1992, 300 000 somalíes fallecieron a causa de desnutrición, en el año 2005, casi cinco millones de personas al borde de la muerte en Malawi (UNICEF, 2022).

Según los informes publicados por la OPS, la región de Latinoamérica y el Caribe experimenta aproximadamente 400 000 casos de mortalidad en menores de cinco años debido a diarrea y deshidratación. Este índice representa un 5.1% del total de defunciones en este grupo de edad, y se estima que un porcentaje significativo de estas muertes podrían haberse prevenido mediante la implementación de medidas preventivas. Cabe destacar que, en comparación con otras naciones, la proporción de fallecimientos en menores de 5 años, tanto en géneros masculino como femenino, sigue siendo superior a la media regional (Alemán, 2021, p. 5).

Las EDA en Ecuador se encuentran como la segunda causa de mortalidad en infantes menores de cinco años de edad. Basándonos en datos que ofrece el INEC en el Ecuador, se toman los datos de la mortalidad de infantes menores a cinco años en el año 1990 cuyo valor fue 43.1 por mil nacidos, para el año 2004, fue de 21.8 y para el año 2010 los datos fueron de 19.6, sin embargo, al avanzar los años, y situarnos en el 2012, la mortalidad se incrementó a 23 por mil nacidos (Intriago & Hurtado, 2018, p. 16).

Para hablar de la deshidratación en el Ecuador, la prevalencia de la deshidratación por enfermedades diarreicas en el área rural es 12.7% y en el área urbana es de 9,7%, los niños de 12 a 23 meses son los que presentan mayor nivel de preponderancia (18,0%), de igual manera se presentaron diferencias según el nivel social, específicamente entre el quintil más pobre y el más rico, en el primer caso, la prevalencia es del 12,1% y en el segundo caso es del 8,0% (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2018, p. 35).

La piel conforma una barrera para evitar la pérdida de electrolitos y en general, líquidos. Las quemaduras exponen la integridad de la piel y disminuye su capacidad para retener líquidos, es por esto que, ocurre una deshidratación que se convierte en sistémica. Las capas de la piel, específicamente la dermis y epidermis conforman el órgano más grande de la persona que sirve para la protección contra pérdida de líquidos y electrolitos. Cuando existe quemadura, puede existir cierto daño donde se formen ampollas y drenen los líquidos (Namdar et al., 2010, p. 1-2).

En el 2018, según datos ofrecidos por la OMS, contempla que las quemaduras eléctricas corresponden a un problema de salud pública que ha cobrado más de 180 000 víctimas anualmente en todo el mundo. La incidencia de quemaduras en países desarrollados es del 5-8% teniendo una proporción de 9 a 1, donde la mayor frecuencia se presenta en el sexo masculina con un 91.9% del total de casos. En Ecuador, las lesiones que causan las quemaduras están vinculada con la situación económica del país, por tanto, ciertos factores tienden a aumentar estos riesgos pueden ser la pobreza, estado étlico y el hacinamiento (Barrionuevo & Flores, 2020, p. 3-4). Por tanto, la deshidratación en Ecuador por quemaduras conlleva a los pacientes a hospitalizaciones de largos periodos de tiempo con medicación y terapia de rehidratación intravenosa debido a la pérdida de líquidos (Reinoso et al., 2022, p. 125-131).

Otro factor clave para causar un proceso de deshidratación es el ejercicio físico. Según se manifiesta, la actividad física puede causar una interrupción del equilibrio de fluidos y desbalancear el agua corporal porque existe una exacerbación de la tensión fisiológica y perceptiva (Belval et al., 2019, p. 4). La alteración de la homeostasis del fluido intra y extracelular del cuerpo que se produce en el transcurso de una actividad física puede producir cambios en la masa corporal debido a la pérdida de agua a través de la respiración y sudoración (Vega et al., 2016, p. 82).

Frente a este panorama, lo recomendable es establecer las necesidades hidroelectrolíticas individuales y crear protocolos de reposición de líquidos para evitar la deshidratación, sin embargo, existe cierta complejidad cuantificar las necesidades hidroelectrolíticas de cada grupo vulnerable o persona, puesto que son muy diversos y dependen de factores como las

circunstancias del entorno, tipo de ejercicio, el grado de quemadura sufrida o de la alteración gastrointestinal producida por factores infecciosos o toxicológicos (Urdampilleta et al., 2013, p. 64).

1.2. Justificación

La Organización Mundial de la Salud informa de que en el mundo hay más de 1.700 millones de casos de EDA en niños, que provocan la muerte de 525 000 niños menores de cinco años al año, siendo la diarrea una de las principales causas de malnutrición infantil. (OMS, 2024). Este estado clínico de pérdida de agua y solutos también afecta proporcionalmente a Ecuador lo que se demuestra en las estadísticas del año 2016, en donde se registraron 590 523 casos de EDA lo que generó un impacto negativo en la salud de la población infantil en los sectores más vulnerables y empobrecidos, que se aducen a la falta de acceso a los servicios básicos, convirtiéndose esta situación social en una problemática común en los países en vías de desarrollo pero que también azotan a los países con mayor desarrollo económico (Nazate et al., 2022, p. 715). A finales de los años 70 las decisiones adoptadas por la UNICEF y la OMS respecto a las terapias de rehidratación oral han permitido manejar eficazmente las consecuencias de las enfermedades diarreicas, evitando más de un millón de muertes en niños menores de cinco años (De Materán et al., 2014).

Por ello, al revisarse bibliográficamente las propiedades del agua de mar, se encontró que la actividad del agua de mar en los organismos vivos se basa en tres mecanismos principales que son: regeneración celular, recarga hidroelectrolítica y el reequilibrio de las funciones enzimáticas, (Gracia, 2001, p. 292).

Para la consecución de esta investigación científica se aplicará métodos que permitan cuantificar y caracterizar las propiedades físicas, fisicoquímicas y microbiológicas de los componentes presentes en el agua marina además del estudio sobre los efectos hidratantes y su poder reconstituyente en el sistema digestivo, sin descartar la aplicación en estados clínicos de enfermedades crónicas no transmisibles. El trabajo experimental abre un campo amplio a la investigación más profunda de las propiedades del agua de mar y de la importancia del reconocimiento científico al contenido de los aportes ponderales e infinitesimales de los elementos que necesita un organismo vivo para mantener el equilibrio entre la célula y su medio interno. Ante la emergente necesidad de reestablecer la homeostasis por la pérdida de agua y solutos en el organismo, se busca desarrollar un suero oral donde se utilice el recurso de marino de origen natural para que junto a excipientes adecuados permitan una composición de sales minerales y elementos orgánicos biodisponibles que rehidraten y restauren el equilibrio de los líquidos en el cuerpo. Además, esta investigación surge como una alternativa eficiente y segura que otorgue reposición electrolítica para tratar la deshidratación y sus consecuencias en el

Ecuador, sin importar la etiología. Por último, esta investigación pretende ofrecer una alternativa sostenible para superar todos los obstáculos sociales e independizarse de gobiernos u organizaciones internacionales, puesto que el uso del agua de mar al encontrarse de forma gratuita y abundante en el planeta se traduce en un recurso inagotable para la elaboración de productos alimenticios, suplementos dietéticos o formas farmacéuticas.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Desarrollar un producto en forma de suero oral a base de agua de mar y sus excipientes que cumpla con los requisitos sanitarios, como una alternativa eficiente y segura para tratar la deshidratación y reposición de electrolitos.

1.3.2. Objetivos específicos

- Caracterizar de manera física, fisicoquímica y microbiológica el agua de mar.
- Determinar la formulación óptima del suero oral de agua de mar para su elaboración.
- Evaluar la calidad del suero oral.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

2.1. Antecedentes de la investigación

En el año 1913, se realizó una investigación donde el autor menciona que una paciente joven de sexo femenino con 23 años de edad presentaba lupus y glándulas tuberculosas. Con un intervalo de diez días, recibió dos tratamientos de luz Finsen junto con inyecciones subcutáneas de agua marina, el volumen a usarse fue de 75 a 100 cm³ dos veces por semana durante todo el tratamiento. Al completarse los 10 días, el lupus estaba casi completamente tratado y, al cabo de tres semanas, ya no tenía manchas que se percibieran. Durante ocho meses posteriores la paciente utilizó el agua marina y se realizaron radiografías de las glándulas tuberculosas. Se presenció una mejoría sustancial, pero durante más de un año dos tumores permanecieron con el tamaño de un guisante. Finalmente, la paciente engordó mucho y al cabo de dos años, no ha habido recidivas de lupus. En el mismo estudio del autor, menciona que existieron varias enfermedades a lo largo de su vida que en realidad fueron desconcertantes y que fue necesario aplicar cualquier metodología que prometa mejores resultados en beneficio del paciente. El autor alude que el agua marina en combinación o sola, tiene el potencial de mejorar en gran medida los tratamientos convencionales que no tienen éxito dado que, en el cáncer avanzado, el agua de mar otorgó una mejora temporal junto con alivio del dolor mediante inyecciones subcutáneas (Stevens, 1913, p. 379-380).

En el año 2014, se realizó un estudio dentro del régimen ecológico en el cual se buscaba evaluar la viabilidad del empleo de las macro algas marinas que se encontraban dentro del agua de mar como suplemento de minerales en vacunos de leche en Santiago de Compostela - España. El autor analiza la participación de algunos elementos del agua de mar como es el caso del calcio, que la contiene en un 7%. Los resultados del estudio concluyeron que el suplemento mineral con algas posee un beneficio para el aparato gastrointestinal de los animales y ausencia de efectos negativos (Rey, 2014, p. 94).

En otra investigación, el autor hace un análisis de las ventajas del agua de mar sobre los métodos mecánicos y farmacológicos como la Clorhexidina para cuidado de la placa en pacientes de Murcia- España durante el año 2017, si bien el fármaco mencionado disminuye la gingivitis y la placa, se elaboraron colutorios del agua de mar para evitar el uso de enjuagues bucales alcohólicos que causan problemas en la sensación luego de realizado. El colutorio de agua de mar, utilizado durante la experimentación, contenía: Agua de mar mediterránea microfiltrada 67%, Mix 16017 20%, Aminas Fluoradas 2,2%, N-cetyl piridinio 0,060%, ácido hialurónico 0,05%, otros

excipientes 0.8%. Después del uso de colutorios de agua de mar y sus excipientes, demostró alteraciones del sabor, que dura 45 minutos, pero luego existe mejoría significativa en cuanto a las características de las placas y la gingivitis. Las formulaciones de agua de mar (Sea4®) y la de clorhexidina al 0,12% tuvieron una efectividad similar en retardar el crecimiento de placa a las 4 semanas del estudio, sin embargo, el que más placa redujo a las semanas fue el colutorio de agua de mar Sea4®, comparado con los otros dos colutorios testeados por lo que los resultados del estudio fueron que el agua de mar redujo más la gingivitis y formación de placa que la clorhexidina 0,2% y solución salina a las 4 semanas de seguimiento. En este estudio el agua de mar Sea4® fue significativamente más eficaz en la inhibición del crecimiento de placa en las superficies vestibulares y en el sector posterior, aunque no se obtuvo una explicación para este hecho, se añade que los excipientes complementan las ventajas del agua de mar para uso oral (Calvo et al., 2017, p. 138).

En el año 2020 se realizó una encuesta en España, de tipo poblacional de campo y online, en el que estaban incluidos médicos, enfermeras, para hacer un seguimiento al agua de mar y su uso en los lavados asociados a la zona superior del aparato respiratorio que comprometió 3 lavados en un día durante las próximas tres primeras semanas. Los padecimientos que precedieron a su uso fueron la congestión nasal, la rinitis, concluyendo que el agua de mar resultó mejor que ciertos tipos de sueros fisiológicos para ese tipo de enfermedades (Sanabria et al., 2020).

En algunos países Latinoamericanos existen personas que consumen agua de mar con fines terapéuticos, por ello, en el año 2008 un grupo de catedráticos de la Universidad de Antioquia - Colombia realizó un estudio para evaluar sobre la posible toxicidad derivada de ingerir agua de mar en pacientes diagnosticados con gastritis, participaron 32 adultos y ninguno de los pacientes experimentó un deterioro en su condición según los parámetros clínicos evaluados, al contrario, se evidenció una mejora de la epigastralgia en la mayoría de los pacientes, por tanto, se concluye la ausencia de toxicidad asociada a la ingesta de agua de mar ya que las variables sanguíneas se mantuvieron dentro del rango de normalidad (Soler et al., 2008, p. 219).

Un estudio realizado en la etapa preparto en vacas Holstein Mestizas en Chimborazo - Ecuador evaluó el agua de mar como potenciador mineral que junto al análisis estadístico concluye que 500 mL de agua de mar intravenosa fue el mejor tratamiento puesto a las crías que reflejaron una mayor estatura y peso al momento de nacer, consecuentemente hubo inexistencia de hipocalcemia, no tuvieron inflamación de la ubre y tampoco presentaron retención placentaria. En base a esto, el estudio finaliza con la recomendación de administrar de agua de mar posparto como reconstituyente mineral y finalmente demuestra que es una excelente alternativa económica

para su uso en la ganadería ya que evitaría muchas patologías como retenciones placentarias, hipocalcemias y demás deficiencias (Vallejo, 2023, p. 14).

2.2. Aparato digestivo

El aparato digestivo está formado por el tracto gastrointestinal y órganos accesorios. El tracto gastrointestinal está constituido por la cavidad bucal, esófago, faringe, estómago, intestino delgado, intestino grueso (colon) y el ano. Los órganos accesorios corresponden a los dientes, lengua, órganos glandulares como el hígado, las glándulas salivales, el páncreas y la vesícula biliar. Los órganos del aparato digestivo poseen paredes que tienen cuatro capas histológicas.

Mucosa: Tiene una capa de epitelio que se encuentra plegada para incrementar la superficie de absorción, además que contiene invaginaciones que forman glándulas exocrinas tubulares que secretan moco, enzimas digestivas, electrolitos y agua. También contiene glándulas endócrinas liberadoras de hormonas como la colecistoquinina (CCK).

Submucosa: Es la capa donde se alojan vasos sanguíneos y linfáticos que dan soporte al tracto gastrointestinal. Es una capa de tejido conectivo donde se encuentra el plexo submucoso, llamado también, Meissner.

Muscular externa: Contiene dos capas de músculo liso, entre estas dos capas se encuentra el plexo mientérico, conocido como Auerbach. Cuando existe una contracción continuada de estas capas musculares se lleva a cabo el peristaltismo. Mencionar también que el estómago contiene una tercera capa de músculo, llamada la oblicua interna cuya función es revolver el contenido del estómago.

Serosa y adventicia: Es una membrana lisa que tiene una delgada capa de tejido conectivo y una fina capa de células que secretan líquido seroso para lubricar las estructuras internas. Este líquido cubre los órganos intraperitoneales y colabora con la reducción de fricción que existe durante el movimiento dentro del aparato digestivo (Ogobuiro et al., 2023)

2.2.1. Digestión

Es un proceso donde se lleva a cabo la conversión de los nutrientes alimentarios ingeridos en sustancias que pueden ser absorbidas por el aparato digestivo. La digestión implica la descomposición mecánica y química de los alimentos que da inicio en la cavidad bucal, prosigue en el estómago y termina en el intestino delgado (Justin & Dhamoon, 2022).

En primer lugar, la cavidad bucal es donde se ejecuta el desdoblamiento de carbohidratos por acción de la amilasa que trabaja de manera óptima a un pH óptimo entre 6.7 y 7.0. En cambio,

para que se absorban las proteínas debe existir la activación de la pepsina en el estómago a un pH óptimo de 2 a 3. Gran parte de la digestión química se realiza en el intestino delgado a través de las enzimas que funcionan de mejor manera en el medio básico del intestino delgado, cuyo pH puede variar de 6 a 7 debido al bicarbonato que secreta el páncreas (Justin & Dhamoon, 2022).

En base a lo mencionado, es importante crear una separación del ambiente ácido del estómago y ambiente básico de la cavidad bucal e intestino delgado porque ciertas enzimas como la alfa-amilasa que se secretan en medio básico no funcionan en un medio ácido. En otras palabras, el pH juega un papel importante en el proceso digestivo puesto que un defecto en cualquier aspecto del proceso puede provocar una malabsorción y desnutrición (Justin & Dhamoon, 2022).

2.3. Deshidratación

La deshidratación está establecida como un cuadro clínico que resulta de la pérdida excesiva de electrolitos y agua, las consecuencias comprometen inicialmente el sistema circulatorio y después llegan a afectar la función renal, neurológica, pulmones y otros órganos importantes. La deshidratación es causada por una reducción del consumo de agua, por un incremento de las pérdidas, o puede ser originado por ambas causas. Consecuentemente, existe una pérdida del volumen, es decir, una hipovolemia, en casos peores, puede conducir a un choque hipovolémico. La etiología que se produce con mayor frecuencia es debida a pérdidas gastrointestinales que altera el balance de líquidos involucrando al ácido base y al electrolítico. Es posible que el cuadro clínico se desenvuelva con distinta rapidez según la etiología, la edad y enfermedades de base (García et al., 2020, p. 216)

2.3.1. Etiología de la deshidratación

2.3.1.1. Gastroenteritis y procesos diarreicos

La gastroenteritis es una patología diarreica que se manifiesta por un incremento en la frecuencia de las evacuaciones intestinales, usualmente acompañado de fiebre, dolor abdominal y vómitos. Las etiologías de la gastroenteritis abarcan virus, bacterias, hongos y parásitos, cuya incidencia fluctúa en consonancia con las diferentes regiones geográficas que va desde los entornos urbanos hasta rurales. El estado inmunitario del huésped será susceptible puesto las bacterias causarán deposiciones líquidas por distintas formas entre las cuales están, la invasión de mucosa y liberación de toxinas. Los casos de gastroenteritis se presentan a nivel global, incluso en países desarrollados cuyo número de afectados están entre 3 mil millones a 5 mil millones de personas cada año. En cambio, en Estados Unidos la gastroenteritis perjudica a 350 millones de personas

al año y representa aproximadamente 200 000 urgencias hospitalarias de niños menores a cinco años (Sattar & Singh, 2023, p. 1).

2.3.1.2. Actividad física

La actividad física es parte de la etiología de la deshidratación puesto que se relaciona con una elevación de la tasa metabólica que abarca déficit de líquidos pudiendo aumentar la tensión fisiológica y reducir el rendimiento, por eso, el hecho de exponerse al trabajo físico por un tiempo prolongado será motivo de calambres musculares en individuos susceptibles. El descenso del nivel de líquidos por el sudor produce un déficit de electrolitos, especialmente el cloruro y sodio con una menor cantidad de potasio y mucha menor cantidad de calcio, hierro, magnesio y otros minerales. Existen otras vías para la pérdida de agua libre, pero no de solutos, conocida como la difusión a través de la piel, por tanto, es de preocupación menor. Finalmente, para garantizar la euhidratación se debe tomar ciertas medidas tras la actividad física como el hecho de restablecer el agua, las sales minerales, reponer las reservas de glucógeno muscular, suministrar aminoácidos para promover la síntesis proteica y en la dieta post-ejercicio es importante tener que incluir suficientes carbohidratos para completar el proceso de recuperación (Maughan & Shirreffs, 2010, p. 40-42).

2.3.1.3. Quemaduras

Las quemaduras son un gran problema al que se enfrentan los pacientes puesto que el fundamento de una quemadura es la pérdida de líquidos siendo esencial la reposición del volumen. Para entrar en contexto, las quemaduras tienen un tratamiento que consta de diversas fases, entre las cuales está: reanimación inicial, tratamiento de las lesiones y recuperación. Durante la fase inicial de reanimación, la hipovolemia se vuelve la preocupación principal debido a la permeabilidad capilar. Los marcadores inflamatorios son liberados en el sitio de la lesión y también a nivel sistémico, cuando se liberan los marcadores inflamatorios estos causan un traslado masivo del líquido fuera del compartimento intravascular ya que el propósito de esos marcadores inflamatorios es incrementar la permeabilidad capilar. La histamina pertenece a este tipo de marcadores y causa la fase inicial de la lesión por quemadura, por consiguiente, el gasto cardíaco decrece y la resistencia de los vasos a nivel sistémico aumenta, esto agrava el estado de shock. Por tal razón, resulta imperativo restituir el líquido en el interior de los vasos sanguíneos para mantener el paso de sangre de los órganos más importantes. Las quemaduras graves pueden acarrear un shock durante 1 o 2 días con complicaciones cardiacas y disminución de los líquidos (Regan & Hotwagner, 2023).

Escasos aportes	Ayuno prolongado Disminución de la ingesta de agua Lactancia materna no bien establecida	
	Gastrointestinal	Diarrea Vómitos Ingesta de laxantes Síndromes malabsortivos
Excesivas pérdidas	Renal	Poliuria Diuréticos Nefropatía (sobre todo tubulopatías)
	Cutáneo	Quemaduras Fiebre Ejercicio físico intenso Calor intenso (sobre todo en ambiente secos) Fototerapia
	Endocrinológico	Diabetes <i>mellitus</i> Diabetes insípida Síndrome pierde sal Síndrome adrenogenital
	Otros:	Drenajes quirúrgicos Respiratorio: polipnea Pérdida de iones por el sudor: fibrosis quística Administración errónea de soluciones de rehidratación mal preparadas Infusión de sueros intravenosos erróneos o escasos

Ilustración 2-1: Factores que causan deshidratación

Fuente: García et al., 2020, p. 217.

Realizado por: Kluth R., 2024.

Signos y síntomas	Deshidratación leve	Deshidratación moderada	Deshidratación grave
Aspecto general	Sediento, inquieto, alerta	Sediento, somnoliento	Hipotónico, frío, sudoroso
Sequedad de mucosas	Pastosa	Seca	Muy seca
Disminución de la turgencia cutánea	-	+	+
Depresión de la fontanela anterior	Normal	Hundida	Muy hundida
Hundimiento de los globos oculares	Normales	Hundidos	Muy hundidos
Respiración	Normal	Profunda	Rápida
Hipotensión	-	+	+
Taquicardia	-	+	++
Palpación del pulso difícil de palpar	Normal	Rápido	Rápido, filiforme,
Perfusión de la piel (extremidades)	Calientes	< relleno capilar	Acrocianosis
Estado mental	Normal	Irritable	Letargia
Sed	++	++	+++
Lágrimas	Sí	No	No
Flujo de orina	Escaso	Oliguria (< 1 ml/kg/h)	Oliguria/anuria
Pérdida de peso (%)			
Lactante	< 5	5-10	> 10
Niño mayor	< 3	3-7	> 7
Déficit hídrico estimado (ml/kg)	40-50	60-90	100-110
Laboratorio			
Orina			
Densidad	> 1.020	> 1.030	> 1.035
Sangre			
BUN	Normal	Elevado	Muy elevado
pH	7,30-7,40	7,10-7,30	< 7,10

Ilustración 2-2: Evaluación del nivel de deshidratación del niño

Fuente: Álvarez et al., 2006, p. 294.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.3.2. Clasificación de la deshidratación en función de la pérdida de peso

Deshidratación leve: Menor al 5% de pérdida de peso (Molina, 2019, p. 99).

Deshidratación moderada: Entre el 5 al 10% de pérdida de peso (Molina, 2019, p. 99).

Deshidratación grave: Mayor al 10% de pérdida de peso (Molina, 2019, p. 99).

2.3.3. Clasificación de la deshidratación en función del balance de agua y solutos

Deshidratación hipotónica: Se presenta cuando el ion sodio se encuentra en una concentración menor a 130 mEq/L. Afecta fundamentalmente en el entorno extracelular, se manifiesta cuando la pérdida proporcional del catión sodio supera a la del agua resultando en una disminución de la osmolaridad plasmática y del espacio extracelular (Molina, 2019, p. 99).

Deshidratación isotónica: Sucede cuando el ion sodio tiene concentraciones entre 130 y 150 mEq/L. En esta situación, se origina una pérdida proporcional de agua y electrolitos, resultando en niveles normales de osmolaridad y sodio. Este equilibrio balanceado evita la formación de gradientes en el medio interno concentrando los efectos mayoritariamente en el espacio extracelular (Molina, 2019, p. 99).

Deshidratación hipertónica: Ocurre cuando el ion sodio está en niveles mayores a 150 mEq/L, impacta principalmente en el medio intracelular y ocurre cuando la pérdida de agua supera proporcionalmente a la de electrolitos, esto resulta en un aumento de la osmolaridad plasmática y en el desplazamiento de agua desde la célula hacia el espacio extracelular como un mecanismo compensatorio. Este tipo de deshidratación se considera la forma más severa ya que afecta a las células del sistema nervioso central (Molina, 2019, p. 99-100).

Tabla 2-1: Tipos de deshidratación en función de la composición del plasma

<i>Tipo de deshidratación</i>	<i>Predominio de pérdidas</i>	<i>Na (mEq/L) en plasma</i>	<i>Osmolaridad plasmática (mosmol/L)</i>	<i>Compartimento afectado</i>
Hipertónica	↑↑↑ H ₂ O / ↑ Na	> 150	> 310	Intracelular
Isotónica	↑↑ H ₂ O / ↑↑ Na	130-150	280-310	Extracelular
Hipotónica	↑ H ₂ O / ↑↑↑ Na	< 130	< 280	Extracelular

Fuente: Molina, 2019, p. 99.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.4. Minerales

Los elementos químicos inorgánicos se conocen como minerales y constituyen aproximadamente el 4% del peso de una persona, ejercen funciones esenciales en el organismo y se consiguen a través de la dieta (Santos et al., 2018, p. 382).

Los minerales tienen ciertas funciones importantes en el organismo, tales funciones se distinguen en la contribución a formar el tejido óseo, intervienen en la función muscular y nerviosa, regulan el equilibrio hídrico del organismo, así mismo, actúan como precursores para la síntesis de enzimas, hormonas y demás compuestos biológicos. Se recalca la importancia de que los minerales ejercen un papel importante con respecto al funcionamiento del sistema inmunitario, intervienen en la inmunidad innata y en una respuesta adaptativa. Por ende, el consumo de minerales influye positivamente en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas de cualquier índole y evita a largo plazo el desarrollo de enfermedades crónicas (Weyh et al., 2022, p. 1).

Los minerales se clasifican en dependencia de los requisitos diarios de ingesta en dos grupos distintos: los macrominerales como calcio, potasio, magnesio, y fósforo (con necesidades mayor o igual a 100 mg/día) y los microminerales como, manganeso, cromo, cobre, cobalto, hierro, selenio, molibdeno y zinc (con necesidades inferiores a 100 mg/día) (Santos et al. 2018, p. 382).

2.4.1. Sodio

El un elemento químico de la tabla periódica con número atómico 11, un peso atómico de 22.98 g/mol y una densidad relativa de 0.97 a 20°C. Se caracteriza por ser un metal blando, con alta reactividad y bajo punto de fusión, se considera al sodio el metal con más importancia de todos los metales alcalinos. El sodio se presenta como el sexto elemento con mayor abundancia en la corteza terrestre, se lo encuentra en un 2.83% en todas sus formas. En el agua de mar, se encuentran las sales de sodio disueltas en un 1.05% colocándolo como el segundo elemento más abundante que está disuelto en el agua de mar después de los cloruros (LENNTECH, 2009).

2.4.1.1. Funciones

El catión es el más importante del líquido extracelular (LEC), se mantiene un gradiente de concentración constante entre líquido intracelular y extracelular mediado por la bomba sodio-potasio que necesita ATP. El sodio representa ser un ingrediente esencial en la regulación de la homeostasis a nivel celular, equilibrio de líquidos y iónico del organismo, de la misma manera interviene en el control de la presión arterial. Tiene una función muy importante la cual es el

mantenimiento del líquido extracelular por su efecto osmótico, igualmente interviene en la excitabilidad de células nerviosas y musculares, facilita el transporte de sustancias nutrientes abriéndose paso por las membranas plasmáticas (Strazzullo & Leclercq, 2014, p. 188).

2.4.2. Potasio

Es un elemento con símbolo químico K, de número atómico 19, y una masa atómica de 39.09 g/mol. El potasio es un metal blando, de color plata que pertenece al grupo de los metales alcalinos de la tabla periódica. El potasio es un elemento vegetal clave que es soluble en agua, encontrándose en varios sistemas biológicos. En cuanto a su disposición en el ambiente, la mayor parte de potasio se encuentra en minerales como arcillas, feldspatos que al erosionarse ocasiona su salida en el mar, por eso existe mucha cantidad de potasio, aproximadamente (0.75 g/L) (LENNTECH, 2009).

2.4.2.1. Funciones

El potasio se describe como el catión intracelular de mayor importancia en el organismo. Existen dos funciones importantes que cumple el potasio, como primera forma, ejerce un papel importante en la regulación de muchas funciones celulares, por ejemplo, síntesis de glucógeno y proteínas, ajuste del pH intracelular, ajuste del volumen celular y dinamismo de numerosas enzimas. Como segunda forma, tiene una función de relación de la cantidad de potasio dentro de las células y la del LEC es lo que determina el potencial de membrana en reposo, que es muy importante para las funciones musculares y neurológicas (Blanco, 2019, p. 10-11).

2.4.3. Calcio

Es un elemento químico de número atómico 20, masa atómica de 40.08 g/mol. Es un metal menos reactivo químicamente a diferencia de los alcalinos que no provoca quemaduras en la piel. El calcio se coloca entre el quinto elemento más abundante de la corteza terrestre, los compuestos del calcio representan el 3.64%. Es un elemento fundamental para la fauna y flora mundial puesto que tiene presencia en esqueleto de animales, dientes, corales, y muchos ecosistemas, en el agua de mar está presente un 0.15% de cloruro de calcio (LENNTECH, 2009).

2.4.3.1. Funciones

Se pueden categorizar en dos aspectos fundamentales, a) funciones esqueléticas y b) funciones reguladoras. Además de su papel crucial como componente de los dientes y huesos, el calcio

desempeña diversas funciones, incluyendo las siguientes: regulación de la contracción de los músculos esqueléticos, cardíacos y lisos; mejora de la transmisión de los impulsos nerviosos; activación de enzimas participantes en reacciones químicas clave del cuerpo; contribución al sistema de coagulación; y fortalecimiento del automatismo y la contractilidad cardíacos (Crawford & Harris, 2012, p. 9).

2.4.4. Magnesio

El magnesio pertenece al grupo 2 de la tabla periódica, con una masa atómica de 24 305 Da, punto de fusión de 648.8°C, punto de ebullición de 1090°C y una densidad de 1.738 a 20°C. El magnesio se coloca como el octavo elemento más común de la corteza terrestre encontrándose en forma de muchos minerales como la magnesita y dolomita. No obstante, la fuente más importante de magnesio en la hidrosfera es en el océano, su concentración es de alrededor de 55 mmol/L. El magnesio es un elemento vital para muchas funciones fisiológicas lo que explica su disponibilidad en organismos vertebrados (Jahnen & Ketteler, 2012, p. 3)

2.4.4.1. Funciones

Corresponde al catión más prevalente en el interior de las células, es esencial en diversos procesos de transporte, reacciones enzimáticas y la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Actúa estabilizando enzimas en procesos que generan ATP, también antagoniza el calcio en la contracción muscular, regula la señalización de transducción y la proliferación celular inducida por la insulina, desempeña un papel esencial en la adhesión celular y el transporte a través de la membrana (Miyahira, 2018, p. 67). Es importante mencionar que el magnesio ayuda a la regulación del tono vascular, el ritmo cardíaco, formación ósea y la trombosis activada por plaquetas (Jahnen & Ketteler, 2012, p. 5).

La mayor parte del magnesio suministrado al organismo se absorbe en el intestino delgado por un mecanismo llamado paracelular pasivo, que es impulsado por un gradiente electroquímico. Otra fracción de magnesio, pero más pequeña se absorbe a través del transportador transcelular TRPM 6 y TRPM 7. Señalar que únicamente del 24 al 76% del magnesio ingerido en la dieta se absorbe y el resto es eliminado por las heces (Jahnen & Ketteler, 2012, p. 6).

2.4.5. Cloro

El cloro, clasificado como un halógeno, exhibe una masa atómica de 35.5 Da y presenta dos isótopos estables, el ³⁷Cl y ³⁵Cl y, con aproximadamente el 25% y el 75% de abundancia

natural, respectivamente. En su forma de anión monoatómico hidratado (Cl^-), el cloruro se presenta como un electrolito libre (Turck et al., 2019, p. 6).

2.4.5.1. Funciones

El cloruro se transporta a través de las membranas biológicas y se efectúa mediante canales de cloruro, cuya expresión es ubicua. Estos canales desempeñan un papel crucial al mantener y modular la electropolaridad de la membrana, así como el equilibrio osmótico y ácido-base entre los compartimentos intracelulares y el citoplasma, también entre el citoplasma y el líquido extracelular. Permite que se produzcan las señales eléctricas en el músculo y en los sistemas nerviosos central y periférico, el transporte de los solutos a través de las membranas, la secreción y reabsorción de líquidos, especialmente en los alvéolos pulmonares, donde la interfaz líquido/aire pulmonar ejerce un papel fundamental en la absorción de gases (Turck et al., 2019, p. 7).

2.5. Oligoelementos

También se les conoce como elementos traza y son aquellas sustancias presentes en diminutas cantidades dentro del organismo y que son requeridos en proporciones iguales que por ello, conforman menos del 0.01% de la masa corporal total (Segovia, 1991, p. 10).

2.5.1. Funciones

Los oligoelementos desempeñan funciones diversas y participan en la actividad catalítica de las enzimas ya que forman parte de sus centros activos, así como en la configuración estructural y regulación de varias estructuras como enzimas, hormonas y membranas biológicas. Debido a ello cualquier alteración en la homeostasis de oligoelementos en el organismo puede desencadenar anomalías específicas e inespecíficas a nivel general debido a la deficiencia de estos elementos, por otro lado, cuando existe un mayor consumo de oligoelementos puede dar lugar a situaciones de toxicidad por una acumulación en los tejidos (Ramírez et al., 2015, p. 1021).

2.6. Requerimientos electrolíticos

2.6.1. Sodio

El sodio se considera un elemento esencial, denotando su especial importancia para el mantenimiento adecuado de las funciones corporales y la salud, se recomienda que su ingesta se sitúe dentro de un rango fisiológicamente "saludable", en línea con otros electrolitos esenciales

(Mente et al., 2021, p. 1). Según recientes directrices brindadas por la OMS en Canadá, EE.UU y el Reino Unido, recomienda una disminución del consumo de sodio para reducir la incidencia de enfermedades del corazón, enfermedades coronarias y accidentes cerebrovasculares en adultos, por lo que la cantidad recomendada son niveles inferiores a 2 300 – 2 400 mg/día (Cook et al., 2020, p. 1). De la misma forma se propone que el valor diario de sodio no debe exceder en los adultos la cantidad de 2 300 mg/día (FDA, 2023, p. 4). Según las directrices ofrecidas por el *Institute of Medicine of the National Academies (IOM)* propone un nivel de consumo máximo de sodio en niños y adolescentes, cuyos valores están a continuación (Herrera et al., 2016, p. 515).

Tabla 2-2: Límite de consumo para el sodio

Edad (años)	Límite máximo de consumo de sodio (mg/día)
1 a 3	1 500
4 a 8	1 900
9 a 13	2 200
14 a 18	2 300

Fuente: Herrera et al., 2016, p. 515.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.6.2. Potasio

La EFSA considera que el consumo de 3 500 mg al día de potasio tiene efectos bondadosos sobre la población adulta de Europa, y que, por otro lado, el consumo de una menor cantidad de 3 500 mg/día expone a las personas a un riesgo de enfermedades cerebrovasculares. Por tanto, una ingesta de 3 500 mg/día de potasio para la población adulta es correcta tanto para hombres y mujeres. Se establece que una ingesta de 750 mg es benéfica para bebés en lactancia de 7 a 11 meses. Para los niños de 1 a 3 años, la cantidad adecuada es 800 mg/día, y para adolescentes de 15 a 17 años, la cantidad corresponde a 3 500 mg/día de potasio. Finalmente, para mujeres embarazadas, la cantidad se establece en 4000 mg/día (EFSA, 2016, p. 1).

2.6.3. Calcio

La EFSA propuso mediante estudios realizados en Norte América la ingesta de referencia de población de calcio para niños y adultos que se encuentra en la siguiente tabla (EFSA, 2015, p. 1).

Tabla 2-3: Ingesta de referencia de la población en función del grupo de edad

Grupo de edad	Ingesta de referencia de la población (mg/día)
1 a 3 años	450

4 a 10 años	800
11 a 17 años	1 150
18 a 24 años	1 000

Fuente: EFSA, 2015, p. 1.

Realizado por: Kluth R., 2024.

Se exponen los límites máximos del mineral calcio en función del grupo de edad, que se pueden consumir diariamente procedente de varias fuentes como bebidas, suplementos y alimentos (NIH, 2022, p. 3).

Etapas de la vida	Límite máximo
Bebés hasta los 6 meses	1.000 mg
Bebés de 7 a 12 meses	1.500 mg
Niños de 1 a 8 años	2.500 mg
Niños de 9 a 18 años	3.000 mg
Adultos de 19 a 50 años	2.500 mg
Adultos mayores de 51 años	2.000 mg
Adolescentes embarazadas y en período de lactancia	3.000 mg
Adultas embarazadas y en período de lactancia	2.500 mg

Ilustración 2-3: Límites máximos diarios de calcio

Fuente: NIH, 2022, p. 3.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.6.4. Magnesio

Según investigaciones llevadas a cabo por la EFSA en poblaciones que gozan plena salud pertenecientes a la Unión Europea, se realizaron por medio de encuestas dietéticas en adultos y niños, se exponen los valores de las ingestas adecuadas de cada grupo de edad que se encuentra en la tabla que está a continuación (EFSA, 2015, p. 1).

Tabla 2-4: Ingesta adecuada de magnesio en función del grupo de edad de la UE

Grupo de edad	Ingesta adecuada (mg/día)
Hombres	350
Mujeres	300
1 a 3 años	170
3 a 10 años	230
10 a 18 años	Niños: 300 Niñas: 250
Lactantes 7 a 11 meses	80

Fuente: EFSA, 2015, p. 1.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.6.5. Cloruros

Al existir una pequeña relación entre la concentración de cloruros y de sodio en el organismo. Anadir que el cloruro de sodio es la fuente más conocida que aporta ambos iones dentro de las dietas de Europa junto con poblaciones de occidente, por ende, la EFSA contempló que los puntos de referencia para los niveles de cloruros en sangre pueden ser establecidos en valores equimolares a los de sodio para todos los estratos de la población. Dichos valores se representan en la siguiente tabla (EFSA, 2019, p. 1).

Tabla 2-5: Ingesta adecuada de cloruros en función del grupo de edad de la UE

Grupo de edad	Valores de referencia dietéticos (g/día)
Niños de 1 a 3 años	1.7
Niños de 4 a 6 años	2.0
Niños de 7 a 10 años	2.6
Niños de 11 a 17 años	3.1
Adultos	3.1
Mujeres embarazadas y en período de lactancia	3.1

Fuente: EFSA, 2019, p. 1.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.6.6. Zinc

La EFSA consiguió estimar las necesidades promedio del oligoelemento zinc por medio de modelos de respuesta de saturación. Al final de proporcionó ingestas de referencia poblacionales tomándose como guía la población europea, existe variación de 6.2 a 10.2 mg/día en mujeres que pesan 58.5 kilogramos, y una ingesta de 7.5 a 12.7 mg/día en hombre que pesan 68.1 kilogramos. Las necesidades de zinc para bebés y niños se estimaron entre 2.4 y 11.8 mg/día (EFSA, 2014, p. 1). Para otros autores, la dosis recomendada de zinc en adultos es alrededor de 8 mg/día para mujeres y 11 mg/día para hombres. Es importante mencionar que mientras dure el período de embarazo y lactancia, las necesidades se incrementan a 12 – 13 mg/día (Rubio et al., 2007, p. 103).

2.7. Información acerca del agua de mar

El océano es un portador de una amplia gama de elementos químicos que se encuentran en muchas formas y concentraciones, pero siempre son cambiantes. El proceso de transporte continuo a lo largo de muchos millones de años es causa de la presencia de diversos elementos en el agua de mar, se menciona que los ríos son los trasladadores de sustancias que han resultado de la erosión

causada por precipitaciones hacia el océano. Se dice que las concentraciones de las sales minerales en el agua marina son relativamente estables en el tiempo, añadir el agua oceánica no se presenta en estado puro, sino que se encuentra inmerso en diversidad de compuestos químicos y elementos denominados “sales” que representan el 3.5% de la constitución total del océano, correspondiendo el 96.5% restante al agua de los mares. Los componentes del agua de mar en disolución son el resultado de una serie de procesos que involucran factores físicos, químicos y biológicos que tienen un papel importante en la determinación de propiedades y características del agua marina (Haro, 2011, p. 24).

2.7.1. Composición química del agua de mar

Los elementos que predominan en el agua marina son cloro, carbono, sodio, calcio, azufre, potasio y magnesio, combinándose de distintas formas. Por ejemplo, el carbono tiene forma de carbonato y bicarbonato, el azufre presenta forma de sulfatos, y el cloro se encuentra presente en forma de cloruros. Al existir tantas sales disueltas en el agua de mar, existe un componente que es abundante como el cloruro de sodio, que constituye el 80% de las sales minerales en el agua de mar, luego le sigue el azufre, con su 14%, luego el magnesio, potasio y calcio. Los demás elementos se presentan en cantidades pequeñas, denominadas trazas u oligoelementos que representan el 2.0% restante, y se constituyen como cantidades infinitesimales diminutas que llegan a tener valores de 10 elevado a la potencia 18 (Haro, 2011, p. 25). Al hablar del magnesio, se menciona que ocupa como el tercer elemento más importante presente en el agua de mar, después del cloruro y sodio. (Flórez & Bernabé, 2015, p. 41).

Tabla 2-6: Composición química del agua marina en orden de abundancia

Cuadro 1. Composición química del agua marina en orden de abundancia (Libes, 1992).

Categoría	Ejemplos	Intervalo de concentración
Iones mayores (99.8 por ciento de la masa de solutos disueltos en el agua marina y cuya proporción es constante en comparación con otros cuyas cantidades varían de acuerdo con las estaciones del año, o con la actividad biológica, como los fosfatos y los nitratos)	Cl ⁻ , Na ⁺ , Mg ²⁺ , SO ₄ ²⁻ , Ca ²⁺ , K ⁺	milimolar (mM)
Iones menores	HCO ₃ ⁻ , Br ⁻ , Sr ₂ ⁻ , F ⁻	micromolar (μM)
Gases	N ₂ , O ₂ , Ar, CO ₂ , N ₂ O, (CH ₃) ₂ S, H ₂ S, H ₂ , CH ₄	de nano a milimolar (nM a mM)
Nutrientes	NO ₃ ⁻ , NO ₂ ⁻ , NH ₄ ⁺ , PO ₄ ³⁻ , H ₄ SiO ₄	micromolar (μM)
Metales traza	Ni, Li, Fe, Mn, Zn, Pb, Cu, Co, U, Hg	menos de 0.05 micromolar (μM)
Compuestos orgánicos disueltos*	aminoácidos, ácidos húmicos	nanogramos por litro (ng/L) a miligramos por litro (mg/L)
Coloides*	espuma, flóculos	menos de miligramos por litro (mg/L)
Materia particulada*	arcilla, tejido muerto, organismos marinos, heces	microgramos por litro (μg/L) a miligramos por litro (mg/L)

* Componentes que no se utilizan para medir la salinidad.

Fuente: Gracia et al., 2007.

Realizado por: Kluth R., 2024.

Tabla 2-7: Composición química del agua de mar de superficie y agua de mar profunda

Type of element	Surface seawater (mg/L)	Deep sea water (mg/L)
Na	10800	7240
K	392	10400
Ca	411	39
Mg	1290	96100
Sr	8.1	0.17
B	4.45	320
Fe	0.003	0.25
Li	0.17	11.7
Cu	0.0009	0.22
Co	0.0004	0.26
Mo	0.01	0.62
Ni	0.0066	0.11
Cr	0.0002	0.087
Rb	0.12	1.2
Si	2.9	0.5
V	0.002	1.2
F	13	21.8
Br	67.3	5400
I	0.064	5.5

Fuente: Mohd et al., 2016.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.7.2. Metales pesados

Los metales pesados provienen de la naturaleza en donde su presencia se aumenta proporcionalmente a las actividades antropogénicas, esto representa una amenaza de nivel global para el ambiente. El aumento de la concentración de este tipo de elementos que está asociado a las actividades mineras, agricultura, industria y resultado de residuos residenciales y domésticos, acarrea a un incremento significativo en las zonas cercanas a la costa, pudiendo superar las concentraciones máximas establecidas por organismos internacionales. Los metales contienen partículas que tienen el potencial de acumularse en el entorno, lo que impactaría negativamente sobre los ecosistemas marinos, esta contaminación puede llegar hasta la columna de agua y depositarse en los organismos del medio acuático por largos períodos de tiempo, esto genera una cadena de efectos adversos en el ecosistema puesto que los metales pesados afectan negativamente las funciones biológicas y genera efectos adversos tóxicos crónicos a los organismos acuáticos (Said et al., 2022, p. 3).

2.7.3. Microorganismos presentes en agua de mar

2.7.3.1. *Vibrio cholerae*

Es el microorganismo causante del cólera la cual representa una enfermedad grave intestinal que ha sido protagonista de siete pandemias a nivel mundial, en la actualidad, todavía constata una gran amenaza para la salud pública. Los casos de cólera han ido en aumento durante los últimos años ya que durante en 2020 se notificó 323 369 casos y 857 decesos en 24 países distintos. Existen varios serogrupos de *V. cholerae*, no obstante, solo unos pocos producen una enterotoxina que pueden ocasionar epidemias de cólera en poblaciones. La transmisión de *V. cholerae* es por vía oral-fecal puede producir grave contaminación en las masas de agua, tiene capacidad de sobrevivir en los reservorios acuáticos y de convivir con zooplancton. El autor menciona un estudio realizado en Haití demuestra que el aumento de la temperatura de la extensión oceánica y contaminación antropogénica han provocado una difusión de microorganismos patógenos, lo que ha causado aumentos de incidencia y propagación de enfermedades que se relacionan con *Vibrio* (Yang et al., 2023, p. 2).

2.7.4. *Gases disueltos*

Están presentes ciertos gases disueltos en el agua marina por ejemplo, el nitrógeno, oxígeno y anhídrido carbónico, así como ciertos gases nobles, estas concentraciones tienen variaciones en dependencia de las características físicas como la salinidad. Los procesos metabólicos de los organismos acuáticos tienen influencia en las concentraciones de los gases disueltos en el agua de mar. El oxígeno es el elemento más importante de estos procesos biológicos, por ende, tiene una atención especial en las investigaciones costeras puesto que su distribución y concentración dan una información valiosa sobre la afluencia de organismos en una zona oceánica particular (Haro García 2011, p. 26).

Tabla 2-8: Concentración de gases disueltos en el agua de mar

GAS	CONCENT. EN LA ATMÓSFERA (%)	CONCENT. EN EL AGUA DEL MAR (%)
Nitrógeno	78.08	63.9
Oxígeno	20.94	33.4
Bióxido de carbono	0.03	1.4
Gases raros: (Helio, Xenón y Argón)	0.95	1.6

Fuente: Haro, 2011.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.7.5. Propiedades físicas y químicas del agua de mar

2.7.5.1. Salinidad

La salinidad corresponde a una medida de la cantidad de sales disueltas en el agua. La salinidad se cuantifica en unidades de salinidad que expresan la solubilidad de un gramo de sal en un litro de agua, y normalmente se expresan en partes por mil (California State Water Resources Control Board, 2010, p. 1). A través de extensas mediciones tomadas en varios lugares del océano, se ha determinado que la salinidad promedio del agua marina es de 35 partes por cada mil, equivalente a 35 gramos de sal disueltos por cada litro de agua (MEDCLIC, 2023).

2.7.5.2. Conductividad eléctrica

La medida de la capacidad para conducir la corriente eléctrica se conoce como electroconductividad y se miden en microsiemens por centímetro ($\mu\text{S}/\text{cm}$), las mediciones deben ocurrir a una temperatura de 25°C . La conductividad del agua de mar es directamente proporcional con la concentración de sales minerales disueltas, que, al disociarse, generan iones capaces de conducir la corriente eléctrica. La temperatura tiene una influencia en la solubilidad de estas sales minerales, esto implica que la conductividad varía en función de la temperatura del agua (Solís et al., 2018, p. 36-37).

2.7.5.3. Oxígeno disuelto

La concentración del oxígeno disuelto en el agua se considera un indicador de salud de la contaminación acuática, jugando un papel fundamental en el balance del ecosistema dado que los organismos lo necesitan para subsistir, en otras palabras, el oxígeno disuelto muestra la cantidad de oxígeno gaseoso presente en el agua (Zhao et al., 2021, p. 1). La incorporación de oxígeno puede derivar de diversas fuentes, si bien la principal suele ser la absorción de oxígeno desde la atmósfera, la concentración de este elemento es, por tanto, el producto de los procesos de entrada y consumo de oxígeno en el sistema hídrico (Peña, 2007, p. 2). Según las mediciones realizadas del oxígeno disuelto (OD) en la superficie del océano pacífico fue de 6.7 mg/L (Alvarado & Aguilar, 2009, p. 22).

2.7.5.4. Densidad

El agua del océano presenta variaciones de la densidad entre 1020 y 1050 kg/m^3 . La temperatura es un factor que puede cambiar la densidad ya que aumenta con la disminución de la temperatura,

especialmente en las zonas ecuatoriales. La densidad del agua marina puede adquirir un valor de 1020 kg/m³ y 1029 kg/m³ es en la zona de los polos (Xian et al., 2023, p. 2).

2.7.5.5. *pH y función amortiguadora del agua marina*

Las formas no orgánicas del carbono (HCO³⁻, CO₃²⁻ y CO₂) presentes en el agua marina tienen una función amortiguadora que mantiene un equilibrio termodinámico, es decir, al haber diferencias de concentraciones de CO₂ mantiene estable el potencial hidrógeno del agua de mar que actualmente se sabe que el pH del océano tiene valores de entre 7.5-8.4 unidades (Cifuentes & Cupul, 2014, p. 11). Estas interacciones de los componentes disueltos mantienen el agua del océano en un rango estable en la escala de pH (Miracosta Oceanography, 2022).

2.7.6. *Importancia del agua de mar en la vida marina*

Los océanos contienen la principal diversidad biológica en el mundo puesto que ocupa más del 90% del espacio en la Tierra y posee casi 250 000 especies estudiadas (ONU, 2020). El plancton es uno de los exponentes de la biodiversidad de los océanos, la disponibilidad del plancton en las aguas oceánicas representa diversas variaciones producido por factores tanto temporales como espaciales propios del océano. Las zonas marinas enriquecidas con suficientes nutrientes y oxígeno aseguran una alta concentración del zooplancton, ya que este ocupa el segundo puesto en la red trófica del océano y transfiere la energía para dar un equilibrio al medio marino (Quijije et al., 2020, p. 737).

El impacto antropogénico es causante de la alteración de los elementos del ecosistema marino afectando también al zooplancton. Esta influencia humana causa que los elementos del agua de mar sean sujetos a variaciones que pueden volverse tóxicos para los organismos marinos ya que entre estas variaciones incluye cambios de la temperatura y elementos presentes (Cifuentes & Cupul, 2014, p. 9). Los elementos disueltos en el agua de mar como el nitrógeno, carbono, hierro, fósforo y sílice se usan para cumplirse los procesos de fotosíntesis, donde el fitoplancton realiza funciones de fijación del carbono con presencia de la luz visible y nutrientes para producir energía necesaria para actividades metabólicas, de la misma forma pueden generar residuos, el residuo del cual se habla es el oxígeno, liberándose a la atmósfera (Cifuentes & Cupul, 2014, p. 9).

2.7.7. *Talasoterapia*

Es un tipo de terapia que tiene como finalidad el empleo de los recursos procedentes del océano no únicamente el agua. La talasoterapia tiene impactos positivos en el organismo que induce a

efectos como la relajación, tonificación y revitalización del organismo por lo que es un sistema terapéutico natural que comprende tres áreas específicas: el agua de mar (Hidroterapia), la absorción de la radiación solar (Helioterapia) y la exposición al aire marino (Aeroterapia) (Camejo et al., 2011, p. 2).

2.7.8. Utilización histórica del agua de mar con fines terapéuticos

El agua de mar ha sido aprovechada durante muchos siglos con distintos fines, algunos lo usaban con fines pesqueros y exploratorios, además tiene usos como una fuente de alimento para la elaboración de sal de mesa, fármacos o hasta suplementos nutricionales basados en alga. Las investigaciones realizadas en 1904, surgieron para dar inicio al estudio del agua de mar y sus propiedades nutrientes-hidratantes, en donde llegó un punto que se promovió su uso de manera isotónica. Las investigaciones llevaron a Quinton a concluir una gran semejanza entre el medio interno de los animales y el medio marino, defendiendo su uso para aplicaciones en el cuerpo humano. Los estudios llegaron a tal punto que su trabajo de años fue importante para la reducción de la mortalidad infantil, a este punto llegó a salvar a niños en etapa de lactancia de enfermedades como la cólera infantil y gastroenteritis. Después de eso, propuso ciertas teorías conocidas como “Leyes de la Constancia” que se resumen en que la vida fue originaria del mar y que el organismo humano es un pequeño océano donde existe un equilibrio natural al ingerir agua de mar. Para el año 1905, el plasma de Quinton fue desarrollado con agua de mar isotónica para utilizarse de forma pública por la sanidad en Francia hasta el año 1982, posteriormente su uso fue interrumpido debido a nuevas normas instauradas. En la actualidad, existe un laboratorio ubicado en España que produce agua de mar isotónica (Flórez & Bernabé, 2015, p. 38-39).

2.7.9. Usos actuales

- Irrigación nasal salina

Son formulaciones farmacéuticas que contienen una solución estéril de agua de mar, caracterizadas por tener abundantes oligoelementos y sales minerales. La función principal es favorecer la eliminación de secreciones y descongestionar las mucosas, se emplean mediante lavados para facilitar la expulsión de la mucosidad. Representan la opción terapéutica preferida en el tratamiento de niños pequeños debido a su sencillez de aplicación, no provocan alteraciones significativas en las mucosas ni generan efectos adversos importantes (Benedí y Romero, 2006, p. 60). Para casos más extremos se usan en el tratamiento de múltiples patologías del tracto respiratorio superior como rinitis alérgica, sinusitis crónica y recuperación postoperatoria (Štanfel et al., 2022, p. 1).

- Ampollas bebibles de agua marina

Actualmente existen laboratorios internacionales europeos que comercializan sus formulaciones farmacéuticas en forma de ampolla que contiene agua de mar oceánica micro filtrada tanto en su estado hipertónico como isotónico con alta concentración de iones para otorgar reposición electrolítica e hidratación. Estas formulaciones están dirigidas para ayudar a incrementar el rendimiento deportivo, mejorar la resistencia física y prevenir lesiones a nivel muscular (Laboratoires Quinton International, 2019).

- Agua de mar purificada y envasada de producción nacional

Desde el año 2016, ha surgido en Ecuador una entidad con marca registrada especializada en el envasado y comercialización de agua de mar y sus derivados. Esta entidad posee una notificación sanitaria en vigencia y se autodenomina pionera en la producción de productos elaborados a partir de agua de mar en el país. Dentro de su catálogo, destaca una botella fabricada con polietileno tereftalato (PET) con capacidad de 500 mL de agua de mar, la cual ha sido sometida a procesos de microfiltración y purificación mediante ozonización. Este producto se presenta como un alimento nutricional 100% natural gracias a su contenido de minerales y oligoelementos aptos para el consumo humano. Además, se resalta su versatilidad de aplicación, siendo idóneo para mujeres embarazadas, niños, ancianos deportistas y como ingrediente culinario (Esencia Marina, 2016).

2.8. Rehidratación oral

Clásicamente, las soluciones de rehidratación oral (SRO) se recetan para prevenir y tratar la deshidratación en sus fases agudas puesto que surgen como un efecto de la gastroenteritis aguda y de otras condiciones patológicas que causan una pérdida constante de líquidos (exceso de sudoración, vómito, fibrosis quística, etc). Se aconseja su uso ante cualquier nivel de deshidratación, puede ser deshidratación hipertónica, isotónica o hipotónica, junto con niveles de deshidratación leves y moderadas. Este tratamiento se puede aplicar a personas de distintas edades, sin embargo, las personas prefieren las soluciones caseras que presentan alta susceptibilidad a errores en su dilución y composición. En el proceso de rehidratación se deben administrar cantidades pequeñas, puede ser entre 5-10 mL con un tiempo de espaciado de 5 minutos, en el que se pueden usar cucharas o jeringas. Este proceso se da sin importar que los pacientes pediátricos puedan tener vómitos, de todas formas, se logra una retención apropiada de líquidos a través de esta técnica (Álvarez et al., 2006, p. 295-296).

2.9. Suero oral para rehidratación

Son soluciones farmacéuticas bebibles que están compuestos principalmente por agua y sales, en unas proporciones que siguen las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Son usados para reponer las pérdidas de agua y sales minerales en casos de deshidratación causados por episodios de vómito y diarrea (Sant Joan de Déu, 2017, p. 1)

2.10. Importancia

La Terapia de Rehidratación Oral (TRO) propuesta por la OMS y UNICEF a fines de la década de 1970 han permitido gestionar de manera eficaz la diarrea aguda y sus consecuencias. A nivel global durante la década de 1990 se evitó más de un millón de muertes anuales de niños menores de 5 años asociadas con esta enfermedad. La TRO está destinada a prevenir la deshidratación sin importar la edad del paciente, del agente etiológico o de los valores de sodio sérico. Esto se logra mediante la administración oral de mezclas estandarizadas de sales y carbohidratos disueltos en agua (De Materán et al., 2014, p. 48).

Las soluciones orales de rehidratación disponibles en el mercado contienen concentraciones específicas de potasio, sodio y glucosa con el propósito de maximizar la absorción de líquidos a lo largo del tracto gastrointestinal mediante la bomba cotransportadora de sodio-glucosa. En consecuencia, estas soluciones orales de rehidratación pueden ser empleadas en todos los tipos de deshidratación, siempre y cuando las concentraciones séricas de sodio no se sitúen en los extremos del ámbito de la deshidratación hipernatrémica o hiponatrémica (Freige & Spry, 2020, p. 1).

2.11. Mecanismo de la terapia de rehidratación oral

La rehidratación oral está fundamentada en el transporte simultáneo de sodio y elementos nutrientes (galactosa, aminoácidos, glucosa, dipéptidos y tripéptidos) a través de la membrana que está en el borde del enterocito mediado por una proteína cotransportadora. Mencionar que el transportador, puede acoplar un ion sodio en otro sitio del mismo transportador, lo que formaría un complejo llamado nutriente-sodio a una relación 1:1, esto se traduce en mayor facilidad para la absorción del sodio y la glucosa al mismo tiempo debido al gradiente eléctrico que se produce por la ATPasa sodio-potasio en la membrana del enterocito. Estos son los responsables de agilizar el movimiento del complejo desde el exterior de la membrana hacia el citoplasma, y al llegar adentro, el Na y la glucosa se separan del transporte, como consecuencia, el nutriente atraviesa la membrana basal al espacio intersticial para llegar al hígado. El sodio se transporta al espacio intercelular gracias a la ósmosis por la enzima ATPasa sodio-potasio a través de los orificios en

las uniones intercelulares. Al momento de existir movimiento de agua, arrastra todos los nutrientes micro y macro hacia la circulación (De Materán et al. 2014, p. 49). El mecanismo mencionado es utilizado para tratar la deshidratación a través la terapia de rehidratación oral en donde existe participación del cotransportador SGLT1 porque ejerce un papel fundamental en casos de diarrea persistente (Navale &. Paranjape, 2016, p. 8).

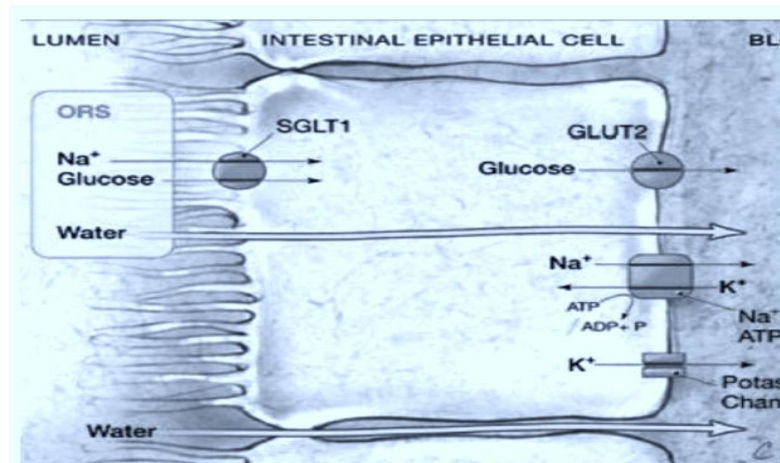


Ilustración 2-4: Transportador acoplado de Na⁺ y glucosa en el epitelio intestinal

Fuente: De Materán et al., 2014.

Realizado por: Kluth R., 2024.

2.12. Componentes utilizados en soluciones orales para hidratación

2.12.1. Agua purificada

Se utiliza como vehículo inerte en la fabricación de formulaciones no parenterales y en diversas aplicaciones farmacéuticas, como, por ejemplo, el proceso de limpieza de equipos de laboratorio y componentes específicos que mantienen contacto con el producto que no se usará por vía parenteral (USP, 2015, p. 1635).

2.12.2. Dextrosa monohidratada

Número CAS: 5996-10-1

Fórmula molecular: C₆H₁₂O₆ · H₂O

Peso Molecular: 198.17 g/mol

El excipiente de dextrosa constituye una forma de azúcar comúnmente derivada mediante el proceso de hidrólisis del almidón presentando una molécula de agua de hidratación asociada. Es un polvo cristalino color blanco de sabor dulce, fresco y neutro (USP, 2015, p. 7143).

Es un monosacárido usado para tratar la reducción de carbohidratos, fluidos y proporcionar energía, esta sustancia es la más usada en la terapia de rehidratación oral y se combina con electrolitos para prevenir y tratar la deshidratación causada por diarreas agudas (Laboratorios JAYOR, 2017).

Estructura química:

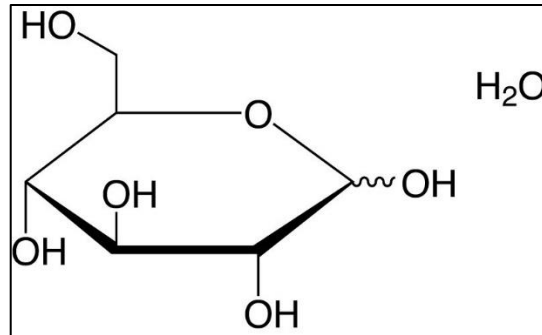


Ilustración 2-5: Dextrosa monohidratada

Fuente: (Laboratorium discounter, 2024)

2.12.3. Citrato de sodio

Número CAS: 68-04-2

Fórmula molecular: $C_6H_5O_7Na_3 \cdot 2H_2O$

Aditivo alimentario: E331

Peso molecular: 258.07 g/mol

Se presenta en forma de polvo cristalino con tonalidad incolora hasta blanca. En relación con la acción estabilizante, tiene la capacidad de preservar el alimento en óptimo estado físicoquímico. Dentro de la clasificación, se identifican agentes que propician homogeneidad del alimento, mientras que otros mantienen o intensifican ciertos colores. Los citratos sódicos se emplean como ingredientes multifuncionales debido a su amplia gama de propiedades, destacando su capacidad emulsionante, estabilizante, reguladora de pH y secuestrante, finalmente tiene varios usos más como por ejemplo en bebidas refrescantes, nutrientes para mantequilla y postres (Ospina, 2020).

Estructura química:

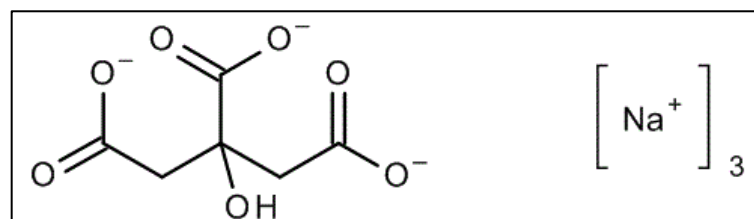


Ilustración 2-6: Citrato de sodio

Fuente: Merck, 2024

2.12.4. Saborizantes

Un saborizante constituye un compuesto químico de origen natural o sintético que posee la capacidad de inducir una percepción gustativa u olfativa al ser ingerido oralmente o inhalado. El principal propósito del aditivo saborizante incorporado a una preparación farmacéutica consiste en proporcionar la totalidad o una fracción del sabor y aroma inherentes al producto que entra en contacto con la boca. Dichos compuestos son utilizados en soluciones y suspensiones orales con el propósito de disimular el sabor desagradable del medicamento y mejorar la aceptabilidad de la formulación promoviéndose la adherencia del paciente al régimen terapéutico prescrito (USP, 2015).

	OMS (1975)	OMS (2002)	ESPGHAN	AAP	Solución francesa
Sodio (mEq/l)	90	75	60	45	50
Potasio (mEq/l)	20	20	20	20	20
Cloro (mEq/l)	80	65	15-50	10	45
Bicarbonato (mEq/l)	30	30	–	–	26
Citrato (mEq/l)	–	–	10	–	–
Glucosa (mmol/l)	111	75	74-110	138	111
Osmolaridad (mOsm/l)	330	245	200-250	250	238

Ilustración 2-7: Formulaciones de rehidratación oral convencionales

Fuente: De Materán et al., 2014, p. 50.

Realizado por: Kluth R., 2024.

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Lugar de la investigación

El trabajo experimental se llevó a cabo en los laboratorios de la Facultad de Ciencias perteneciente a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH) en la ciudad de Riobamba, se hizo uso de los siguientes laboratorios:

- Laboratorio de microbiología
- Laboratorio de química instrumental
- Laboratorio de tecnología farmacéutica

3.2. Tipo y diseño de la investigación

El presente trabajo fue de tipo experimental dado que se desarrolló una metodología con el objetivo de conseguir la formulación de un suero oral. Se llevó a cabo la determinación de la cantidad óptima de los electrolitos y oligoelementos a través de conocer la dilución correcta y el volumen apropiado de agua de mar purificada junto a excipientes para finalmente evaluarse la calidad microbiológica del suero oral. Las variables que se utilizaron fueron las siguientes:

Variable independiente: Excipientes y agua de mar purificada.

Variable dependiente: Formulación del suero oral a base de agua de mar

3.3. Enfoque de la investigación

La presente investigación se desarrolló a través del planteamiento cuantitativo porque se considera que fue el mejor enfoque considerando el tema. La idea principal para la formulación de una solución oral para rehidratación se basó en valores de la concentración de electrolitos, metales pesados y aspectos microbiológicos.

3.4. Nivel de investigación

3.4.1. *Exploratoria*

Dado que existieron limitadas investigaciones de las aplicaciones farmacéuticas del agua de mar, este trabajo experimental persiguió encontrar la creación de una formulación innovadora específicamente para hidratar y alcanzar la homeostasis en el organismo. Se usó como material

de partida la bibliografía de anteriores investigaciones, de igual manera se propuso llenar grietas críticas en el conocimiento científico que existe sobre la elaboración de soluciones orales para hidratación basados en agua de mar.

3.5. Población de estudio y/o tamaño de muestra

3.5.1. Población de estudio

Corresponde a las 4 formulaciones del suero oral a base de agua de mar que se crearon con el fin de encontrar la optimizada.

3.5.2. Tamaño de la muestra

Pertenece a la formulación ideal que se encontró, basado en la dilución apropiada del agua de mar, el volumen a utilizarse, y criterios físicos de la formulación final como el aspecto, inocuidad y que sea idóneo para el consumo humano en casos de deshidratación.

3.6. Criterios de inclusión y exclusión

3.6.1. Criterios de inclusión

Son los envases de vidrio color ámbar de 1000 mL de agua de mar purificada y envasada fabricada por “Esencia Marina” que comercializa una asociación ubicada en el cantón Tisaleo, provincia de Tungurahua. Se incluyeron 10 unidades de las botellas del producto que tuvo las etiquetas íntegras, con su respectivo el lote, fecha de elaboración y fecha de expiración.

3.6.2. Criterios de exclusión

No se incluyen aquellas botellas con el producto que tengan etiquetas rotas, que no contengan lote y que haya sido expuesta al sol.

3.7. Técnicas de investigación

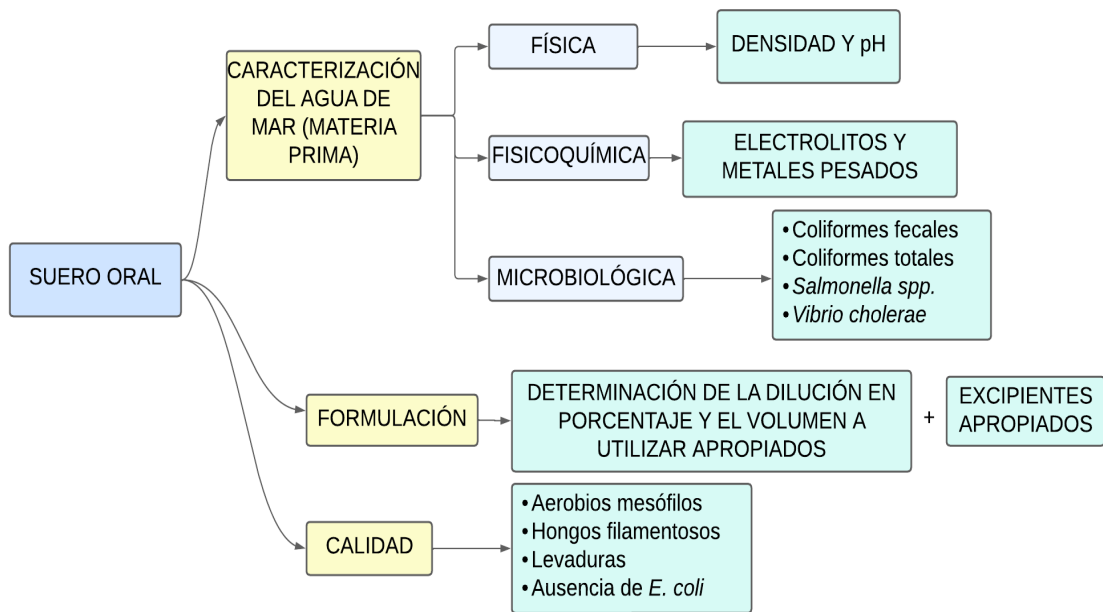


Ilustración 3-1: Flujograma para el desarrollo de la formulación

Realizado por: Kluth R., 2024.

3.8. Equipos, materiales, reactivos y materias primas

3.8.1. Equipos

- Fotómetro de emisión de llama ME - 881
- Espectrofotómetro de absorción atómica por llama aire – acetileno ThermoScientific ICE 3000 Series
- Bomba de vacío Rocker Scientific 420
- Estufa
- Cámara de flujo laminar
- Agitador magnético
- Conductímetro Jenway 4510
- Peachímetro Accumet XL150
- Balanza analítica
- Placa de calentamiento

3.8.2. Materiales

- Matraz Erlenmeyer: 100 mL, 250 mL.

- Matraz Kitasato: 250 mL
- Vasos de precipitación de 10 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL, 500 mL y 1000 mL.
- Probetas: 10 mL, 50 mL y 100 mL.
- Pipeta volumétrica: 10 mL
- Matraz de aforo: 100 mL
- Pipetas graduadas: 1 mL, 5 mL y 10 mL.
- Pinza para bureta
- Soporte universal
- Bureta
- Varilla de agitación
- Termómetro de alcohol
- Reverbero
- Malla
- Envases de plástico
- Botellas de vidrio ámbar
- Baño maría
- Autoclave
- Cabina de Flujo Laminar
- Refrigerador
- Estufa
- Papel filtro
- Luz ultravioleta
- Pinzas de acero inoxidable con punta lisa
- Membranas estériles de 0.45 um marcadas con rejilla de 47 mm
- Placas petrifilm de 3M
- Mechero
- Tubos de ensayo

3.8.3. Reactivos

- Agua destilada
- Agua purificada
- Ácido nítrico
- Sacarina
- Sacarosa

- Saborizante artificial
- Dextrosa
- Benzoato de Sodio
- Fosfato dipotásico
- Hidróxido de sodio
- Biftalato de potasio
- Acetileno de alta calidad comercial
- Agua libre de metales e interferentes
- Ácido nítrico concentrado (HNO₃)
- Ácido clorhídrico
- Yoduro de potasio 10%
- Ácido ascórbico 10%
- Nitrato de plata
- Cloruro de potasio
- Cromato de potasio 5% (p/v)
- Hipoclorito de sodio
- Agua peptonada 0.1 %
- Etanol
- Agua de peptona 0.1%

3.8.4. *Materias primas*

- Agua de mar purificada y envasada

3.9. Pruebas de control de calidad del agua de mar

El primer paso fue capturar una muestra significativa debidamente etiquetada y se continuó con el análisis para verificar que se cumplan las especificaciones establecidas que consisten en los siguientes ensayos generales para soluciones según el decreto 3 del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano: pH, densidad, impurezas elementales, límites microbianos y concentración de electrolitos (Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, 2010).

3.9.1. Determinación de pH

Principio

Se llevó a cabo mediante el empleo de un equipo destinado medir el pH, el cual puede ser cuantificado como la concentración de hidrogeniones en una solución acuosa. El valor de pH proporcionó información acerca de la acidez o basicidad de la solución. Los dispositivos medidores de pH son comúnmente utilizados en medios líquidos, aunque en ocasiones se emplean electrodos especiales para medir el pH de sustancias semisólidas. Un peachímetro estándar incluye un electrodo conectado a un dispositivo electrónico el cual cuantifica el pH de la solución problema (Vázquez & Rojas, 2016, p. 47).

Procedimiento

1. Se disolvió 0.68 g de fosfato dipotásico en 50 mL de agua destilada, se agregó 29.1 mL de hidróxido de sodio 0.1M y se enrasó a 100 mL con agua destilada.
2. Se disolvió 2.04 g de biftalato de potasio y se llevó a 100 mL con agua destilada.
3. Antes de realizar la medición de las muestras, se calibró con las soluciones tampón preparadas.
4. Se tomó una alícuota del agua destilada.
5. Se enjuagó el electrodo del peachímetro digital.
6. Se secó con una toalla de papel.
7. Fue importante agitar enérgicamente el envase para homogeneizar la muestra.
8. Se tomó una alícuota de la muestra para la medición.
9. Se introdujo el electrodo del equipo hasta obtener una lectura constante.
10. Se registraron los valores obtenidos.

3.9.2. Determinación de la densidad

Principio

La densidad se establece como la relación entre la masa y el volumen de una sustancia a una temperatura de 25°, expresada en unidades de kilogramos por cada metro cúbico (1 kg/m³) o gramos por mililitro (g/mL). Cuando la densidad es conocida, es posible transformar la masa a volumen utilizando la fórmula matemática: $v=m/d$. La determinación de la densidad se realiza según en los procedimientos de *Pruebas Físicas* que estipula la USP # 42 (USP, 2019, p. 7196).

Procedimiento

1. Se eligió un picnómetro en estado limpio y seco, que previamente pasó por un proceso de calibración mediante el registro de su peso y el peso del agua contenida en él aparato a una temperatura de 25°C.
2. Se llenó el picnómetro y se adecuó la temperatura del picnómetro lleno a 25°C, se eliminó cualquier exceso de líquido y se hizo la medición del peso.
3. Una vez obtenido los datos, se calculó la diferencia entre la masa del picnómetro con la tara y el peso del líquido llenado.
4. La densidad del líquido se obtuvo dividiendo la masa del líquido contenido en el picnómetro por la masa del agua contenida en el mismo, ambas determinadas a 25°C.

3.9.3. Determinación de impurezas elementales

Se procedió a realizar la determinación de las impurezas elementales de las muestras obtenidas de agua de mar purificada. En donde se utilizaron los siguientes métodos analíticos.

3.9.3.1. Espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente ICP-OES

La ICP-OES es un método de análisis instrumental que posibilita la determinación y cuantificación de la mayoría de los elementos presentes en la tabla periódica, con la excepción de algunos no metales, gases nobles y otros elementos menos comunes. Permite analizar concentraciones que varían desde porcentajes hasta partes por billón (ppb). El procedimiento implica la introducción de muestras en estado líquido, que luego son convertidas en aerosol mediante un nebulizador y cuyos átomos contenidos en la muestra son excitados a través un plasma de argón de elevada temperatura que se capturan en un sistema óptico que utiliza un policromador junto con detectores CCD, generando espectros de emisión correspondientes a las líneas seleccionadas de cada elemento (Jiménez et al., 2020, p. 8).

3.9.3.2. Espectrofotometría de AA por generación de hidruros

Existen elementos como el As, Sb, Ti, Se, Bi y Pb que pueden ser segregados de una solución muestra mediante reacciones de reducción en presencia del medio ácido transformándose en sus respectivas formas de hidruros volátiles, por ejemplo (AsH_3 y PbH_4). Esta metodología se emplea de manera extensa por su utilidad y detección eficiente en la determinación de trazas de dichos elementos presentes en agua. El proceso de generación de hidruros a través de reacciones químicas ácidas con la detección espectrométrica de AA involucra los siguientes pasos:

- a. El momento que se libera el hidruro desde la solución muestra, o sea, la conversión del analito en una muestra que está acidificada a un hidruro y su posterior transferencia a la fase de gas.
- b. El traslado del hidruro liberado mediante un flujo de gas portador hacia un atomizador (Sigrist, 2000, p. 25).

3.9.3.3. *Espectrofotometría de absorción atómica por llama aire-C₂H₂*

La espectrometría de AA es una técnica analítica instrumental que se basa en la capacidad que tienen los átomos en estado libre para la absorción de energía de una magnitud específica, lo que les permite transitar de su estado energético inicial a un estado excitado mediante la promoción de un electrón externo a una configuración con menor estabilidad. El regreso espontáneo de los átomos a su estado inicial resulta en la emisión de energía, cuya magnitud es equivalente a la cantidad de energía que se absorbe durante el proceso de excitación. El espectro de emisión generado ofrece una característica distintiva que posibilita la identificación cualitativa del elemento en cuestión. Para cuantificar de manera precisa mediante absorción atómica, el parámetro relevante es la cantidad de luz absorbida por un conjunto de átomos en el trayecto de la luz, especialmente a una longitud de onda resonante. Se observa una relación predecible entre la cantidad de átomos presentes y la magnitud de la luz absorbida, siendo la absorbancia el término más conveniente para caracterizar este fenómeno, ya que mantiene una relación lineal con la concentración (Sigrist, 2000, p. 24).

3.9.3.4. *Arsénico*

Procedimiento

En una placa a media temperatura se colocó un matraz Erlenmeyer, se agregó 500 mL de la muestra de agua de mar junto con ácido nítrico concentrado y se esperó hasta la evaporación. No se descuidó la muestra ya que no se debe secar en el transcurso de la digestión. Para proceder con el análisis, se encendió el equipo y se verificó las condiciones del nebulizador, muestreador, cámara ciclónica, antorcha, bomba peristáltica, etc. Se procedió a la aspiración de los blancos para encerrar el instrumento. Para la estandarización, se tomó los estándares comerciales que deben diluirse previamente con ácido nítrico a distintas concentraciones para crear la curva de calibración. Luego, se aspiró la muestra a analizar y se registraron los resultados obtenidos.

3.9.3.5. *Cadmio*

Procedimiento

En una placa de calentamiento se colocó un matraz Erlenmeyer con 500 mL de la muestra de agua de mar, 5 mL de ácido nítrico concentrado y se evaporó lentamente. Se continuó agregando HNO₃ según la necesidad a la muestra hasta lograr la digestión completa. Se transfirió la solución a un balón de aforo de 100 mL. Se enrasó hasta la marca con agua destilada y se mezcló bien. Se encendió el equipo y se verificó las condiciones del nebulizador, muestreador, cámara ciclónica, antorcha, bomba peristáltica, etc. Para la estandarización, se usó un patrón de cadmio de una marca comercial con una concentración de 1000 µg/L. Se aspiró cada solución patrón directamente en la llama y se registró las absorbancias para la curva de calibración. Se aspiró la muestra a analizar y se registraron los resultados obtenidos.

3.9.3.6. *Mercurio*

Procedimiento

Para la digestión, en una placa a media temperatura se colocó un matraz Erlenmeyer y se agregó 500 mL de la muestra de agua de mar con ácido nítrico concentrado hasta que se evaporó. Se continuó agregando HNO₃ concentrado hasta lograr la digestión completa. Se transfirió la solución a un balón de aforo de 100 mL y se enrasó a la marca. Se encendió el equipo y se verificó las condiciones del nebulizador, muestreador, cámara ciclónica, antorcha, bomba peristáltica, etc. Para la estandarización de mercurio, se usó la marca comercial “AccuStandard” con una concentración de 1000 µg/L. A partir del estándar se realizaron las respectivas diluciones. Se tomaron matraces de 100 mL y se agregó la cantidad de sustancia patrón según sea necesario para armar la curva de calibración, los mismos que se aforaron con agua desionizada. Se agitaron los balones de aforo para mejorar la disolución, luego se aspiró el blanco y se enceró el instrumento. Después, se aspiró cada solución patrón directamente en la llama y se registraron las absorbancias para construir la curva de calibración. Por último, se aspiró la muestra a analizar y se registraron los resultados obtenidos.

3.9.3.7. *Plomo*

Procedimiento

En una placa de calentamiento a cierta temperatura se colocó un matraz Erlenmeyer con la muestra de agua de mar junto con ácido nítrico concentrado y se esperó hasta la evaporación. No se descuidó la muestra ya que no se debe secar en el transcurso de la digestión. Se encendió el equipo y se verificó las condiciones del nebulizador, muestreador, cámara ciclónica, antorcha,

bomba peristáltica, etc. Para la estandarización del plomo, se usó una marca comercial con una concentración de 1000 µg/L, a partir del estándar se realizaron las respectivas diluciones. Seguidamente, se aspiraron los blancos para encerar el instrumento. Para la estandarización, se tomó los estándares comerciales que se diluyeron previamente con ácido nítrico a distintas concentraciones para crear la curva de calibración. Finalmente, se aspiró la muestra a analizar y se registraron los resultados obtenidos.

3.9.4. Análisis microbiológico del agua marina

El objetivo de este apartado fue evaluar el cumplimiento del agua de mar como materia prima, para ello se realizó pruebas microbiológicas a través de las normativas de calidad tanto de agua como de alimentos tomándose en cuenta los microorganismos indicadores de la calidad, en este caso se identificó si los coliformes fecales, coliformes totales, *Salmonella spp.*, *Vibrio cholerae* cumplen los requisitos establecidos de cada norma para asegurar la inocuidad. Se realizó mediante el uso de valores de referencia de las diferentes normativas que están basados en criterios internacionales en común.

3.9.4.1. Coliformes fecales

Este conjunto está incluido dentro de los coliformes totales, también llamados termotolerantes, se distinguen por ser indol positivos y por resistir altas temperaturas durante su crecimiento alcanzando hasta los 45°C lo que permite la fermentación de los derivados lácteos. Se caracterizan por ser indicadores de contaminación fecal de origen tanto humano como animal en alimentos y agua, el exponente más conocido es una bacteria llamada *E. coli* (Paredes, 2022, p. 24).

Procedimiento

1. Se procedió a limpiar la superficie de trabajo con alcohol de 70°
2. Se preparó el equipo de filtración y se colocó la membrana filtrante dentro del embudo.
3. Se llenó el embudo con 100 mL de una dilución según el cuadro para diluciones de aguas.
4. La bomba se conectó y se aplicó el vacío.
5. Cuando terminó el filtrado, se apagó la bomba de vacío, se retiró el embudo con la membrana filtrante y se separó con unas pinzas estériles que luego se colocaron en una placa Petri con el medio de cultivo preparado agar M-FC.
6. Se realizó la incubación del medio con la placa invertida y se dejó 22-24 horas a una temperatura de 44 °C ± 1 °C. Mencionar que la incubadora estuvo humedecida durante todo el proceso de incubación debido a las altas temperaturas. Para el recuento de colonias

resultantes se tomó en cuenta un color azul característico que corresponde a coliformes fecales.

3.9.4.2. *Coliformes totales*

En el medio científico se definen como integrantes de la familia *Enterobacteriaceae* que corresponden bacterias gram negativas de forma bacilar, pueden ser aerobios y anaerobios facultativos que fermentan lactosa a T ° entre 35 - 37 °C, como características propias, éstos producen ácido y anhídrido carbónico en 24 horas, son oxidasa negativa que no forman esporas y además presentan alta actividad enzimática β -galactosidasa. Entre algunos ejemplares, tenemos: *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter* (Larrea et al., 2013, p. 26).

Procedimiento

1. Se desinfectó el lugar donde se trabajó el análisis con alcohol al 70°.
2. Se preparó el equipo de filtración con el embudo y la membrana de poro específico. La muestra que se filtró a través del embudo contuvo un volumen de 100 mL.
3. Una vez culminado el proceso de filtración, se apagó el equipo, se retiró el embudo y se tomó la membrana con pinzas estériles para evitar contaminación, luego se colocó en el medio de cultivo agar endo.
4. Se incubó con la placa invertida y se esperó durante 22-24 horas a una temperatura de 35-37 °C. Las colonias de interés fueron coliformes totales que presentaron un color rosa - rojo oscuro, usualmente con aspecto verdoso y brillo metálico.

3.9.4.3. *Salmonella spp*

Es un agente patógeno perteneciente a la familia de enterobacterias caracterizado por ser un bacilo gram negativo capaz de resistir altas concentraciones de las sales biliares, es la razón por la cual puede acceder fácilmente al tracto gastrointestinal. Además, al ser una bacteria mesófila, prolifera su crecimiento cuando se encuentra en un clima cálido sin refrigeración, su desactivación puede darse al exponerla a temperaturas mayores de 55°C (Casado, 2022, p. 4-5).

Procedimiento

1. El procedimiento para determinar presencia o ausencia de *Salmonella spp*. fue un pre-enriquecimiento no selectivo de 25 ml de muestra de agua de mar que se adicionó a un matraz Erlenmeyer que contuvo agua de peptona buferada para obtener una dilución 1:10.
2. Se homogenizó y se incubó por 18 h a 37°C

3. Se realizó un enriquecimiento selectivo donde se adicionó 150 microlitros de la dilución anterior sobre el medio semisólido modificado Rappaport-Vassiliadis (MSRV) que es incubado a 41.5°C por 24-48 horas.
4. Una vez transcurrió el tiempo en el medio MSRV se tomó con el asa microbiológica y se inoculó por estriación en el medio Xilosa, Lisina, Desoxicolato (XLD) y se incubaron las placas petri a 37°C durante 24 horas.
5. En la fase de aislamiento, la morfología de las colonias de *Salmonella spp* presentan una coloración negra dentro de una zona transparente rojiza gracias al cambio de color que otorga el indicador, a diferencia de colonias atípicas que son de color rosado o de color amarillo profundo. Para la identificación se realiza el reporte del recuento a través de una detección, por ejemplo, escribir presencia/ausencia en 25 g de producto (Hidalgo, 2022, p. 53-54).

3.9.4.4. *Vibrio cholerae*

Es un microorganismo parte de la familia *Vibrionaceae* donde la mayoría de ellos son móviles que poseen varios flagelos. Se caracterizan por tener una forma de una letra s, son anaerobios facultativos y arrojan positivo para pruebas enzimáticas de oxidasa y catalasa, pero es poco tolerante al ácido. Estos microorganismos son considerados como halófilos ya que hay especies que necesitan alta salinidad en los medios de cultivo para el crecimiento, las condiciones ideales para el crecimiento las tiene el agua de mar (Guerrero et al., 2022, p. 22).

Procedimiento

1. Para determinar *Vibrio cholerae* en la muestra de agua de mar, en primer lugar, se llevó a cabo un enriquecimiento primario donde se tomó 25 mL de agua de mar junto con agua de peptona salina y se incubó por 6 horas a 41.5 °C.
2. Se efectuó el enriquecimiento secundario en un medio selectivo líquido donde se agregó 1 mL del cultivo anterior a 10 mL de agua de peptona salina y se incubó durante 18 h ± 1 h a 41.5 °C ± 1 °C.
3. Para el aislamiento e identificación se realizó una siembra en placa en el medio TCBS o a su vez el agar cromogénico y se incubó a 37°C ± 1 °C durante 24 ± 3 h (SISTEMAS AVANZADOS DE ANALISIS S.L, 2012, p. 1).
4. Las lecturas e interpretaciones se realizaron en el tiempo indicado. Las colonias de *V. cholerae* tienen un característico color amarillo donde es necesario aplicar pruebas de identificación.

3.9.5. Determinación de la concentración de iones y oligoelementos

3.9.5.1. Calcio

Procedimiento

1. Para la determinación de calcio se tomó 0.1 mL de la muestra, se transfirió un balón de aforo de 100 mL y se enrasó hasta la marca con agua destilada para posteriormente proceder a una homogenización. Con esto se obtuvo un factor de dilución de 1000.
2. Para realizar las lecturas de las muestras, en primer lugar se debió poner a punto el equipo, para ello, se abrieron los gases y desde el software del equipo se cargó el método del metal a analizar, se realizó una optimización del equipo y posteriormente se prendió la llama para proceder con el análisis de acuerdo a las indicaciones del software.
3. Para la estandarización se partió de una solución patrón de calcio de la marca comercial "AccuStandard" con una concentración de 1000 µg/L. Se tomó (0.5, 1, 3, 5, 10) mL y se aforaron todas a 50 mL obteniéndose concentraciones de (10, 0.2, 0.6, 1, 2) ppm, respectivamente.
4. Se succionó el blanco y consecuentemente se encendió el instrumento.
5. Se aspiró cada solución patrón directamente en la llama para registrar las absorbancias y construir la curva de calibración.
6. Se succionó la muestra a analizar.
7. Se registraron los resultados obtenidos.

3.9.5.2. Cloruros

Principio

El método de Mohr es usado en la química analítica y consiste en la cuantificación de manera específica de iones cloruro, cianuro o bromuro presente en una muestra por medio de una valoración con una solución estandarizada de nitrato de plata empleando cromato de potasio como indicador químico que señala el punto final de la titulación (Chávez et al., 2014, p. 440).

Procedimiento

1. Se pesó 0.8494 g de AgNO₃ y posteriormente en un balón de aforo de 100 mL y se enrasó hasta la marca con agua destilada.
2. Se pesó exactamente 0.3731 g de KCl y se llevó a un balón de aforo de 100 mL para enrasar hasta la marca con agua destilada.
3. Para la estandarización del AgNO₃ se cargó la bureta con la solución de AgNO₃ y se añadió 10 mL del estándar KCl a un matraz Erlenmeyer con 2 mL del indicador cromato de potasio.

Se realizó la titulación por triplicado y se anotó el promedio del volumen gastado hasta el viraje de color.

4. Una vez estandarizado la solución de AgNO_3 , se agregó la solución a una bureta y 10 mL de la muestra dentro del matraz junto con 2 mL de cromato de potasio, se realizó la titulación por triplicado y se anotaron los volúmenes gastados para obtener el promedio.
5. Mediante el uso de la siguiente fórmula se obtuvo la concentración de cloruros en (g/10 mL) presentes en la muestra.

$$NA \times VA \times meq\ g\ B = g\ B$$

3.9.5.3. *Magnesio*

Procedimiento

1. En primer lugar, se transfirió 0.1 mL de la solución muestra a un balón de aforo de 100 mL, se enrasó hasta la marca y se agitó para la correcta homogenización, obteniéndose así un factor de dilución 1000 lo cual es apto para la lectura en el equipo.
2. Para realizar las lecturas de las muestras se encendió el equipo y se abrieron los gases, desde el software se cargó el método del metal a analizar, se realizó una optimización del equipo y posteriormente se prendió la llama para proceder con el análisis de acuerdo a las indicaciones del software.
3. Se llevó a cabo la estandarización en donde se partió de una solución patrón de magnesio de la marca comercial "AccuStandard" con una concentración inicial de 1000 $\mu\text{g/L}$. Se tomó (0.5, 1, 3, 5, 10) mL con una pipeta, se aforó todos los volúmenes a 50 mL, que luego reflejaron concentraciones de (10, 0.2, 0.6, 1, 2) ppm, respectivamente.
4. Se aspiró el blanco para encerrar el instrumento.
5. Se succionó cada solución patrón realizada directamente en la llama y se registraron las para construir la curva de calibración.
6. Se aspiró la muestra con el analito de interés.
7. Se registraron los resultados obtenidos

3.9.5.4. *Potasio*

Procedimiento

1. Para realizar la determinación de potasio se tomó 10 mL de la muestra y se llevó a un balón de aforo de 100 mL para luego enrasar hasta la marca con agua destilada, con esto se obtuvo un factor de dilución de 10 para que sea reconocible por el equipo y que ingrese en el rango de la curva.

2. Para la lectura de las muestras se encendió el equipo
3. Se enceró con la solución blanco o agua destilada
4. Se estandariza con la solución más alta de potasio, cuyo valor es 100 ppm
5. El valor de lectura que arrojó el equipo fue de 60.5 que luego se multiplicó por el factor de dilución 10 para obtener el resultado final.

3.9.5.5. Sodio

Procedimiento

1. Para realizar la determinación de sodio, fue necesario realizar dilución con un factor de dilución de 500 para que ingrese en el rango de la curva del equipo
2. En un balón de aforo de 500 mL se agregó 1 mL de la muestra y se enrasó hasta la marca con agua destilada.
3. Luego se encendió el equipo, se enceró con la solución blanco o agua destilada y se estandarizó con la solución más alta de 100 ppm de sodio, posteriormente se realizó lectura en el fotómetro de emisión de llama.
4. El resultado de la lectura que arrojó el equipo fue de 15 y este valor se multiplicó por 500, dando un resultado final de 7500 mg/L

3.9.5.6. Zinc

Procedimiento

1. En una placa a temperatura alta se colocó un matraz Erlenmeyer y se agregó 500 mL de la muestra de agua de mar con HNO₃ concentrado y se dejó evaporar lentamente hasta reducir.
2. Se agregó HNO₃ concentrado hasta la digestión completa, es importante mencionar que la muestra no se secó en el transcurso de la digestión.
3. Se transfirió la solución a un balón de aforo de 100 mL, se enrasó hasta la marca y se homogenizó bien.
4. Se encendió el equipo, se aplicó la corriente como aconseja el fabricante y se dejó que se caliente hasta que se estabilice la fuente de energía, aproximadamente por 15 minutos.
5. Para la estandarización se partió de una solución patrón de zinc con una concentración de 1000 µg/L. Se tomó 0.5 mL y se aforó a 50 mL, se obtuvo una concentración de 10 ppm. A partir de esta solución, se tomó (0.5, 1, 2, 5, 10) mL y se aforó cada volumen a 50 mL. La concentración obtenida es (0.1, 0.2, 0.4, 1, 2) ppm, respectivamente.
6. Se aspiró el blanco o agua destilada para encerar el equipo.
7. Se aspiró cada solución patrón y se registraron las absorbancias para construir la curva de calibración.

8. Se aspiró la muestra a analizar.
9. Se registraron los resultados obtenidos.

3.10. Análisis microbiológico del producto terminado

Para el control de calidad microbiológico se acudió a los criterios de aceptación establecidos por la USP # 42 para productos farmacéuticos no estériles fundamentados en el recuento total de aerobios mesófilos, el recuento total de hongos filamentosos, levaduras y ausencia de *Escherichia coli* (USP, 2019, p. 7956).

3.10.1. Microorganismos aerobios – Método oficial AOAC 990.12

Los aerobios mesófilos hacen referencia a microorganismos que prosperan en un entorno donde existe oxígeno disponible y dentro de una franja de temperatura que oscila entre 20°C - 45°C, alcanzando su nivel más propicio entre 30°C - 40°C (NTE INEN 1529-5, 2006).

Principio

Las placas petrifilm para recuento de microorganismos aerobios están fabricadas para la determinación de colonias totales de bacterias aerobias. Está basado en el desarrollo de las poblaciones de aerobios mesófilos que contenga la muestra. Las placas petrifilm contienen una lámina de papel de cuadrícula con ingredientes nutritivos, agentes gelificantes con alta solubilidad en agua junto a un indicador llamado tricloruro de trifenil tetrazolio o rojo de tetrazolio para mejorar la identificación y ayudar en el recuento de colonias (Ministerio de Agricultura, 2023, p. 11). La determinación de aerobios mesófilos en el producto terminado se realizó de acuerdo a las guías expuestas por la empresa 3M, cuyos pasos están a continuación.

Procedimiento

Se higienizó el espacio donde se trabajó con alcohol 70%, después, se preparó el agua de peptona al 0.1%, ésta actuó como diluyente de la muestra para el análisis de aerobios, después se llevó a esterilización en autoclave por 15 minutos a 121°C. Después de la esterilización, se tomó 10 mL de muestra y se agregó a 90 mL del agua peptonada estéril. Una vez homogenizado, sobre una superficie plana se tomó 1mL del inóculo con pipeta automática y se agregó al petrifilm, después se bajó cuidadosamente la película para evitar burbujas. Fue necesario el uso de un dispersor para esparcir uniformemente el inóculo en la placa y luego se esperó un minuto a la solidificación del gel. Se procedió a la incubación cara arriba durante $48 \text{ h} \pm 3 \text{ h}$ a una temperatura de $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$.

3.10.2. Presencia o ausencia de *Escherichia coli* – Método oficial AOAC 991.14

Principio

Para la determinación de *E. coli* en las muestras se procedió conforme al método oficial AOAC 991.14 donde el medio contiene nutrientes Bilis Rojo-Violeta (VRB), contiene un agente gelificante con solubilidad en agua fría junto a un indicador que determina actividad glucuronidasa y un indicador que permite con facilidad la enumeración de colonias. Es conocido que aproximadamente el 97.0% de *E. coli* son productoras de β -glucuronidasa, lo que ocasiona una precipitación azulada que se asocia a la colonia. Casi el 95.0% de *E. coli* segregan gas y esto da un color azul y rojo-azules a las colonias en las Petrifilm (3M, 2015, p. 1). Se hizo uso de las guías proporcionadas por 3M ya que se buscan resultados rápidos y precisos que se reflejen en poco tiempo. Los pasos que se tomaron se encuentran a continuación.

Procedimiento

Se tomó 10 mL de muestra y se agregó a 90 mL de agua de peptona 0.1% que previamente fue esterilizada. Se realizó una dilución únicamente de 10^{-1} . Se transfirió 1mL de la dilución a una placa petrifilm usando una pipeta automática sobre una superficie plana, luego se bajó la película superior teniendo cuidado que no se formen burbujas, en el proceso se utilizó un dispersor para distribuir uniformemente el inóculo sobre el área del petrifilm y se esperó un minuto a la solidificación del gel. Posteriormente, se incubaron las placas petrifilm apiladas una sobre otra durante $48 \text{ h} \pm 2 \text{ h}$ a una temperatura de $35 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$. Al cabo de ese tiempo se esperó a la formación de colonias ya que la placa tiene un indicador para mayor facilidad en la enumeración de colonias.

3.10.3. Hongos filamentosos y levaduras – Método oficial AOAC 997.02

Principio

El método oficial AOAC 997.02 fue validado para la enumeración de hongos y levaduras en placas petrifilm, por ello, este método representa un sistema de medios para el cultivo listos para el uso que está constituido de una lámina de papel que tiene una cuadrícula con los nutrientes del medio “sabhi” que incluyen dos antibióticos los cuales son cloranfenicol y clorotetraciclina, un indicador de fosfatos que mejora la visualización del crecimiento y el agente gelificante con alta solubilidad en agua (3M México, 2017, p. 1).

Procedimiento

1. Se preparó el agua peptonada al 0.1% y se agregó la suficiente agua destilada para la dilución de la muestra de 10^{-1} .
2. Se llevó a esterilizar en una autoclave a 121°C por 15 minutos.

3. Se transfirió 10 mL de la muestra a 90 mL de la solución estéril con agua peptonada al 0.1% y se homogenizó.
4. Se colocó la placa Petrifilm en una superficie nivelada y luego se levantó el plástico superior y se agregó 1 mL de la muestra.
5. Se presionó de manera suave para distribuir la muestra en toda el área. Se llevó a incubación durante 48 horas a temperatura de 25-28 °C.
6. Se recogieron las placas y se realizó el recuento de hongos y levaduras de la muestra.
7. Para identificar colonias de levaduras, se tomó en cuenta que son colonias diminutas con unos bordes definidos que pueden presentar de color canela rosado a un verde azulado con un color uniforme. Para las colonias de mohos, que fueron más grandes, tuvieron bordes difusos y de color verde con azul, fueron colonias planas (3M México 2017, p. 1-4).

3.11. Procedimiento experimental para elaboración del suero oral

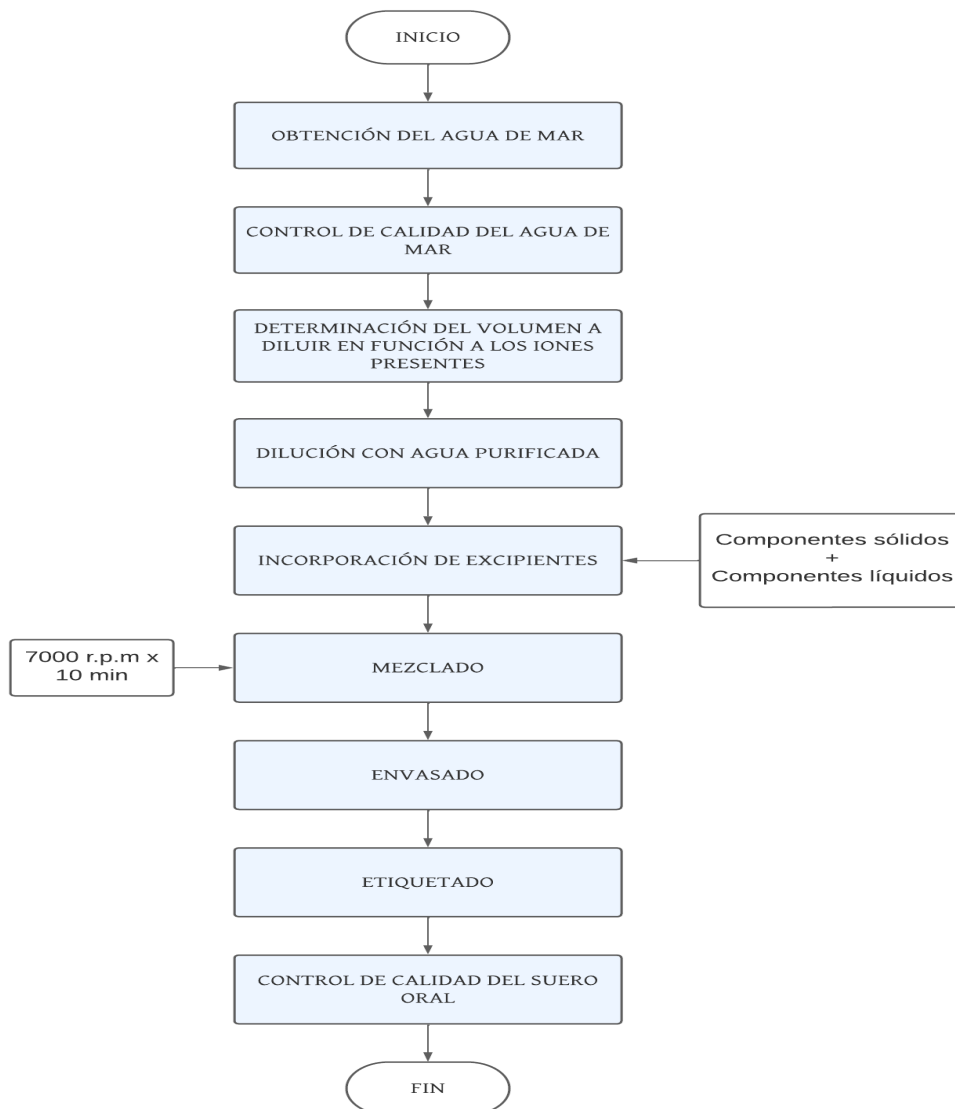


Ilustración 3-2: Diagrama de flujo de la elaboración del suero oral

Realizado por: Kluth R., 2024.

3.12. Descripción del proceso de elaboración

3.12.1. Aprovechamiento y control de calidad del agua de mar

El aprovisionamiento del agua de mar se realizó a partir de un producto ecuatoriano que existe en el mercado nacional y se comercializa libremente como un complemento nutricional apto para consumo humano dirigido a niños, ancianos, mujeres embarazadas y deportistas, sin embargo, fue sometido a un proceso de control de calidad inicial, donde se valoró pH, densidad, concentración de electrolitos, presencia de metales pesados y contaminación microbiana.

3.12.2. Determinación del volumen a diluir en función a los iones presentes

Para conocer el volumen a utilizar del agua de mar pura y usarlo para elaborar el suero oral, primero se determinó la concentración de iones y oligoelementos en el agua de mar, entonces, a partir de los valores obtenidos, se realizó cálculos para conocer los electrolitos que se van a reponer en base a los requerimientos diarios de una persona adulta.

3.12.3. Dilución con agua purificada

El agua purificada cumplió la función de disminuir la concentración de iones en el agua de mar y a mejorar la solubilidad de los excipientes.

3.12.4. Incorporación de excipientes

Se llevó a cabo la adición de excipientes específicos con el propósito de optimizar sus características organolépticas para mejorar la aceptabilidad.

3.12.5. Mezclado

Se ejecutó la homogeneización con un mezclador para incrementar la velocidad de disolución, mitigando de esta manera la posibilidad de formación de agregados en la solución.

3.12.6. Envasado

Se envasó en botellas de plástico PET de 500 mL con el objetivo de preservar la integridad del producto final y prevenir la eventual proliferación de microorganismos patógenos, salvaguardando así la calidad microbiológica del contenido.

3.12.7. Etiquetado

Se elaboró una etiqueta que declaró de manera precisa los ingredientes del producto tanto iones como excipientes en gramos y miligramos basado en una normativa mexicana que además contiene los usos dirigidos a los estados patológicos como la deshidratación moderada producida por diarrea.

CAPÍTULO IV

4. MARCO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis del agua de mar usada como materia prima

Al realizar el control de calidad del agua de mar fue importante verificar el pH, densidad, además de que se encuentren libres de impurezas elementales, contaminación microbiana y la concentración suficiente de electrolitos presente para garantizar que la materia prima se encuentra en condiciones óptimas y llevar a cabo el producto final.

4.1.1. Análisis físico

4.1.1.1. Determinación de pH del agua de mar

Tabla 4-1: Medición de pH

Determinación	Resultados
pH	7.78

Realizado por: Kluth R., 2024.

El resultado del pH obtenido en el laboratorio de química instrumental está expuesto en la tabla 4-1 cuyo valor es 7.78, si contrastamos tal resultado con la investigación realizada por Hernández et al, en el año 2003 en donde se explica la relación del pH con la densidad en el agua marina, propone que donde no existan procesos biológicos y el transporte de nutrientes no sea vigoroso, el valor del pH del océano llega a ser de 8.10 ± 0.02 (Hernández et al., 2003, p. 498). Se puede proponer que, si el agua de mar a estudiar presenta un pH ácido, es decir menor a 7, las corrientes de aguas presentan abundantes sistemas biológicos y exista una alta influencia tanto de nutrientes como de electrolitos. Por lo tanto, el pH se maneja como un indicador inversamente proporcional de la concentración de iones presentes en el agua de mar. Además, el agua marina al tener un pH ligeramente alcalino puede proporcionar un equilibrio fisiológico a nivel del tracto gastrointestinal lo que a su vez ayudaría a prevenir la acidez estomacal y mejorar síntomas del reflujo gastroesofágico.

4.1.1.2. Determinación de la densidad del agua de mar

Tabla 4-2: Determinación de la densidad con un picnómetro

Método utilizado: Pruebas físicas según USP # 42
<i>Peso picnómetro vacío = 15.5790 g</i>
<i>Peso picnómetro con agua = 25.8746 g</i>
<i>Peso picnómetro con agua marina = 26.1115 g</i>
$\text{Densidad } (\rho) = \frac{26.1115 \text{ g} - 15.5790 \text{ g}}{25.8746 \text{ g} - 15.5790 \text{ g}}$

Realizado por: Kluth R., 2024.

La densidad del agua mar obtenido mediante el picnómetro es 1.0230 g/mL. Si se equipara el resultado de la presente investigación con los resultados de la investigación de Xian et al. Realizado en el año 2023 en donde se propuso que la densidad del agua marina viene determinada según la temperatura a causa de una expansión térmica, además que, la salinidad que conduce a una alta concentración iónica que aumenta proporcionalmente. Los valores promedios de la densidad que se registran en el agua de mar rondan entre 1.02 – 1.03 g/mL (Xian et al. 2023, p. 2). Se puede mencionar que el resultado de la densidad que se encuentra expuesto en la tabla 4-2 se encuentra muy cercano, lo cual avala la determinación de la densidad para esta investigación.

4.1.2. Análisis fisicoquímico

4.1.2.1. Cuantificación de impurezas elementales

Tabla 4-3: Análisis de impurezas elementales de clase I en el agua de mar y su comparación con la literatura científica

Determinación (Clase I)	Método de referencia	Resultado (µg/L)	Concentración obtenida según otros autores (µg/L)	Referencia
Arsénico (As)	SM, Ed. 23, 2017, 3120B/ Espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente ICP	2.6	1.5	Wang et al., 2023
Cadmio (Cd)	SM, Ed. 24, 2022, 3111B Espectrofotometría de AA por llama aire-C2H2	<1.0	0.05	Pérez et al., 2003

Mercurio (Hg)	SM Ed.23, 2017, 3112B Espectrofotometría de AA generación de hidruros	<1.0	0.30	García et al., 2016
Plomo (Pb)	SM Ed. 23, 2017, 3120B Espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente ICP	<1.0	88.5	Pemberthy et al., 2021

Fuente: Tomado del informe de Multianalityca S.A., 2024 Ver Anexo C

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-3 se expone el valor obtenido del arsénico. Mencionar que el arsénico fue sujeto de una investigación llevada a cabo por Wang et al. en el año 2023 que buscaba conocer la influencia de procesos tanto naturales como antropogénicos en la distribución del arsénico en el agua dulce/agua de mar. Los resultados manifiestan que la concentración promedio del arsénico presente en el agua de mar es aproximadamente 1.5 µg/L, mientras que el valor obtenido por *Multianalityca* corresponde a 2.6 µg/L. Al equiparar los resultados de Wang et al, con la presente investigación se constata una diferencia de 1.1 unidades de concentración, lo que da la confianza de haber obtenido un valor oportuno (Wang et al., 2023, p. 10).

Es importante mencionar que en una investigación realizada por el Departamento de Toxicología de Universidade de São Paulo en 2003, centrada en examinar la presencia y clasificación del arsénico en fuentes de agua, se constató que la concentración de arsénico natural en agua marina es inferior a 2 µg/L, no obstante, en las aguas subterráneas y superficiales se observó que la concentración oscila entre 1-10 µg/L por lo que se ha informado de niveles elevados en aguas de origen geoquímico, vinculados a la actividad hidrotermal. Por lo tanto, se destaca la importancia que la ubicación geográfica del océano donde se recolecta la muestra es crucial en la determinación de altos niveles de arsénico (Galetovic & De Femicola, 2003, p. 366).

El resultado del cadmio en el agua de mar obtenido por *Multianalytica* se refleja en la tabla 4-3 cuyo valor es <0.001 mg/L, es decir <1 µg/L lo que representa valores indetectables en la muestra debido a falta de sensibilidad del método analítico empleado. Al contrastar el valor obtenido frente a la investigación de Pérez et al, en el año 2003 donde se determinó los niveles de plomo y cadmio en aguas marinas en la zona de la Ría de Vigo – Galicia, se descubrió que las concentraciones obtenidas por el autor no reflejan contaminación metálica por cadmio en las muestras de agua marina del cual el valor máximo fue de 0.05 µg/L, de modo que se descubre una escasa diferencia entre las cifras obtenidas con las del presente estudio (Pérez et al., 2003, p. 20).

Para poder explicar la nula concentración de cadmio en la muestra, es factible tomar en cuenta las estrechas relaciones de biocenosis entre el cadmio y los microorganismos marinos, ya que, según la propuesta de Torres et al, en 1998, la investigación realizada se ha centrado en la diatomea marina *Phaeodactylum tricorutum* la cual fue expuesta a diversas concentraciones de cadmio a lo largo de un período de 4 días. Se observó un incremento significativo en la cantidad de cadmio eliminado por parte de *P. tricorutum*, este fenómeno se interpreta como una estrategia ventajosa para la depuración del cadmio en el agua marina mediada por microorganismos autóctonos, es decir, se propone que las concentraciones del metal cadmio disminuyen en presencia de esta diatomea sin importar la cantidad existente, esta postura explica la escasa concentración de cadmio en el agua de mar por tal motivo es acertado decir que no existe contaminación por cadmio en el agua de mar (Torres et al., 1998, p. 213).

En la tabla 4-3 se presenta el resultado obtenido del mercurio, el cual arroja un valor inferior a 1.0 µg/L, indicando niveles indetectables por el método analítico empleado. Para contextualizar este resultado, se recurre a la investigación realizada por García et al. en el año 2016, en la Bahía de Cienfuegos-Cuba, donde se examinó la distribución del mercurio utilizando *P. viridis*, exceptuando los sedimentos presentes. En dicho estudio, las concentraciones de mercurio en el agua de mar oscilaron entre 0.19-0.33 µg/L, destacando que los valores obtenidos se mantuvieron por debajo del límite máximo permitido, al contrastar los hallazgos del autor con los de la presente investigación, se evidencia una mínima disparidad y se realza la afirmación que la muestra carece de contaminación por mercurio, lo que garantiza la fiabilidad del resultado obtenido y presumiblemente no sobrepasen los límites máximos establecidos según criterios de la calidad (García et al., 2016, p. 514). Existen limitaciones en las investigaciones sobre modelos que describen el comportamiento y destino del mercurio en las regiones oceánicas. Por otra parte, una revisión bibliográfica realizada por Gworek et al, publicada en 2016 señala que los procesos de disminución del mercurio están vinculados a factores tanto abióticos como bióticos en el entorno marino, un ejemplo de la reducción abiótica es la incidencia de la luz solar. En un sistema acuífero, la disminución del mercurio reactivo se atribuye en un 60% a la actividad de microorganismos, como cianobacterias y bacterias en las capas del océano. Además, las aguas oceánicas contienen cantidades significativamente mayores de mercurio cuyo origen es natural a comparación con las de origen antropogénico (Gworek et al., 2016, p. 7). Por tanto, las afirmaciones de varios autores que se apoyan en creencias sobre la presencia de “contaminación” por mercurio son consideradas parcialmente válidas. Aunque se reconoce la existencia de ciertas concentraciones de mercurio en sus diversas formas en el medio marino, se sostiene que esto no equivale a contaminación ni a toxicidad en la medida tradicionalmente interpretada desde el punto de vista científico. Se sugiere que, a pesar de presencia de mercurio, el impacto ambiental y la amenaza para la salud no alcanzan niveles considerados como peligrosos según las interpretaciones científicas convencionales.

En la tabla 4-3 se observa que el valor del plomo obtenido es <0.001 mg/L, es decir <1.0 µg/L, para contrastar ese valor, se recurre al trabajo realizado por Pemberthy et al. en el año 2021 donde se evaluó el contenido de plomo en el agua de mar y tres especies de pescado del Golfo de Urabá, perteneciente al departamento de Antioquia, Colombia, los resultados muestrales del plomo oscilaron entre 0.012 - 0.165 mg/L, al convertir el promedio en otras unidades es 88.5 µg/L. Al cotejar ambos valores, notamos una fuerte diferencia de unidades ya que el valor medido de plomo en la presente investigación es prácticamente nulo, es decir, no existe una concentración significativa de este metal, a diferencia del estudio realizado que se menciona (Pemberthy et al., 2021, p. 16804).

Tabla 4-4: Cálculos para demostrar el cumplimiento de las impurezas elementales según la USP #

42

$EDP \geq Valor\ medido \left(\frac{\mu g}{g}\right) \times Dosis\ diaria\ máxima \left(\frac{g}{día}\right)$
ARSÉNICO
$Valor\ medido\ As = 0.0026 \frac{mg}{L} \times \frac{1\ g}{1000\ mg} \times \frac{10^6\ \mu g}{1\ g} \times \frac{1L}{1000\ mL} \times \frac{1\ mL}{1.023\ g} = 0.0025 \frac{\mu g}{g}$ $Dosis\ diaria\ máx = 0.55 \frac{\mu g}{kgdía} \times 75\ kg = 41.25 \frac{\mu g}{día} \times \frac{1\ g}{10^6\ \mu g} = 0.000041 \frac{g}{día}$ $EDP\ (15) \geq 0.0025 \frac{\mu g}{g} \times 0.000041 \frac{g}{día} = 1.025 \times 10^{-7}$ <p>Cumple, ya que no supera al EDP (15)</p>
CADMIO
$Vlor\ medido\ Cd = 0.001 \frac{mg}{L} \times \frac{1\ g}{1000\ mg} \times \frac{10^6\ \mu g}{1\ g} \times \frac{1L}{1000\ mL} \times \frac{1\ mL}{1.023\ g} = 0.00098 \frac{\mu g}{g}$ $Dosis\ diaria\ máx = 0.36 \frac{\mu g}{kgdía} \times 75\ kg = 27 \frac{\mu g}{día} \times \frac{1\ g}{10^6\ \mu g} = 0.000027 \frac{g}{día}$ $EDP\ (5) \geq 0.00098 \frac{\mu g}{g} \times 0.000027 \frac{g}{día} = 2.646 \times 10^{-8}$ <p>Cumple, ya que no supera la EDP (5) del Cadmio</p>
MERCURIO
$Valor\ medido\ Hg = 0.001 \frac{mg}{L} \times \frac{1\ g}{1000\ mg} \times \frac{10^6\ \mu g}{1\ g} \times \frac{1L}{1000\ mL} \times \frac{1\ mL}{1.023\ g} = 0.00098 \frac{\mu g}{g}$ $Dosis\ diaria\ máx = 0.19 \frac{\mu g}{kgdía} \times 75\ kg = 27 \frac{\mu g}{día} \times \frac{1\ g}{10^6\ \mu g} = 0.000014 \frac{g}{día}$ $EDP\ (30) \geq 0.00098 \frac{\mu g}{g} \times 0.000014 \frac{g}{día} = 1.372 \times 10^{-8}$ <p>Cumple, ya que no supera la EDP (30) del Mercurio</p>
PLOMO
$Valor\ medido\ Pb = 0.001 \frac{mg}{L} \times \frac{1\ g}{1000\ mg} \times \frac{10^6\ \mu g}{1\ g} \times \frac{1L}{1000\ mL} \times \frac{1\ mL}{1.023\ g} = 0.00098 \frac{\mu g}{g}$ $Dosis\ diaria\ máx = 0.5 \frac{\mu g}{kgdía} \times 75\ kg = 37.5 \frac{\mu g}{día} \times \frac{1\ g}{10^6\ \mu g} = 0.000038 \frac{g}{día}$ $EDP\ (5) \geq 0.00098 \frac{\mu g}{g} \times 0.000038 \frac{g}{día} = 3.724 \times 10^{-8}$ <p>Cumple, ya que no supera la EDP (5) del Plomo</p>

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-4 se expresan los cálculos para la demostración del cumplimiento de las impurezas elementales de Clase I según la USP # 42. Con referencia a cualquier impureza elemental de la lista, la multiplicación del valor medido por la dosis diaria máxima, no debe superar la EDP para que se demuestre el cumplimiento.

Tabla 4-5: Demostración de la inocuidad mediante referencias toxicológicas, EDP según USP # 42 y límites según normas para aguas minerales naturales.

Determinación	Resultado (µg/L)	Referencia toxicológica EFSA (µg/kg/día)	Exposición Diaria Permitida según USP # 42 (µg/día)	Cantidad medida de impurezas elementales (µg/día)	Límites máximos según FAO y norma CXS 108-1981
Arsénico (As)	2.6	0.3-0.8	EDP = 15	1.016×10^{-7}	10 µg/L
Cadmio (Cd)	<1.0	0.36	EDP = 5	2.63×10^{-8}	3 µg/L
Mercurio (Hg)	<1.0	0.19	EDP = 30	1.39×10^{-8}	1 µg/L
Plomo (Pb)	<1.0	0.5	EDP = 5	3.659×10^{-8}	10 µg/L

Realizado por: Kluth R., 2024.

A continuación, se observa en la tabla 4-5 los resultados de los metales pesados presentes en un litro de muestra. Todos los valores de la referencia toxicológica de los metales pesados brindadas por la EFSA se multiplicaron por el peso de una persona estándar de 75 kg.

La tabla 4-5 evidencia que el resultado obtenido del arsénico en el laboratorio es de 2.6 µg/L. La dosis diaria máxima de arsénico se tomó según las referencias toxicológicas establecidas por EFSA, la referencia toxicológica para el arsénico es 0.3-0.8 µg/kg/día, hay que obtener el promedio cuyo valor es 0.55 y se multiplica por el peso de un adulto de 75 kg lo que da un valor de 41.25 µg/día, lo que significa que persona del mismo peso puede ingerir ese máximo de arsénico por día en la alimentación antes de presentar toxicidad, deducimos entonces que consumiendo incluso un litro de agua de mar hipertónica diariamente de forma oral no representa toxicidad ni tampoco riesgo de sobredosis del elemento para los humanos (EFSA, 2009, p. 1351).

Se recurre a la USP #42 con el propósito de validar el cumplimiento de metales pesados, se establece que la EDP de arsénico no debe exceder el producto del valor medido por la dosis diaria máxima; en este caso, no debe superar el valor de 15 (USP, 2019, p. 6666). La cantidad de arsénico medido es de 1.016×10^{-7} , demostrando así que no sobrepasa la EDP, lo que abre paso a la conformidad respecto al arsénico en el análisis del agua de mar como materia prima para productos farmacéuticos.

De igual manera, la *Norma para las aguas minerales naturales CXS 108-1981* expresa categóricamente que el límite máximo de arsénico total para el agua mineral natural es un valor de <0.01 mg/L, o sea, 10 $\mu\text{g/L}$, si se equipara frente al valor brindado por el laboratorio en donde se analizaron las muestras que fue de 0.0026 mg/L, es decir, 2.6 $\mu\text{g/L}$, por lo tanto, el valor obtenido no sobrepasa el límite máximo establecido y cumple con el requisito del organismo de calidad respecto al agua de consumo (FAO/OMS, 2019, p. 3).

En la tabla 4-5 está expresado el resultado obtenido del cadmio en el laboratorio cuyo valor es <1.0 $\mu\text{g/L}$. La *EFSA* propone que la referencia toxicológica para el cadmio se establece en 0.36 $\mu\text{g/kg/día}$, donde una persona con un peso corporal de 75 kg podría puede ingerir hasta un máximo de 27 μg diariamente en la alimentación antes experimentar efectos adversos tóxicos, se menciona que los niveles de contaminantes deben mantenerse en el nivel más bajo posible mediante la observación de las prácticas adecuadas (EFSA, 2009, p. 3). De acuerdo con los hallazgos de este estudio, se infiere que el consumo por vía oral de hasta un litro de agua de mar no conlleva exposición al cadmio, por ende, no existe riesgo de envenenamiento.

Para la evaluación de los riesgos asociados al cadmio en el agua de mar, se hace uso de las directrices proporcionadas por la USP # 42 en el apartado de impurezas elementales. En dicho marco, se establece que el producto del valor medido por la dosis diaria máxima no debe exceder la EDP del cadmio, fijada en 5 (USP, 2019, p. 6666). La cantidad medida de cadmio del agua de mar en la presente investigación arroja un resultado de 2.63×10^{-8} , lo que evidencia que no supera la EDP del cadmio según lo propuesto por la USP # 42, por lo tanto, este cumplimiento respalda la calidad del agua de mar para su uso como una materia prima o forma farmacéutica.

Además, la norma *CXS 108-1981* establece un límite máximo de seguridad para el cadmio en aguas minerales naturales, fijado en 3 $\mu\text{g/L}$. El análisis de la muestra de agua de mar revela una concentración de cadmio < 1 $\mu\text{g/L}$. Al contrastar la normativa con los datos obtenidos de la presente investigación, se concluye que el agua de mar cumple con los estándares establecidos del cadmio por tanto se encuentra adecuada para el consumo humano (FAO/OMS, 2019, p. 3)

Los valores de mercurio en el agua de mar se expresan en la tabla 4-5 donde el resultado obtenido fue <1.0 $\mu\text{g/L}$, al realizar la comparación con la referencia toxicológica cuyo valor propuesto por la *EFSA* es 0.19 $\mu\text{g/kg/día}$, que, al multiplicar por un peso de una persona de 75 kg, resulta en un valor máximo de 14.25 $\mu\text{g/día}$ para evitar efectos adversos graves derivados de la intoxicación por mercurio (ASEAN, 2023). Se deduce que un litro de agua marina no supera la cantidad diaria máxima por lo que es imposible sufrir un envenenamiento debido a la exposición de mercurio.

Para verificar el cumplimiento del mercurio respecto a las impurezas elementales se hace uso de la USP # 42. La cantidad medida de mercurio de agua marina del presente estudio refleja un resultado de 1.39×10^{-8} , que al equiparar con la EDP de mercurio no debe superar un valor 30, se evidencia que no supera el valor de 30 (USP, 2019, p. 6666). Por lo tanto, al satisfacerse el cumplimiento, al igual que el cadmio, se respalda la calidad del agua de mar para su uso como una materia prima o forma farmacéutica por vía oral.

Además, la norma *CXS 108-1981* expresa el límite diario de consumo para el mercurio un valor de 0.001 mg/L, es decir, 1 µg/L, y si se contrasta con el valor obtenido en la investigación cuyo valor es <1.0 µg/L se observa claramente que se encuentra debajo del límite permitido, por tanto, el agua de mar cumple la especificación para el consumo humano (FAO/OMS, 2019, p. 3).

El resultado obtenido del plomo presente en el agua de mar está expresado en la tabla 4-5 cuyo valor es <1.0 µg/L. Ahora, se hace uso de las referencias toxicológicas dada por la *EFSA* para conocer el nivel tolerable que puede consumir una persona al día, el valor brindado es 0.36 µg/kg/día que, al multiplicar por el peso de una persona de 75 kg, nos arroja 27 µg/día lo que corresponde a la ingesta máxima diaria permitida previa a la manifestación de adversos tóxicos (OCU, 2021). Se sabe que en la actualidad solamente existen cifras estimadas, pero no hay una ingesta tolerable recomendada exacta para el plomo. Sin embargo, se discierne claramente, que la nula existencia de plomo en la muestra de agua marina garantiza que no se generan consecuencias negativas para un paciente, incluso al ingerir un litro de agua de mar, ya que no llega a las concentraciones para causar perjuicio y afectar a las funciones vitales del organismo.

Para conocer si existe cumplimiento respecto al plomo, se debe comparar con la EDP en la USP # 42. En este caso, la EDP del plomo es 5. El resultado del valor medido de plomo de la investigación es 3.659×10^{-8} (USP, 2019, p. 6666). Ahora, para que se dé una verificación del cumplimiento, el valor medido de plomo no tiene que superar el 5, en este caso, el valor medido se encuentra por debajo de la EDP del plomo, es concluyente decir, que se aprueba la calidad del agua marina respecto a impurezas elementales para su empleo como materia prima/formas farmacéuticas de administración oral.

Finalmente, la norma *CXS 108-1981* tiene un límite máximo para aguas minerales naturales cuyo valor es 10 µg/L, que, al compararlo con el resultado obtenido no supera los límites permitidos por lo que cumple el requisito y también se encuentra apta para el consumo humano debido a que no existen altos niveles de plomo (FAO/OMS, 2019, p. 3).

4.1.2.2. Cuantificación de iones y oligoelementos

Tabla 4-6: Concentración de iones y oligoelementos en el agua de mar

Determinación	Método de referencia	Resultado (mg/L)	Concentración según bibliografía obtenida (mg/L)	Límites máximos de consumo en adultos (mg/día)
Calcio (Ca)	SM Ed.23, 2017, 3111B Espectrofotometría de AA por llama aire- C ₂ H ₂	1 798	411	2500 según NIH
Cloruros (Cl ⁻)	Método argentométrico 4500-Cl ⁻	14 592	19 400	3100 según EFSA
Magnesio (Mg)	SM Ed.23, 2017, 3111B Espectrofotometría de AA por llama aire- C ₂ H ₂	1 393.05	1290	420 según FDA
Potasio (K)	SM Ed.23, 2017, 3111B Espectrofotometría de AA por llama aire- C ₂ H ₂	605	392	3000 según EFSA
Sodio (Na)	SM Ed.23, 2017, 3111B Espectrofotometría AA por llama aire- C ₂ H ₂	7 500	10 800	2300 según FDA
Zinc (Zn)	SM Ed.23, 2017, 3111B Espectrofotometría de AA por llama aire- C ₂ H ₂	0.20	0.0365	40 según NIH

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-6 se puede distinguir los resultados del análisis de los electrolitos de interés como partida para la elaboración del suero oral, cabe recalcar que la muestra pertenece al agua de mar pura, es decir, contiene aproximadamente 36 gramos de sal por litro de solución.

El valor obtenido del calcio representado en la tabla 4-6 es de 1798 mg/L y el valor obtenido del análisis de las propiedades del mar por Mohd en el año 2016 es de 411 mg/L, esta comparación refleja una gran variación de unidades de concentración que puede deberse a la profundidad de la cual se extrajo el agua de mar ya que se plantea una gran diferencia entre la cantidad de minerales del agua de mar superficial y profunda (Mohd et al., 2016, p. 1). Al no superar el valor recomendado por el NIH que es de 2500 mg/día, convierte al calcio presente en el agua de mar un constituyente seguro para la reposición electrolítica (NIH, 2022, p. 3).

En la tabla 4-6 se presenta el resultado del ion cloruro lo cual es 14 592 mg/L. En un reporte plasmado por la Escuela del Clima de Columbia en el año 2011 indica que los niveles esperados del ion cloruro en el agua marina están a una concentración de 19 400 mg/L, si consignamos una comparación, verificamos que si existe una diferencia del valor proporcionado por el autor frente al obtenido en el laboratorio (Lamont-Doherty Earth Observatory, 2011, p. 2). En concordancia, el nivel máximo permitido de consumo diario según la EFSA es 3100 mg por día, dando cumplimiento a la reposición de este electrolito, sin embargo, al encontrarse en una concentración más alta de lo recomendado, es necesario realizar una dilución y rebajar la concentración. A través de la dilución, se pretende reducir la concentración del ion cloruro a niveles seguros, evitando así la posibilidad de toxicidad o disfunción en los órganos vitales. (EFSA, 2019, p. 5779).

La cuantificación del ion magnesio se registra en la tabla 4-6, exhibiendo un valor de 1 393.05 mg/L, al contrastar este resultado con la investigación de Mohd en el año 2016, quien reportó 1 290 mg/L, se evidencia una mínima disparidad entre las determinaciones avalando el trabajo de la presente investigación (Mohd et al., 2016, p. 4). El valor obtenido para el magnesio supera los niveles diarios recomendados por la FDA, por lo que se recomienda una dilución que resultará en una concentración menor del ion y bajo este escenario, se logra cumplir con el valor diario máximo propuesto (FDA, 2023, p. 4).

El resultado de la valoración del ion potasio, detallado en la tabla 4-6 registra un valor de 605 mg/L. Al relacionar el resultado de la cuantificación de potasio obtenida en la investigación sobre el hexacianoferrato de cobalto para la absorción selectiva de potasio del agua marina realizada por Zhang en 2021 se encontró que el potasio es el cuarto elemento con mayor abundancia en el agua de mar a una concentración de 399 mg/L. Bajo este panorama, se evidencia una diferencia de 206 unidades lo que denota una cierta lejanía de valores, sin embargo, las concentraciones iónicas obtenidas varían de autor a autor, por ello, se respalda los resultados de la determinación analítica (Zhang et al., 2021, p. 1). Con el propósito de determinar el límite máximo de consumo diario, se adopta el criterio establecido por la EFSA, donde el valor máximo estipulado alcanza los 3000 mg/día. Este señalamiento ratifica que la concentración de potasio en el agua marina satisface y se ubica por debajo de los límites diarios máximos establecidos (García, 2019, p. 732).

El contenido de sodio obtenido reflejado en la tabla 4-6 es de 7 500 mg/L. Al compararlo con los resultados de la empresa *LENNTECH*, que registró 10 556 mg/L, y los hallazgos del autor Mohd, que obtuvo un resultado de 10 800 mg/L, se observa que la determinación realizada está por debajo de los valores reportados por los autores mencionados (Mohd et al., 2016, p. 4). Es relevante destacar que las recomendaciones brindadas por la FDA es limitar el consumo de sodio a un máximo de 2 300 mg/día. Ahora, dado que el contenido de sodio en el agua de mar supera estos

límites, se hace necesaria una dilución para alcanzar una concentración final que cumpla con los requerimientos establecidos (FDA, 2021, p. 1).

En la tabla 4-6 se evidencia el resultado de oligoelemento zinc con 0.20 mg/L obtenido mediante técnicas de química instrumental. Al contrastar dicho resultado con la investigación de Atkins en el año 1936 donde el autor empleó dietilditiocarbamato sódico, se verifica una notable similitud de valores, el dato de referencia aportado por Atkins es de 0.0365 mg/L, fortaleciendo así la coherencia y validez de la presente investigación (Atkins, 1936, p. 625). Se comparó con los requerimientos diarios para hombres y mujeres recomendados por el *NIH* donde indica que hay que suplir 10 mg por día, según la tabla 4-6 la cantidad a suplir resulta insuficiente frente al valor del zinc que posee el agua de mar (0.20 mg/L) por ende hay que fortificar con gluconato de zinc para proporcionar los 10 mg/día que son necesarios para acortar el tiempo de los episodios de diarrea y ayudar al sistema inmunológico a luchar contra virus y bacterias (Alemán, 2021, p. 10).

Tabla 4-7: Cálculos del método de Mohr para la determinación de cloruros en el agua de mar usada como materia prima

$g AgNO_3 = \frac{0.05 eq AgNO_3}{1 L sol} \times 0.1 L sol \times \frac{1 mol AgNO_3}{1 eq AgNO_3} \times \frac{169.87 g}{1 mol AgNO_3} = 0.849 g$ $g KCl = \frac{0.05 eq KCl}{1 L sol} \times 0.1 L sol \times \frac{1 mol KCl}{1 eq KCl} \times \frac{74.559 g}{1 mol KCl} \times \frac{100g}{99.9g} = 0.3731g$	
Volúmenes	Volúmenes
$V1=10.1 mL$ $V2=10.5 mL$ $V3=9.9 mL$	$V1=8.3 mL$ $V2=8.3 mL$ $V3=8.4 mL$
$\bar{X} = \frac{(10.1 + 10.5 + 9.9)mL}{3}$	$\bar{X} = \frac{(8.3 + 8.3 + 8.4)mL}{3} = 8.333 mL$
$\bar{X} = 10.166 mL$	$N_A \times V_A \times meq g B = g B$
Estandarización de soluciones	$0.04918 \times 8.333 mL \times 0.03545 = g B$
$N1V1 = N2V2$	$g B = 0.014592$
$N2 = \frac{N1 \times V1}{V2} = \frac{0.05 \times 10 mL}{10.166 mL}$	$0.014592 \times 10 = 0.14592 \frac{g}{10} mL$
$N2 = 0.04918$	$\frac{mg}{L} de Cl^- = \frac{0.14592 g}{10 mL} \times \frac{1000 mg}{1 g} \times \frac{1000 mL}{1 L}$
	$\frac{mg}{L} de Cl^- = 14.592$

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-7 se presentan los cálculos realizados para la determinación de cloruros conforme al método argentométrico. Como primer paso es necesario la estandarización del nitrato de plata, por tanto, se deben obtener 3 volúmenes y su promedio. Luego, se halla la normalidad cuyo valor es 0.4918. Ahora, al obtener los 3 volúmenes gastados de la titulación se realiza un promedio, cuyo valor será utilizado para encontrar los miligramos de cloruros presentes en un litro de muestra.

4.1.3. Análisis microbiológico

Tabla 4-8: Recuento de coliformes fecales, totales, *Salmonella spp.*, *Vibrio cholerae*

Determinación	Métodos de análisis	Resultado	Normativa	Requisito	Cumplimiento
Coliformes fecales	SM 9222B – Filtración por membrana	<1 UFC/100 mL	NTE INEN 1108:2014	<1 UFC/100 mL	Cumple
Coliformes totales	SM 9222B – Filtración por membrana	<1 UFC/100 mL	Norma Boliviana NB 512	<1 UFC/100 mL	Cumple
<i>Salmonella spp.</i>	NTE INEN-ISO 6579:2014	Ausencia	NTE INEN 183:2013	No detección en 25 g	Cumple
<i>Vibrio cholerae</i>	ISO/ TS 21872-1/ Detección Cualitativa	Ausencia	NTE INEN 183:2013	No detección en 25 g	Cumple

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-8 se visualiza los resultados microbiológicos del agua de mar usada como materia prima, al no existir una normativa exclusiva para evaluar todos los parámetros microbiológicos de calidad del agua de mar, los análisis fueron en base a distintas normas, tanto nacionales como internacionales que se describirán a continuación.

Al analizar la cantidad de coliformes fecales obtenida del agua de mar se consiguió un resultado de < 1 UFC/100 mL para lo cual se tomó de referencia la normativa de los requisitos de agua potable en la cual el máximo es < 1 UFC/100 mL, quiere decir que se da cumplimiento al parámetro según la normativa por lo que además garantiza que se encuentra apta para el consumo humano (NTE INEN 1108, 2014).

En una investigación realizada por Karbasdehi et al. en el año 2017 con el objetivo de evaluar la concentración y distribución de bacterias indicadoras en el agua de mar y sedimentos costeros del Golfo Pérsico, se informó que, a mayor profundidad de muestreo en el entorno marino, la presencia de sedimentos se reducía, y con ello, la presencia de bacterias indicadores de contaminación (Karbasdehi et al. 2017, p. 10). Por tal motivo, los resultados de la presente investigación respecto a coliformes fecales reflejan la importancia de que el aprovisionamiento se dé en una adecuada zona oceánica alejada de la costa donde exista poca o nula cantidad de sedimentos, incluso es prudente considerar un proceso de filtración para eliminar restos de sedimentos y, finalmente, la pertinencia de que se recoja en una zona de profundidad para que haya baja concentración de coliformes fecales.

Los resultados del análisis de coliformes totales se presentan en la tabla 4-8 cuyo valor obtenido es <1 UFC/100 mL, ahora, para este parámetro se ha tomado como referencia una normativa boliviana debido a que en la normativa nacional únicamente se expresa en la unidad “Número más probable”, ésta norma determina la calidad de agua abastecida para el consumo humano cuyo valor máximo aceptable es < 1 UFC/100 mL, en este sentido, se puede afirmar que el resultado del estudio cumple con la normativa para usarse como agua de consumo (IBNORCA, 2018, p. 7).

Al realizar los análisis microbiológicos para identificar a *Salmonella spp* en el agua de mar, se hizo uso de la normativa que rige los requisitos de pescado fresco refrigerado/congelado en Ecuador ya que el parámetro de la presencia o ausencia de *Salmonella spp*. no fue encontrado en ninguna normativa de calidad de agua para consumo humano. El resultado fue la ausencia de *Salmonella spp*. lo que significa que es completamente satisfactorio y garantiza la inocuidad para el consumidor (NTE INEN 183, 2013, p. 2). No obstante, se optó por tomar este parámetro debido a que en una investigación realizada por Setti et al. en el año 2009 en la cual se investigó la dinámica de contaminación por la bacteria *Salmonella* y sus distintos serotipos encontrados en las zonas costeras de Agadir – Marruecos, resulta en una afirmación de presencia de *Salmonella* en agua de mar debido a que se encuentra cercana a zonas de producción de marisco (Setti et al. 2009, p. 7700). Al contrastar la proposición con el presente estudio, se señala la importancia de que el agua de mar no se encuentre cercana a zonas de producción de mariscos y sobre todo que sea purificada través de distintos tipos de tratamiento para garantizar un agua de calidad para el consumo.

El resultado de la detección de *V. cholerae* se reporta en la tabla 4-8 cuyo resultado es ausencia de este microorganismo en la muestra de agua marina enviada al laboratorio, cabe destacar que no existe un parámetro que valore *V. cholerae* en las normativas de calidad de las aguas de consumo por tal motivo se tomó como referencia a la NTE INEN de pescados frescos refrigerados/congelados donde el requisito es la ausencia de *V. cholerae* en 25 g de muestra. Se

puede mencionar de manera inequívoca que el agua de mar purificada satisface los requisitos establecidos y se encuentra apto para el consumo humano ya que no representa un riesgo hacia la salud (NTE INEN 183:2013, 2013). El motivo de no haber encontrado *V. cholerae* en la muestra puede deberse mayoritariamente a los procesos de purificación y filtración a la que es sometida el agua marina lo que lo convierte en una materia prima inocua.

4.2. Cálculos de la dilución elegida y enriquecimiento de faltantes

4.2.1. Cálculos de la dilución

Tabla 4-9: Concentración iónica y la dilución para su uso en la formulación

Iones y oligoelementos iniciales	Concentración (mg/L)	Volumen para el suero oral (166.67 mL) Dilución 33.33%	Ingesta máxima diaria
Calcio	1 798	299.67 mg	1300 mg según FDA
Cloruros	14 592	2432.05 mg	3100 mg según EFSA
Magnesio	1 393.05	232.18 mg	420 mg según FDA
Potasio	605	100.84 mg	4700 mg según FDA
Sodio	7 500	1250.03 mg	2300 mg según FDA
Zinc	0.20	0.03 mg	40 mg según NIH

Realizado por: Kluth R., 2024.

Resulta imperativo tener en consideración que, para alcanzar la dilución, se comprende que, por cada 100 mL de suero oral, se contiene un volumen de 33.33 mL de agua de mar, delineando así una proporción de dos partes de agua purificada y una parte de agua marina. En términos cuantitativos, esta composición equivale a la totalidad de la solución, dividiendo el conjunto en tres partes iguales, lo que se traduce en una concentración final del 33.33% de agua de mar.

Para conocer la concentración de iones que tendrá el suero oral de 500 mL, se debe realizar una regla de 3 simple en donde se multiplica la cantidad del ion de interés (mg) por el volumen a usar de agua de mar (166.67 mL) y dividirlo para 1000 (mL), obteniéndose al final la concentración presente en 166.67 mL.

La presencia de iones y oligoelementos reflejan un alto potencial para la reposición electrolítica en el organismo de la persona que lo consume. En la tabla 4-9 se encuentran las concentraciones iniciales y a las cuales se pretende llegar mediante la dilución.

El calcio tiene una concentración inicial de 1798 mg/L después de la dilución al 33.33%, la concentración disminuye a 299.67 mg, sugiriendo que la cantidad de calcio final es significativamente menor después de la dilución, lo que no supera el límite diario máximo de 1300 mg establecidos (FDA, 2023, p. 4).

Los cloruros tienen concentración inicial de 14592 mg/L, después de la dilución al 33.33% la concentración disminuye a 2432.05 mg, al igual que el calcio, la concentración de cloruros también se redujo considerablemente después de la dilución, es decir, no supera el límite máximo diario establecido de 3100 mg (EFSA Panel on Nutrition et al., 2019, p. 1).

El magnesio tiene concentración inicial de 1 393.05 mg/L, luego de diluir al 33.33%, disminuye a 232.18 mg, similar a los casos anteriores, la dilución resulta en una disminución significativa del ion, esto corresponde a que no supera el límite de 420 mg por día establecido (FDA, 2023, p. 4).

El potasio contiene una concentración inicial de 605 mg/L, al diluir al 33.33% la concentración disminuye a 100.84 mg, por lo que el valor final no supera la ingesta máxima diaria de 4700 mg al día (FDA, 2023, p. 4).

El sodio tiene una concentración inicial de 7 500 mg/L, después de la dilución al 33.33%, la concentración disminuye a 1250.03 mg, al compararlo con la ingesta máxima diaria cuyo valor es 2300 mg, no supera el límite máximo, por lo tanto, su administración es segura (FDA, 2023, p. 4).

El zinc tiene una concentración inicial de 0.20 mg/L, al diluir al 33.33%, disminuye a 0.03 mg que al tener una concentración de zinc baja, no supera la ingesta diaria máxima propuesta que corresponde a 40 mg/día, es importante añadir que el aporte del oligoelemento es insuficiente (NIH, 2022, p. 3).

La dilución al 33.33% afecta a todas las concentraciones de iones y oligoelementos de la solución inicial para la elaboración del suero oral disminuyendo su concentración en una proporción esperada. Al tener los iones presentes en cantidades infinitesimales se ha demostrado que son necesarios para el funcionamiento y homeostasis del organismo. Por otra parte, se eligió la dilución 33.33%, es decir, una parte de agua de mar purificada y dos partes de agua purificada puesto que la decisión se fundamenta en un escrito publicado en una revista científica realizado por Stevens en el año 1913 donde se menciona la efectividad en el uso del agua de mar en forma de inyecciones subcutáneas ante enfermedades como gastroenteritis, sífilis, tuberculosis y úlceras para lo que era necesario llegar a la isotonía a una proporción de 2 partes de agua de mar y 5 partes de agua dulce, equivalente a, 28.57% y 71.43%, respectivamente (Stevens, 1913, p. 375-376).

Este antecedente refleja la necesidad de mantener los términos similares para conseguir el efecto terapéutico deseado y combatir la deshidratación mediante la administración oral.

4.2.2. Enriquecimiento de faltantes

Tabla 4-10: Cálculo para suplir el faltante de zinc a la formulación

$$\text{Gluconato de zinc (mg)} = \frac{350 \text{ mg gluconato de zinc} \times 9.957 \text{ mg Zn elemen.}}{50 \text{ mg Zn elem.}}$$

$$\text{Gluconato de zinc (mg)} = 69.7$$

Realizado por: Kluth R., 2024.

Según los datos fisicoquímicos de las fichas técnicas del gluconato de zinc señalan que 350 mg de este compuesto proporcionan 50 mg de zinc elemental. Mediante una regla de tres simple, basada en las ingestas recomendadas promedio, se determinó que la cantidad adecuada de zinc elemental para adultos es de 9.957 mg/día. Por ende, para alcanzar esta cantidad en la formulación, se requiere la adición de 69.7 mg de gluconato de zinc (Acofarma, 2017, p. 1)

Considerando que 166.67 mL de agua de mar contienen 0.033 mg de zinc, al sumar este valor a los 9.957 mg proporcionados por el gluconato de zinc, se obtiene un total de 10.287 mg de zinc elemental en la formulación del suero oral de 500 mL. Esto garantiza el cumplimiento de la ingesta diaria recomendada para adultos, tanto hombres como mujeres debido a que contiene entre 9-11 mg de zinc elemental (NIH, 2022).

4.3. Formulación y desarrollo del suero oral

Seguidamente, en la tabla 4-11 se observa los ingredientes de la formulación final del suero oral y excipientes usados de acuerdo a las hojas de datos de seguridad brindados por cada proveedor.

Tabla 4-11: Formulaciones a base de agua de mar y excipientes

Componentes	Función	F1	F2	F3	F4
Ácido ascórbico	Antioxidante	0.1 g	0.1 g	0.12 g	0.12 g
Gluconato de zinc	Suplemento dietético	0.0697 g	0.0697 g	0.0697 g	0.0697 g
Dextrosa	Energético	5 g	5 g	-	10 g
Sacarina	Edulcorante	0.01 g	0.01 g	0.01 g	0.01 g
Sacarosa	Edulcorante	5 g	-	5 g	10 g

Benzoato de sodio	Conservante	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
Solución saborizante	Mejora organolépticamente	2 mL	2 mL	2 mL	2 mL
Solución colorante	Confiere color	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL	0.5 mL
Agua de mar	Hidratante	166.67 mL	166.67 mL	166.67 mL	166.67 mL
Agua purificada c.s.p	Vehículo	333.33 mL	333.33 mL	333.33 mL	333.33 mL
TOTAL		512.78 mL	507.78 mL	507.80 mL	522.80 mL

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-11 se representan los componentes con sus respectivas cantidades según las fichas técnicas de cada proveedor. Se realizaron 4 formulaciones donde se mantiene constante el volumen de agua de mar correspondiente a la dilución 33.33% cuyo valor es 166.67 mL. La formulación idónea se seleccionó analizando los parámetros fisicoquímicos y características organolépticas propias de un suero oral para combatir la deshidratación. En primera instancia, se empleó ácido ascórbico para todas las formulaciones en diferentes cantidades para evitar la oxidación y mantener el color - sabor por más tiempo, asimismo, tiene una función de reducción de pH que complementa la acción del benzoato de sodio ya que es más eficiente en condiciones ácidas.

Se empleó sacarosa y sacarina para actuar como edulcorantes, se ensayó con distintas cantidades de ambos, sin embargo, el aspecto físico de la solución final no era la deseada por motivo que existían grumos aun después de usar la mezcladora y de filtrar la solución. Por ello, se eligió únicamente la sacarina ya que así, no presentaba grumos y el producto final fue totalmente límpido.

El gluconato de zinc permaneció constante en todas las formulaciones ya que proporciona la cantidad de zinc elemental para disminuir la cantidad de diarreas y su duración. Por último, para determinar el aroma enmascarador óptimo del “sabor salado” se investigó en manuales de tecnología farmacéutica donde se incluyó variedad de saborizantes entre los cuales fueron fresa, cereza, fresa y manzana.

4.4. Composición de la formulación optimizada del producto terminado

En la tabla 4-12 se expone los componentes usados en la formulación del suero oral y sus cantidades adecuadas que permitieron llegar a un volumen de aproximadamente 508 mL.

Tabla 4-12: Formulación optimizada del suero oral

Componentes	Cantidad	Porcentaje (%)
Ácido ascórbico	0.1 g	0.02%
Gluconato de zinc	0.0697 g	0.01%
Dextrosa	5 g	0.98%
Sacarina	0.01 g	0.002%
Benzoato de sodio	0.1 g	0.02%
Solución saborizante	2 mL	0.39%
Solución colorante	0.5 mL	0.10%
Agua de mar	166.67 mL	32.82%
Agua purificada c.s.p	333.33 mL	65.64%

Realizado por: Kluth R., 2024.

La formulación seleccionada presentó un color suave y translúcido con una textura ligera sin sensación densa con un ligero aroma frutal a cereza, posee suaves notas de azúcar que no resultan abrumadores al paladar, la presencia del sabor salado apenas es perceptible por lo que facilita su ingestión.

4.5. Excipientes utilizados en la formulación del producto terminado

4.5.1. Ácido ascórbico

Respecto a sus funciones, es una vitamina hidrosoluble que desempeña actividades importantes en el organismo tanto metabólicas como fisiológicas, una de ellas es que ayuda a prevenir el daño que causan los radicales libres, ayuda a sintetizar colágeno, interviene en la cicatrización de herida, promueve una mejor condición del sistema inmunológico, entre muchas más funciones (Trujillo, 2013, p. 1).

El ácido ascórbico forma parte de los antioxidantes y tiene una función de retrasar las reacciones de oxidación en varias formas farmacéuticas, a cambio de degradarse a ellos mismos. Colaboran con evitar que aparezcan los olores rancios, también a que haya una alteración en la textura y el color de la formulación, a fin de evitarse las degradaciones, se decidió agregar el ácido ascórbico para mantener el color y sabor de la formulación (Trujillo, 2013, p. 21-22).

Se agrega 100 mg de ácido ascórbico a la formulación porque representa un 80% de BD administrados, ahora, frente a 200 mg cuya BD es de 72% y para 30 mg la BD es de 87%. Es conveniente escoger 100 mg, si bien, no es la mayor biodisponibilidad, representa la cantidad

diaria recomendada ya que en las mujeres es de 75 mg por día y 90 mg por en hombres (Valdés 2006, p. 558).

4.5.2. Colorante

De manera general, representan sustancias que tienen capacidad de fijarse sobre otras para darles color. Tienen una función importante que consiste en el mejoramiento de la preparación final y ayuda mucho en cuestiones de aceptabilidad ya que la población pediátrica es la que más lo requiere (Punín et al., 2011, p. 86). Además, se suele incluir colorantes en ciertas formulaciones para que no sean afectadas por la luz, para darles una homogeneidad, etc. Se tuvo en cuenta que el colorante debe presentar alta capacidad para colorear, que sea acorde al aromatizante utilizado y que no otorgue sabor ni olor (Lozano et al., 2012, p. 363-364). Se agregó colorante en el suero oral únicamente para la presentación que contuvo la aromatizante cereza, se buscó crear una combinación de colores que se adapten al color del suero oral, en este caso, se presentó un color más rojizo.

4.5.3. Benzoato de sodio

Conocido también como E211 según las nomenclaturas europeas, corresponde a una sal muy soluble en agua con características insípidas e inodoras, se utiliza como conservante en alimentos que se añade en cantidades precisamente determinadas debido a propiedades antifúngicas y antibacterianas.

La función principal de esta sal es inhibir la proliferación de bacterias, levaduras y mohos en los productos tanto farmacéuticos como alimenticios. Es considerado seguro para el consumo humano, además que no se acumula en el organismo, y las personas pueden consumirlo durante un tiempo prolongado sin sufrir deterioros en la salud. Debido a su utilización histórica, esta vez se hizo uso de benzoato de sodio ya que previamente se agregó ácido ascórbico que disminuyó el pH de la formulación, por tanto, el benzoato de sodio funciona mejor en la conservación a un pH ácido (Walczak & Herbet, 2022, p. 1).

4.5.4. Dextrosa

La glucosa, también llamada dextrosa cuando se usa como aditivo alimentario, es un carbohidrato que actúa como un combustible de la mayoría de los tejidos de organismos vivos. Presenta alta solubilidad en agua y un sabor característico dulce. Tiene una ventaja frente a otros edulcorantes, la cual es que es fácil de digerir y aumenta de manera veloz la concentración de azúcar en la

sangre para la obtención de energía por ello, es común su uso en las soluciones orales para rehidratación y bebidas para deportistas (Jebsen & Jessen Life Science GmbH, 2023). Se agregó dextrosa a la formulación por el mismo motivo que es necesario aporte energético inmediato ya que en casos de deshidratación, puede existir también hipoglucemia, esto llevaría a la dextrosa del suero oral a reponer efectivamente los niveles de glucosa en sangre.

4.5.5. *Gluconato de zinc*

El gluconato de zinc es un compuesto fundamental en la nutrición que está en pequeñas cantidades dentro de los alimentos cotidianos, juega un papel importante dentro de procesos enzimáticos. Es un compuesto que permite usarse como suplemento alimenticio cuando un paciente presenta déficit de zinc, se puede usar en patologías como deshidratación por diarreas, síndrome de malabsorción, etc. La manera en la que se absorbe es mediante el tracto gastrointestinal, pero de forma incompleta, teniendo una biodisponibilidad del 20.0 a 30.0%. Su distribución es en la piel, huesos, músculo y su excreción se da principalmente por heces. Usualmente, el requerimiento diario de zinc para los humanos ronda los 11 mg/diarios (Acofarma, 2017, p. 1). Con estos antecedentes, se optó por usar 69.7 mg de gluconato de zinc en la formulación para disminuir los procesos diarreicos.

4.5.6. *Aromatizante*

Son sustancias que se agregan para que la formulación adquiera un sabor, y se clasifican en aromatizantes artificiales, naturales o también puede ser una mezcla de ambos, los naturales incluyen aceites esenciales, extractos o concentrados de frutas, (Lozano et al., 2012, p. 363).

Tienen capacidad de mejorar la palatabilidad de muchas formas farmacéuticas de administración oral, por ende, se usa para enmascarar sabores desagradables, pero cuando se parte de una formulación nueva hay que ensayar el tipo de sabor agente y el sabor corrector adecuado (González & Dávila 2021, p. 15).

Es importante elegir el recurso galénico correcto para enmascarar los sabores desagradables, por ejemplo, para el sabor salado el aroma enmascarador oportuno que se recomienda es la frambuesa, caramelo, regaliz o cereza (Lozano et al., 2012, p. 363).

En cambio, otros autores mencionan que el sabor correctivo más apto frente a un sabor salado, es el sabor caramelo, regaliz o canela que se deben incorporar junto a un tipo de edulcorante (González

& Dávila, 2021, p. 15). En este caso, el aroma de cereza que se añadió a la formulación le dio un toque frutal exacto muy tenue que se considera apto para su ingestión.

4.5.7. Sacarina

En la industria farmacéutica se hace uso de la sacarina sódica para otorgar características organolépticas aceptables en las formulaciones, además de que tiene capacidad endulzante sin otorgar calorías al organismo (Cortázar & Rodríguez, 2017, p. 20). Existen algunos problemas acarreados por su uso ya que tiene un sabor metálico y amargo después de usarlo por lo que se usa para enmascarar sabores que no son agradables. Está permitido su uso en concentraciones de 0.02-0.5% y posee un poder edulcorante que entre 300 a 600 veces más que el de la sacarosa. Su ingesta diaria máxima es de 5 mg/kg/día (Cortázar & Rodríguez, 2017, p. 34-35).

Se ha elegido este edulcorante sin calorías en la formulación debido a que tiene ciertas ventajas en su utilización entre las cuales está que carece de olor, carece de sabor, tiene alta solubilidad en agua, presenta estabilidad a pH y temperatura diferentes y es atóxico (González & Dávila, 2021, p. 14). La sacarina sódica no ha presentado incompatibilidad con el resto de excipientes utilizados en la formulación, además que se considera seguro puesto que la cantidad agregada en la formulación no supera la ingesta diaria admisible.

4.6. Control de calidad del producto terminado

4.6.1. Análisis microbiológico

Tabla 4-13: Cálculos para determinar las UFC por mL en el suero oral

Factor de dilución = 10 ⁻¹	
<p>Microorganismos aerobios</p> $\text{Número de colonias} = \frac{3 + 8}{2} = 5.5$ $\frac{\text{UFC}}{\text{mL}} = 5.5 \times \frac{1}{10}$ <p>0.55 UFC/mL</p>	<p>Mohos</p> $\text{Número de colonias} = \frac{0 + 0}{2} = 0$ $\frac{\text{UFC}}{\text{mL}} = 0 \times \frac{1}{10}$ <p>0 UFC/mL</p>
<p>Levaduras</p> $\text{Número de colonias} = \frac{1 + 0}{2} = 0.5$ $\frac{\text{UFC}}{\text{mL}} = 0.5 \times \frac{1}{10}$ <p>0.05 UFC/mL</p>	<p>Escherichia coli</p> $\text{Número de colonias} = \frac{0 + 0}{2} = 0$ $\frac{\text{UFC}}{\text{mL}} = 0 \times \frac{1}{10} = 0 \text{ UFC/mL}$

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-13 se manifiestan los cálculos realizados para el análisis microbiológico de la formulación seleccionada del suero oral, la expresión de resultados para aerobios mesófilos se procedió de acuerdo a las instrucciones proporcionadas por el *Instructivo Técnico de Análisis para Recuento de Microorganismos Aerobios Mesófilos mediante Técnica Petrifilm Oficial Method 990.12*, en donde el recuento toma un valor de 0.55 UFC/mL (Ministerio de Agricultura, 2023, p. 13).

En la tabla 4-13 se observa el cálculo realizado de mohos y levaduras, la expresión de resultados se realizó en base a los criterios *AOAC 997.02* en donde se multiplica el número total de colonias por placa de levaduras y mohos por el factor de dilución apropiado (Schumacher et al., 2023, p. 415), en la presente investigación el factor de dilución es 1:10, por tanto, el resultado se presenta es de 0 UFC/mL.

Finalmente, los cálculos de presencia o ausencia de *E. coli* se realizaron conforme al *Instructivo técnico para Recuento de Coliformes y E. coli mediante Técnica Petrifilm AOAC 991.14* donde indica que, en caso de realizar una dilución, se debe registrar el número de colonias de cada dilución y multiplicar por el inverso de la dilución (Gobierno de Chile, 2015, p. 9-10). En este caso, al no existir colonias de *E. coli*, se reporta como *ausencia*.

Tabla 4-14: Recuento de aerobios mesófilos, hongos, levaduras y *Escherichia coli*

Determinación	Métodos de análisis	Resultado (UFC/mL)	Especificaciones USP # 42 (UFC/mL)	Cumplimiento
Microorganismos aerobios	AOAC 990.12	0.55	100	Cumple
Mohos	AOAC 997.02	0	10	Cumple
Levaduras	AOAC 997.02	0.05	10	Cumple
<i>Escherichia coli</i>	AOAC 991.14	Ausencia	Ausencia	Cumple

Realizado por: Kluth R., 2024.

En la tabla 4-14 se encuentra los resultados del control de calidad microbiológico del suero oral en donde, a su vez, se coteja con las especificaciones de la USP # 42. En primer lugar, tomamos en cuenta el parámetro de recuento de microorganismos aerobios, cuyo resultado mediante el uso de Petrifilm es 0.55 UFC/mL, podemos concluir que el nivel de microorganismos aerobios no excede el límite establecido por la USP # 42 por tanto la muestra cumple con el criterio de aceptación para la calidad.

Por otra parte, el recuento de mohos está reflejado en la tabla 4-14 de lo cual el resultado es 0 UFC/mL, en este caso la especificación solicita un valor máximo de 10 UFC/mL, quiere decir

que cumple el criterio de aceptación para la calidad dado por la USP # 42 garantizando así que el producto se encuentra seguro para el uso ya que se encuentra libre de contaminación por mohos.

Dado el resultado para *Escherichia coli* expresado en la tabla 4-14, no existe presencia del microorganismo en la muestra del producto final, según la USP # 42 la especificación dicta que debe existir ausencia, por tanto, se da cumplimiento a los requisitos de calidad, garantizando la seguridad ya que disminuye el riesgo de infecciones en los pacientes, además, se afirma que cumple la calidad necesaria para mantenerse como un producto farmacéutico.

4.7. Comparaciones entre fórmulas

Tabla 4-15: Comparación de la formulación del suero oral a base de agua de mar entre una fórmula comercial

Componentes	Pedialyte 60mEq				Suero oral a base de agua de mar			
	100 mL	500 mL	Ion	mEq	Componentes	100 mL	500 mL	mEq
Dextrosa monohidratada	1.188 g	5.94 g			Dextrosa monohidratada	1 g	5 g	-
Cloruro de sodio	175.70 mg	878.50 mg	Sodio	60	Sodio	250.01 mg	1250.03 mg	54
Citrato de sodio	289.20 mg	1446.00 mg	Cloruro	50	Cloruros	486.41 mg	2432.05 mg	69
Cloruro de potasio	150.60 mg	753.00 mg	Potasio	20	Potasio	20.19 mg	100.96 mg	3
Gluconato de zinc	6.00 mg	30 mg	Citrato	30	Zinc	2 mg	9.99 mg	-
					Magnesio	46.44 mg	232.18 mg	19
					Calcio	59.93 mg	299.67 mg	15
Excipientes: Acesulfamo-K, sucralosa, ácido cítrico, saborizante, colorante, agua purificada c.s					Excipientes: Ácido ascórbico, sacarina sódica, benzoato de sodio, sabor cereza, colorante, agua purificada			

Realizado por: Kluth R., 2024.

Se puede observar en la tabla 4-15 las fórmulas que serán sujetos de comparanza. En primer lugar, Pedialyte 60 mEq declara las cantidades en 100 mL, su concentración en la totalidad de la presentación y su concentración iónica en mEq/L presentándose los valores de 60, 50, 20 y 30 mEq/L para el sodio, cloruro, potasio y citrato, respectivamente. De la misma forma, en la fórmula del suero oral a base de agua de mar se presentan las cantidades en 100 mL, 500 mL y sus respectivos mEq/L. Al equiparar con la fórmula del suero oral a base de agua de mar con Pedialyte 60mEq, se aprecia una adición de dos iones más, los cuales son el magnesio y el calcio, resultando en una concentración iónica de 54, 69, 3, 19 y 15 mEq/L del sodio, cloruro, potasio, magnesio y calcio, respectivamente.

4.8. Envasado y etiquetado del producto terminado

El material del envase utilizado es PET con capacidad 500 mL, con un diseño de boquilla para una administración más cómoda por si un paciente pediátrico lo requiere consumir. A simple vista, el envase no presentó incompatibilidad con los componentes de la formulación, y esto permitió que se conserve mejor. El etiquetado del suero oral fue realizado bajo los requisitos de la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.



Ilustración 4-1: Diseño de la etiqueta

Realizado por: Kluth, R., 2024.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Se caracterizó de manera física el agua de mar revelando que el pH tuvo un valor de 7.78 que no genera un desequilibrio fisiológico a nivel del tracto gastrointestinal. La densidad registró un valor de 1.023 g/mL. En el aspecto fisicoquímico se cuantificaron las impurezas elementales de clase I según la USP # 42 presente en el agua de mar donde ningún metal pesado excedió los límites establecidos demostrándose el cumplimiento para usarse en formas farmacéuticas. Además, se cuantificó iones y oligoelementos para conocer el volumen necesario y porcentaje de dilución a usarse en la formulación. El estudio microbiológico dio cumplimiento a los requisitos de calidad de las distintas normas alimentarias y de aguas para el consumo humano.

Se estableció la formulación optimizada del suero oral conforme a características apropiadas del producto final. Se encontró el volumen de agua de mar idóneo cuyo valor fue de 166.67 mL para la formulación de 500 mL y se determinó la concentración en términos de dilución del agua de mar a utilizarse dentro del suero oral, cuyo valor fue de 33.33%, esto significa que la dilución encontrada no sobrepasa los límites diarios establecidos por el EFSA, FDA y NIH.

Se evaluó la calidad del producto terminado conforme al aspecto microbiológico de preparaciones acuosas para uso oral de la USP # 42 en donde los microorganismos de interés dieron cumplimiento a los criterios de aceptación asegurándose la inocuidad del producto final. El suero oral obtenido en los laboratorios de la facultad de ciencias satisface los requerimientos para consumo humano y es posible utilizarse como una alternativa segura para la reposición electrolítica en los pacientes con deshidratación.

5.2. Recomendaciones

Se recomienda profundizar y continuar el estudio de los efectos del agua de mar sobre patologías en las cuales la causa sea la falta de minerales y oligoelementos.

Ante la falta de información respecto a las características del agua marina y su prácticamente nula utilización en la medicina moderna, se recomienda tomar las formulaciones de la presente investigación y extrapolarlas a estudios clínicos en humanos para evaluar la seguridad y eficacia del suero oral bajo circunstancias patológicas.

GLOSARIO

Exposición Diaria Permitida (EDP): Es un valor una dosis exacta de una sustancia que tiene poca probabilidad de causar un efecto adverso si una persona lo ha ingerido y se expuso por debajo de la dosis diariamente durante toda su vida (INVIMA, 2022).

Impurezas elementales: Se conocen como contaminantes presentes en productos farmacéuticos. La USP # 42 especifica los límites que deben cumplir las impurezas elementales que pueden presentarse naturalmente o de manera intencionada y menciona que mínimo deben analizarse el cadmio, mercurio, arsénico y plomo (USP, 2019, p. 6663).

Ingesta diaria admisible: Se define como la porción de una sustancia que se encuentra en el agua o los alimentos y que su consumo diario durante la vida no representa un riesgo a la salud. Por lo general, se expresa en mg/kg/día, es decir miligramos por cada kilogramo de peso de la persona diariamente. Este concepto es aplicable para varias sustancias, por ejemplo, los aditivos usados en alimentos, medicamentos veterinarios y restos de plaguicidas (EFSA, 2020).

Referencia toxicológica: Es un valor al que se pueden exponer las personas con seguridad durante un tiempo determinado de una sustancia en cuestión (EFSA, 2020).

Valor diario: Corresponde a cantidades propuestas de elementos nutritivos que se recomiendan consumir de forma diaria, es importante que no deban excederse (FDA, 2023, p. 1).

BIBLIOGRAFÍA

ACOFARMA. Fichas de información técnica de zinc gluconato. [en línea]. [consulta: 3 enero 2024]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fbb6a2f23068c540.pdf>.

ALEMÁN MEDINA, Geanine Lissette. Suplemento de zinc y disminución de episodios de diarreas agudas en niños menores de cinco años hospital Carlos Lanfranco La Hoz 2019. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad de San Martín de Porres, Lima-Perú. 2021. págs. 5-10 [consulta: 13 de enero de 2024]. Disponible en: https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/7161/aleman_mgl.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

ALVARADO, Juan José & AGUILAR, José Francisco. “Batimetría, salinidad, temperatura y oxígeno disuelto en aguas del Parque Nacional Marino Ballena, Pacífico, Costa Rica”. *Revista de Biología Tropical*. [en línea], 2009, (Costa Rica), vol. 57 (1), págs. 22. [consulta: 15 de enero de 2024]. ISSN 0034-7744. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rbt/v57s1/art05v57s1.pdf>.

ÁLVAREZ CALATAYUD, Guillermo; et al. “Deshidratación: etiología, diagnóstico y tratamiento”. *Anales de Pediatría Continuada* [en línea], 2006, (España), vol. 4 (5), págs. 294-296. [consulta: 16 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-pdf-S1696281806736277>.

ASEAN AGENCIA ESPAÑOLA DE SEGURIDAD ALIMENTARIA Y NUTRICIÓN. *Mercurio*. [en línea]. España. [consulta: 23 enero 2024]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/mercurio.htm.

ATKINS, William. “The Estimation of Zinc in Sea Water using Sodium Diethyldithiocarbamate”. *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, vol. 20, n° 3, (1936), págs. 625.

BARRIONUEVO PELAEZ, Daniela Gabriela & FLORES VALDIVIEZO, Miriam Elizabeth. Complicaciones de quemaduras eléctricas en pacientes hospitalizados. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba-Ecuador. 2020. págs. 3-4. [consulta: 2024-02-19]. Disponible en:

<http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/7101/1/TESIS%20Barrionuevo%20Pelaez%20Daniela%20Gabriela%20Y%20Flores%20Valdiviezi%20Mirian%20%20-MED.pdf>.

BENEDÍ, Juana & ROMERO, Carmen. “Descongestivos nasales”. *Farmacia Profesional* [en línea], 2006, vol. 20 (9), págs. 60. [consulta: 20 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13094209>.

BIBLIOTECA DEL CONGRESO NACIONAL DE CHILE. *Decreto 3 Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano*. Chile, 2010.

BLANCO SANTOS, Ana. “Homeostasis del potasio”. *Monografías de Nefrología* [en línea], 2019, (España), vol. 1 (1), págs. 10-11. [consulta: 12 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-homeostasis-del-potasio-articulo-X2659800019000460>.

CALVO GUIRADO, J.L; et al. “Eficacia de nuevo enjuague oral con agua de mar versus clorhexidina 0,12% en la placa y la evaluación de la gingivitis”. *RCOE* [en línea], 2017, (España), vol. 22 (3), págs. 138. [consulta: 12 febrero 2024]. ISSN1138-123X. Disponible en: <https://rcoe.es/articulo/2/eficacia-de-nuevo-enjuague-oral-con-agua-de-mar-versus-clorhexidina-012-en-la-placa-y-la-evaluacion-de-la-gingivitis>

CASADO FERNÁNDEZ, Andrea. Revisión y análisis bibliográfico sobre Salmonella spp. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina. Valladolid-España. 2022. págs. 4-5. [consulta: 24 enero 2024]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/54356/TFG-M-N2556.pdf?sequence=1>.

CEVALLOS VILLALBA, María José & GALLEGOS TORRES, Pablo David. Conocimientos y prácticas de los padres sobre la prevención y manejo de la deshidratación por diarrea aguda en niños menores de 5 años que asisten a centros de desarrollo infantil públicos y privados en el sector del Valle De Cumbayá de la ciudad de Quito durante los meses mayo y junio del 2014. [en línea]. (Trabajo de titulación). Pontificia Universidad Católica Del Ecuador, Facultad de Medicina. Quito-Ecuador. 2014. págs. 2. [consulta: 22 enero 2024]. Disponible en: https://rraae.cedia.edu.ec/Record/PUCE_c48507649d052de4ab0f54adcdf48f3.

CHÁVEZ RAMOS, Kenia & BONILLA MARTÍNEZ, Dalia. “La formación de precipitados bajo el efecto de la acidez en el método de Mohr”. *Educación química* [en línea], 2014, (México), vol. 25 (4), págs. 440. [consulta: 22 enero 2024]. ISSN 0187-893-X. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v25n4/v25n4a6.pdf>.

CIFUENTES LEMUS, Juan Luis & CUPUL MAGAÑA, Fabio Germán. *Temas sobre investigaciones costeras* [en línea]. Jalisco-México: 1ª ed, 2014. [consulta: 16 enero 2024]. ISBN 9786077420545. Disponible en:

<http://www.cuc.udg.mx/sites/default/files/publicaciones/2014%20-%20Temas%20sobre%20Investigaciones%20Costeras.pdf>

COOK, Nancy; et al. “Sodium and health—concordance and controversy”. *The BMJ* [en línea], 2020, (United States of América), vol. 369, págs. 1. [consulta: 3 diciembre 2023]. ISSN 17561833. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7318881/>.

CORTÁZAR PEÑA, Nydia Faride & RODRÍGUEZ PEÑA, Laura Constanza. Estimación del riesgo del consumo de edulcorantes artificiales usados como excipientes en formas farmacéuticas soluciones orales en niños de 0 a 5 años. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad De Ciencias Aplicadas Y Ambientales. Bogotá-Colombia. 2017. págs. 20-35. [consulta: 16 febrero 2024]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/676/ESTIMACION%20DEL%20RIESGO%20DE%20CONSUMO%20DE%20EDULCORANTES%20ARTIFICIALES%20USADOS%20COMO%20EXCIPIENTES%20EN%20FORMAS%20FARMACEUTICAS%20SOLUCIONES%20ORALES%20EN%20NIÑOS%20DE%200%20A%205%20AÑOS.pdf>

CRAWFORD, Ann & HARRIS, Helene. “Equilibrio del calcio y fósforo”. *Nursing* [en línea], 2012, (United States of America), vol. 30 (4), pág. 9. [consulta: 17 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nursing-20-pdf-S0212538212700511>

DE MATERÁN, Mercedes; et al. “Terapia de rehidratación oral en pacientes deshidratados por diarrea aguda infantil”. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* [en línea], 2014, (Venezuela), vol. 77 (1), págs. 48-50. [consulta: 5 diciembre 2023]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/avpp/v77n1/art09.pdf>.

EFSA. *Ingesta diaria admisible* [blog]. Bélgica, 2020. [consulta: 18 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/glossary/acceptable-daily-intake>.

EFSA. *Valor de referencia toxicológico* [blog]. Bélgica, 2020. [consulta: 18 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/glossary/toxicological-reference-value>.

EFSA. *Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain* [blog]. Bélgica: Wiley-Blackwell Publishing Ltd, 2009. [consulta: 18 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/980>.

EFSA. “Scientific Opinion on Arsenic in Food”. *EFSA Journal* [en línea], 2009, (Bélgica), vol. 7 (10), págs. 1-9. [consulta: 12 enero 2024]. ISSN 18314732. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2009.1351>.

EFSA. “Dietary reference values for chloride”. *EFSA Journal* [en línea], 2019, (Bélgica), vol. 17 (9), págs. 1. [consulta: 14 enero 2024]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5779>.

EFSA. “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc”. *EFSA Journal* [en línea], 2014, (Bélgica), vol. 12 (10), págs 1. [consulta: 14 enero 2024]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2014.3844>.

EFSA. “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium”. *EFSA Journal* [en línea], 2015, (Bélgica), vol. 13 (5), págs. 1. [consulta: 14 enero 2024]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4101>.

EFSA. “Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium”. *EFSA Journal* [en línea], 2015, (Bélgica), vol. 13 (7), págs. 1. [consulta: 14 enero 2024]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4186>

EFSA. “Dietary reference values for chloride”. *EFSA Journal* [en línea], 2019, (Bélgica), vol. 17(9), págs. 1. [consulta: 09 enero 2024]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5779>.

ENCUESTA NACIONAL DE SALUD Y NUTRICIÓN. Reportes de la ENSANUT. *Estudios Temáticos INEC* [en línea], 2018, (Ecuador), vol. 1, pág. 35. [consulta: 17 noviembre 2023]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Bibliotecas/Libros/Reportes/Reportes_ENSANUT_Vol1_Salud_de_la_Ninez.pdf.

ESENCIA MARINA. *Agua De Mar Para Consumo Humano / Salud - Deporte – Cocina.* [blog]. Ecuador, 2016. [consulta: 16 septiembre 2023]. Disponible en: <https://esenciamarina.org/>.

FAO/OMS. “Norma para las aguas minerales naturales CXS 108-1981”. [en línea], 2019, pág. 3. [consulta: 21 enero 2024]. Disponible en: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B108-1981%252FCXS_108s.pdf.

FDA. *El sodio en su dieta*. [blog]. United States of América: 2021. [consulta: 13 enero 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/84178/download>.

FDA. *Valor Diario y Porcentaje de Valor Diario en las etiquetas de información nutricional y complementaria*. [blog]. United States of América: 2023 [consulta: 13 enero 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137914/download>.

FLÓREZ, Denise Antonella & BERNABÉ, Blanca Valero. “El agua de mar en la alimentación y en la terapéutica”. *Boletín Sociedad Española Hidrología Médica* [en línea], 2015, (España), vol. 30 (1), págs. 38-41. [consulta: 18 diciembre 2023]. ISSN 02142813. Disponible en: [https://hidromed.org/hm/images/pdf/0378.BSEHM%202015_30\(1\)37-55_Flores-Calle_Agua.pdf](https://hidromed.org/hm/images/pdf/0378.BSEHM%202015_30(1)37-55_Flores-Calle_Agua.pdf).

FREIGE, Christopher & SPRY, Carolyn. “Oral Rehydration Solutions versus Drink of Choice in Children with Dehydration: A Review of Clinical Effectiveness”. *CADTH Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal* [en línea]. 2020, (United States of America), pág. 1. [consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562935/>.

GALETOVIC CARABANTES, Alexandra & DE FERNICOLA, Nilda. “Arsénico en el agua de bebida: un problema de salud pública”. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [en línea], 2003, (Brasil), vol. 39 (4), págs. 366. [consulta: 15 enero 2024]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/vHTyjYryJZ8PrsqRy33pSSN/?format=pdf&lang=es>.

GARCÍA CHAMERO, Arianna; et. al. “Distribución de mercurio en la Bahía de Cienfuegos. Evaluación de *Perna viridis* (Mollusca: Bivalvia) como bioconcentrador”. *Revista Cubana de Química* [en línea], 2016, (Cuba), vol. 28 (1), pág. 516. [consulta: 02 octubre 2023]. ISSN 2224-5421. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ind/v28n1/ind12116.pdf>.

GARCÍA GABARRA, Antoni. “Niveles máximos de vitaminas y minerales en complementos alimenticios en Europa”. *Nutrición Hospitalaria* [en línea], 2019, (España), vol. 36 (3), págs. 732. [consulta: 15 diciembre 2023]. ISSN 0212-1611. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v36n3/1699-5198-nh-36-03-00729.pdf>.

GARCÍA HERRERO, M; et al. “Deshidratación aguda”. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría* [en línea], 2020, (España), vol. 1, págs. 216-217. [consulta: 12 octubre

2023]. ISSN 2171-8172. Disponible en:
https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/17_deshidratacion.pdf.

GOBIERNO DE CHILE. “Instructivo Técnico para Recuento de Coliformes y E. coli mediante Técnica Petrifilm AOAC Official Method 991.14 ó 998.08” [en línea], 2015, (Chile), págs. 9-10. [consulta: 20 febrero 2024]. IT-LAB-16-v02. Disponible en:
<https://www.sag.gob.cl/sites/default/files/it-lab-16-v02.pdf>.

GONZÁLEZ FREIRE, Lara & DÁVILA POUSA, María Carmen. “Fórmulas orales líquidas”. *Boletín Farmacotecnia* [en línea], 2021, (España), vol. 9 (1), págs. 14-15. [consulta: 3 febrero 2024]. ISSN 2386-4311. Disponible en:
https://www.sefh.es/fichadjuntos/BOLETINFARMACOTECNIA_2021_01.pdf.

GRACIA, Ángel. “La terapia con plasma marino”. *Natura Medicatrix*, vol. 19, n°6, (2001), (España), pág. 292.

GUERRERO BECERRA, Martín; et al. “Cólera”. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* [en línea], 2022, (México), vol. 42 (1), pág. 22. [consulta: 24 enero 2024]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2022/ei221d.pdf>.

GWOREK, Barbara; et al. “Mercury in Marine and Oceanic Waters-a Review”. *Water, Air, & Soil Pollution* [en línea], 2016, vol. 227 (10), pág. 7. [consulta: 08 enero 2024]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013138/>.

HARO GARCÍA, Arturo. Impacto de los efluentes de una planta desaladora sobre el recurso marino. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad de Sonora. México. 2011. págs. 24-26. [consulta: 14 octubre 2023]. Disponible en:
<http://tesis.uson.mx/digital/tesis/docs/12642/Capitulo3.pdf>.

HERNÁNDEZ AYÓN, J; et al. “Relación pH-densidad en el agua de mar”. *Ciencias Marinas* [en línea], 2003, (México), vol. 29 (4), pág. 498. [consulta: 3 febrero 2024]. Disponible en:
<https://www.scielo.org.mx/pdf/ciemar/v29n4/v29n4a12.pdf>.

HERRERA, Adela Isabel; et al. “Medición de la ingestión de sodio en la dieta de un grupo de niños entre uno y 18 meses de edad en una consulta pediátrica en Cali, Colombia”. *Biomedica* [en línea], 2016, (Colombia), vol. 36 (4), pág. 515. [consulta: 24 noviembre 2023]. Disponible en:
<https://www.scielo.org.mx/pdf/ciemar/v29n4/v29n4a12.pdf>.

HIDALGO ARELLANO, Luis Renán. Determinación de la prevalencia de Salmonella entérica, en carne de cerdo comercializada en mercados de la ciudad de Quito, los factores asociados al riesgo de infección e identificación de genes de resistencia de las cepas por medio de métodos microbiológicos y moleculares. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad Central del Ecuador. Quito-Ecuador. 2022. págs. 53-54. [consulta: 8 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.dspace.uce.edu.ec/server/api/core/bitstreams/e5c88cfe-ea74-45ca-a3a7-f5a4ea94da2e/content>.

IBNORCA. *Compendio Normativo sobre Calidad del Agua para Consumo Humano NB 512* [en línea]. Bolivia, 2018. [consulta: 27 enero 2024]. ICS 13.06020. Disponible en: <https://www.bivica.org/files/normativa-calidad-agua.pdf>.

INTRIAGO ZAMBRANO, Jazmin Andrea & HURTADO CAMPAÑA, Mauricio Javier. Prevalencia de Enfermedades Diarreicas en Niños Menores de 5 Años Atendidos en el Centro de Salud # 4 de la Ciudad de Guayaquil 2017. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Guayaquil-Ecuador. 2018. págs. 16-43. [consulta: 15 mayo 2023]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/10045/1/T-UCSG-PRE-MED-ENF-406.pdf>.

INVIMA. *Guía para la validación de los procesos de limpieza en la fabricación de productos farmacéuticos* [en línea]. Colombia: 2022. [consulta: 06 febrero 2024]. Disponible en: <https://gqspcolombia.org/wp-content/uploads/2022/10/GUIA-PARA-LA-VALIDACION-DE-LOS-PROCESOS-DE-LIMPIEZA-EN-LA-FABRICACION-DE-PRODUCTOS-FARMACEUTICOS.pdf>.

JAHNEN DECHENT, Wilhelm & KETTELER, Markus. “Magnesium basics”. *Clinical Kidney Journal* [en línea], 2012, (Germany), vol. 5 (1), págs. 3-6. [consulta: 08 febrero 2024]. ISSN 20488505. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4455825/>.

JEBSEN & JESSEN LIFE SCIENCE GMBH. *Dextrose Wholesale: Use & Effects | B2B Trader.* [blog]. 2023. [consulta: 16 febrero 2024]. Disponible en: <https://jj-lifescience.de/en/products/dextrose>.

JIMÉNEZ HEINERT, María Elena; et al. “Plasma acoplado inductivamente en espectroscopia de emisión óptica (ICP-OES)”. *RECIMUNDO* [en línea], 2020, (Ecuador), vol. 4 (4), pág. 8. [consulta: 01 febrero 2024]. Disponible en: [10.26820/recimundo/4.\(4\).octubre.2020.4-12](https://doi.org/10.26820/recimundo/4.(4).octubre.2020.4-12)

KARBASDEHI, Vahid Noroozi; et. al. “Indicator bacteria community in seawater and coastal sediment: the Persian Gulf as a case”. *Journal of Environmental Health Science & Engineering* [en línea], 2017, vol. 15 (6), pág. 10. [consulta: 27 enero 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345169/pdf/40201_2017_Article_266.pdf.

LABORATOIRES QUINTON INTERNATIONAL. *Totum Electrolytes Nutrición Deportiva Avanzada*. [blog]. España, 2019. [consulta: 2 enero 2024]. Disponible en: https://es.totumspport.com/productos/hidratacion-deportiva/totum-electrolytes?_gl=1*_bdvt6o*_ga*ODUzNDc2OTc2LjE3MDE2ODI5ODI.*_ga_DDEHHV6HPC*MTcwNDMyMzI1My4yLjEuMTcwNDMyMzMzMzMC40Ni4wLjA.

LABORATORIOS JAYOR. *Ficha Técnica Solución Dextrosa Jayor Dextrosa 5 % Solución Parenteral de Gran Volumen*. [en línea], 2017, [consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: <https://jayor.com.ar/wp-content/uploads/2017/07/FICHA-TECNICA-Solucion-Dextrosa-Jayor-2.pdf>.

LABORATORIUM DISCOUNTER. *D (+)-Glucosa monohidrato 99,5+% Grado Alimenticio*. [en línea], 2024, [consulta: 2 enero 2024]. Disponible en: <https://www.laboratoriumdiscounter.nl/es/d-glucosa-monohidrato-995-grado-alimenticio.html>.

LAMONT-DOHERTY EARTH OBSERVATORY. *Chloride and Salinity*. [en línea], 2011, [consulta: 12 enero 2024]. Disponible en: <https://www.ldeo.columbia.edu/edu/k12/snapshotday/activities/2011/Classroom%20HS%20activity/chloride%20conversion/Chloride%20and%20Salinity.pdf>.

LARREA MURRELL, Jeny Adina; et. al. “Bacterias indicadoras de contaminación fecal en la evaluación de la calidad de las aguas: revisión de la literatura”. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* [en línea], 2013, (Cuba), vol. 44 (3), pág. 26. [consulta: 24 enero 2024]. ISSN 0253-5688. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181229302004>.

LENNTECH. *Calcium (Ca) - Chemical properties, Health and Environmental effects*. [blog]. 2009. [consulta: 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.lenntech.com/periodic/elements/ca.htm>.

LENNTECH. *Potassium (K) - Chemical properties, Health and Environmental effects*. [blog]. 2009. [consulta: 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.lenntech.com/periodic/elements/k.htm>.

LENNTech. *Sodium (Na) - Chemical properties, Health and Environmental effects.* [blog]. 2009. [consulta: 23 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.lenntech.com/periodic/elements/na.htm>.

LOZANO, María del Carmen; et al. *Manual de tecnología farmacéutica.* 1era. Barcelona-España: Elsevier España, 2012. ISBN 978-84-8086-600-2. págs. 363-364.

MAUGHAN, R.J. & SHIRREFFS, S.M. “Dehydration and rehydration in competitive sport”. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* [en línea], 2010, vol. 20 (3), págs. 40-42 [consulta: 24 diciembre 2023]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0838.2010.01207.x>.

MEDCLIC. *Programa educativo sobre el Mediterráneo y su litoral.* [en línea]. [consulta: 13 junio 2023]. Disponible en: https://medclic.es/uploads/filer_public/8e/91/8e91b273-6459-467f-9ae8-6be61d948287/u2_aguademar_medclic_cast.pdf.

MENTE, Andrew; et al. “Sodium intake and health: What should we recommend based on the current evidence?”. *Nutrients* [en línea], 2021, vol. 13 (9), pág. 1. [consulta: 24 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8468043/pdf/nutrients-13-03232.pdf>.

MERCK. *Tri-Sodium Citrate Dihydrate.* [en línea]. [consulta: 2 enero 2024]. Disponible en: https://www.merckmillipore.com/INTL/en/product/tri-Sodium-citrate-dihydrate,MDA_CHEM-106448?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F.

MINISTERIO DE AGRICULTURA. *Instructivo técnico de análisis para recuento de microorganismos aerobios mesófilos mediante técnica Petrifilm AOAC Official Method 990.12* [en línea], Chile: 2023. [consulta: 3 febrero 2024]. D-ATR-AAT-14. Disponible en: <https://www.sag.cl/sites/default/files/RAM-Petrifilm-OMA-AOAC-990.12-%20D-ATR-AAT-14.pdf>.

MIRACOSTA OCEANOGRAPHY. *Propiedades del Agua de Mar.* [blog]. [consulta: 11 noviembre 2023]. Disponible en: [https://espanol.libretexts.org/Geociencias/Oceanograf%C3%ADa/Oceanograf%C3%ADa_101_\(Miracosta\)/07%3A_Propiedades_de_Agua_de_mar/7.01%3A_Propiedades_de_Agua_de_Mar](https://espanol.libretexts.org/Geociencias/Oceanograf%C3%ADa/Oceanograf%C3%ADa_101_(Miracosta)/07%3A_Propiedades_de_Agua_de_mar/7.01%3A_Propiedades_de_Agua_de_Mar).

MIYAHIRA, Juan. “Magnesio, un electrolito algo olvidado”. *Revista Medica Herediana* [en línea], 2018, (Perú), vol. 29 (2), pág. 67. [consulta: 28 noviembre 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2018000200001.

MOHD NANI, Samihah Zura: et al. “Potential health benefits of deep sea water: A review”. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* [en línea], 2016, págs. 1-4. [consulta: 04 enero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221345/pdf/ECAM2016-6520475.pdf>.

MOLINA, Juan. “Deshidratación. Rehidratación oral y nuevas pautas de rehidratación parenteral”. *Pediatría Integral* [en línea], 2019, (España), vol. 23 (2), págs.99-100. [consulta: 5 junio 2023]. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2019/xxiii02/05/n2-098-105_JuanMolina.pdf.

NAMDAR, Thomas; et al. “Transdermal fluid loss in severely burned patients”. *GMS German Medical Science* [en línea], 2010, vol. 8, págs. 1-2. [consulta: 19 febrero 2024]. ISSN 1612-3174. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2975262/pdf/GMS-08-28.pdf>.

NAVALE, Archana & PARANJAPE, Archana. “Glucose transporters: physiological and pathological roles”. *Biophys Rev* [en línea], 2016, vol. 8, págs. 8. [consulta: 22 febrero 2024]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5425736/pdf/12551_2015_Article_186.pdf.

NAZATE CHUGA, Zuly Rivel; et al. Principales agentes etiológicos de las enfermedades diarreicas agudas infantiles en Chimborazo, Ecuador. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental* [en línea], 2022, vol. 62 (4), págs. 715. [consulta: 25 febrero 2024]. ISSN 1690-4648. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/01/1412407/546-1673-1-pb.pdf>.

NTE INEN 183:2013. *Pescado fresco refrigerado o congelado requisitos* [en línea], 2013. Ecuador: s.n. [consulta: 27 enero 2024]. ISBN 664.94-664.028.8. Disponible en: <https://faolex.fao.org/docs/pdf/ecu122184anexo.pdf>.

NTE INEN 1108. *Agua potable. Requisitos.* [en línea], 2014. Ecuador: s.n. [consulta: 27 enero 2024]. Disponible en: <https://www.insistec.ec/images/insistec/02-cliente/07-descargas/NTE%20INEN%201108%20-%20AGUA%20POTABLE.%20REQUISITOS.pdf>.

NTE INEN 1529-5. *Control microbiológico de los alimentos. Determinación de la cantidad de microorganismos aerobios mesófilos. Rep.* [en línea], 2006. Ecuador: s.n. [consulta: 27 enero 2024]. Disponible en:

<https://ia802906.us.archive.org/16/items/ec.nte.1529.5.2006/ec.nte.1529.5.2006.pdf>

OCU. *Plomo y cadmio: nuevos límites.* [en línea]. 2021. [consulta: 23 enero 2024]. Disponible en: <https://www.ocu.org/alimentacion/seguridad-alimentaria/noticias/limites-cadmio-plomo>.

OGOBUIRO, Ifeanyichukwu; et al. “Physiology, Gastrointestinal”. *StatPearls* [en línea], 2023 [consulta: 22 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537103/>.

ONU. *La biodiversidad y los ecosistemas marinos mantienen la salud del planeta y sostienen el bienestar social.* [blog]. 2020. [consulta: 11 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.un.org/es/chronicle/article/la-biodiversidad-y-los-ecosistemas-marinos-mantienen-la-salud-del-planeta-y-sostienen-el-bienestar>.

OMS. *Enfermedades diarreicas.* [blog]. 2024. [consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.

OSPINA, Iván. *Ficha Técnica Citrato de sodio dihidratado.* [blog]. Medellín: 2020. [consulta: 2 enero 2024]. Disponible en: <https://www.dqisa.com/wp-content/uploads/2020/12/CITRATO-DE-SODIO.pdf>.

PAREDES ESPINOZA, Branly Aldair. Análisis de coliformes fecales en alimentos comercializados en mercados del Perú: Una revisión narrativa. [en línea]. (Trabajo de titulación) (Pregrado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica. Lima-Perú. 2022. págs. 24. [consulta: 24 enero 2024]. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/18319/Paredes_eb.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

JUSTIN, Patricia & DHAMOON, Amit. “Physiology, Digestion”. *StatPearls* [en línea], 2022. [consulta: 22 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544242/>.

PEMBERTHY, Diana; et al. “Assessment of chromium, lead and mercury in seawater and some fish species from the Gulf of Urabá, Colombian Caribbean: a baseline study”. *Environmental Science and Pollution Research* [en línea], 2021, (Colombia), vol. 28. págs.

16804. [consulta: 07 noviembre 2023]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11356-020-11894-7>.

PEÑA PULLA, Evelyn. Calidad de agua. (Trabajo de titulación). Escuela Superior Politécnica del Litoral. Guayaquil-Ecuador. 2007. pág. 2. [consulta: 08 noviembre 2023].

PÉREZ LÓPEZ, M; et al. “Niveles de plomo y cadmio en agua marina y lapas (*Patella vulgata* L.) de la Ría de Vigo”. *Revista de Toxicología* [en línea], 2003, (España), vol. 20 (1), pág. 20. [consulta: 09 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/919/91920104.pdf>.

QUIJJE LÓPEZ, Luber Javier; et al. “Abundancia, composición y diversidad del zooplancton en la zona de Cojimíes - Manabí, durante los meses de mayo a octubre del 2018”. *Dom. Cien* [en línea], 2020, (Ecuador), vol. 6 (3), págs. 737. [consulta: 18 noviembre 2023]. ISSN 2477-8818.

RAMÍREZ HERNÁNDEZ, Javier; et al. “Propuesta de una nueva clasificación de los oligoelementos para su aplicación en nutrición, oligoterapia, y otras estrategias terapéuticas”. *Nutricion Hospitalaria* [en línea], 2015, (España), vol. 31 (3), págs. 1021. [consulta: 15 noviembre 2023]. ISSN 16995198. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v31n3/04revision04.pdf>.

REGAN, Abby & HOTWAGNER, David. Burn Fluid Management. *StatPearls* [en línea], 2023. [consulta: 19 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534227/>.

REINOSO TRUJILLO, Kory Anahi; et al. “Actualización en el manejo de paciente quemado”. *Recimundo* [en línea], 2022, (Ecuador), vol. 6 (4), págs. 125-131. [consulta: 14 diciembre 2023]. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/1823/2177>.

REY CRESPO, Francisco. Estudio sobre el empleo de macroalgas marinas como suplemento de minerales en vacuno de leche en régimen ecológico. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidade de Santiago de Compostela, Facultade de Veterinaria. Lugo-España. 2014. Pág. 94. [consulta: 11 junio 2023]. Disponible en: <https://minerva.usc.es/xmlui/handle/10347/12106>.

RUBIO, C; et al. “Alimentos funcionales El zinc: oligoelemento esencial”. *Nutr Hosp* [en línea], 2007, (España), vol. 22 (1), págs. 103. [consulta: 02 octubre 2023]. ISSN 0212-1611. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n1/alimentos1.pdf>.

SAID RAZA, Tengku; et al. Accumulation of essential (copper, iron, zinc) and non-essential (lead, cadmium) heavy metals in *Caulerpa racemosa*, sea water, and marine sediments of Bintan Island, Indonesia [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research* [en línea], 2022, vol. 10 (699), pág. 3. [consulta: 17 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8894816/pdf/f1000research-10-120569.pdf>.

SANABRIA BRASSART, J; et al. “Encuesta poblacional a usuarios de lavados nasales con agua de mar seguimiento de la recomendación médica, hábitos de uso, percepción de beneficios y satisfacción global”. *Acta Pediátrica Española* [en línea], 2020, (España), vol. 78, (3-4), ISSN 0001-6640. Disponible en: <https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/1682-encuesta-poblacional-a-usuarios-de-lavados-nasales-con-agua-de-mar-seguimiento-de-la-recomendacion-medica-habitos-de-uso-percepcion-de-beneficios-y-satisfaccion-global>.

SANT JOAN DE DÉU. Sueros de rehidratación oral (SRO). [en línea]. [consulta: 11 noviembre 2023]. Disponible en: <https://faros.hsjdbcn.org/es/articulo/sueros-rehidratacion-oral-sro>.

SANTOS, Silvia; et al. “Biodisponibilidad de minerales quelados y no quelados: una revisión sistemática”. *Revista Chilena de Nutrición* [en línea], 2018, (Chile), vol. 45 (4), pág. 382. [consulta: 03 diciembre 2023]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchnut/v45n4/0717-7518-rchnut-45-04-381.pdf>.

SATTAR SAUD, Bin Abdul & SINGH, Shashank. “Bacterial Gastroenteritis” *StatPearls Publishing* [en línea], 2023, pág. 1. [consulta: 18 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513295/>.

SCHUMACHER, April; et al. “3M™ Petrifilm Yeast and Mold Count Plate for the Enumeration of Yeasts and Molds in Dried Cannabis Flower: AOAC Official Method SM 997.02”. *Journal of AOAC INTERNATIONAL* [en línea], 2023, (United States of America), vol. 106 (2), pág. 415. [consulta: 19 febrero 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsac114>.

SETTI, Ibtissame; et al. “Characteristics and dynamics of Salmonella contamination along the coast of agadir, Morocco”. *Applied and Environmental Microbiology* [en línea], 2009, (Marruecos), vol. 75 (24), pág. 7700. [consulta: 27 enero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2794122/pdf/1852-09.pdf>.

SIGRIST, Mirna. Estudio por fi hg AAS de las especies de arsénico en aguas naturales, sus transformaciones químicas y su influencia en la producción láctea de la Cuenca Santafesina. [en línea]. (Trabajo de titulación) (Maestría). Universidad Nacional del Litoral. Santa Fé-Argentina. 2000. págs. 24-25. [consulta: 15 enero 2024]. Disponible en: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/199/Tesis.pdf?sequence=1>.

SISTEMAS AVANZADOS DE ANALISIS S.L., *V. parahaemolyticus* y *V. cholerae* ISO 21872-1:2017. [en línea]. Valladolid: 2012. [consulta: 08 febrero 2024]. Disponible en: https://www analisisavanzados.com/modules/mod_tecdata/Vibrio%20ISO%2021872-1_2017.pdf.

SOLÍS CASTRO, Yuliana; et al. “La conductividad como parámetro predictivo de la dureza del agua en pozos y nacientes de Costa Rica”. *Revista Tecnología en Marcha* [en línea], 2018, (Costa Rica), vol. 31 (1), págs. 36-37. [consulta: 06 febrero 2024] ISSN 0379-3982. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/tem/v31n1/0379-3982-tem-31-01-35.pdf>.

ŠTANFEL, Danijela; et al. “The Role of Seawater and Saline Solutions in Treatment of Upper Respiratory Conditions”. *Mar Drugs* [en línea], 2022, vol. 20 (5), pág. 1. [consulta: 04 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9147352/>.

STEVENS, Rollin H; et al. “Isotonic Sea Water in Therapeutics”. *BUFFALO MEDICAL JOURNAL* [en línea], 1913, vol. 68 (7), págs. 375-380. [consulta: 13 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8732112/pdf/buffmedj137891-0001.pdf>.

STRAZZULLO, Pasquale & LECLERCQ, Catherine. “Sodium”. *Advances in Nutrition* [en línea], 2014, (Italy), vol. 5 (2), pág. 188. [consulta: 14 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951800/>.

TORRES, E; et al. “Removal of cadmium ions by the marine diatom *Phaeodactylum tricorutum* Bohlin accumulation and long-term kinetics of uptake”. *Bioresource Technology* [en línea], 1998, (España), vol. 63 (3), pág. 213. [consulta: 14 febrero 2024]. Disponible en: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/13845/Herrero_Concepcion_1998_Removal_cadmium_ions_diatom_Phaeodactylum_tricorutum.pdf;jsessionid=ED31C6F090D211D281FC547CDFC3DF4E?sequence=2.

TRUJILLO HERNÁNDEZ, Erika Lourdes. Desarrollo de una formulación de ácido ascórbico, gomitas para uso pediátrico. [en línea]. (Trabajo de titulación). Universidad Nacional

Autónoma De México. México D.F-México. 2013. págs. 1-22. [consulta: 3 febrero 2024]. Disponible en: https://www.zaragoza.unam.mx/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_trujillo_hernandez.pdf.

TURCK, Dominique; et al. “Dietary reference values for chloride”. *EFSA Journal* [en línea], 2019, vol. 17 (9), págs. 6-7. [consulta: 09 enero 2024]. Disponible en: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5779>.

UNICEF. *Agua y hambre: Cuatro cosas que necesitas saber.* [en línea]. 2022. [consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/historias/agua-hambre-cosas-que-necesitas-saber>.

URDAMPILLETA, A; et al. “Protocolo de hidratación antes, durante y después de la actividad físico-deportiva”. *European Journal of Human Movement* [en línea], 2013, (España), vol. 31, pág. 64. [consulta: 5 junio 2023]. ISSN 0214-0071. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2742/274229586004.pdf>.

USP. *Farmacopea de los Estados Unidos de América 38: Formulario Nacional 33.* [en línea]. Rockville-USA: 2015. [consulta: 16 septiembre 2023].

USP. *Farmacopea de los Estados Unidos de América 42: formulario nacional 37.* [en línea]. Rockville-USA: 2019. [consulta: 18 septiembre 2023].

VALDÉS, F. “Vitamina C”. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [en línea], 2006, (España), vol. 97 (9), pág. 558. [consulta: 3 febrero 2024]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-vitamina-c-articulo-13095269>.

VALLEJO PIZANAN, Joselyn Silvana. Evaluación del efecto del agua de mar como potenciador mineral en la etapa parto en vacas Holstein mestizas. [en línea]. (Trabajo de titulación). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias Pecuarias. Riobamba-Ecuador. 2023. pág. 14. [consulta: 04 septiembre 2023]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/18659/1/17T01845.pdf>.

VEGA PÉREZ, Rebeca; et al. “Impacto de la nutrición e hidratación en el deporte”. *El residente* [en línea], 2016, (México), vol. 11 (2), pág. 82. [consulta: 07 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2016/rr162d.pdf>.

WALCZAK NOWICKA, Lucja Justyna & HERBET, Mariola. “Sodium Benzoate—Harmfulness and Potential Use in Therapies for Disorders Related to the Nervous System: A Review”. *Nutrients* [en línea], 2022, vol. 14 (7), pág. 1. [consulta: 10 septiembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9003278/pdf/nutrients-14-01497.pdf>.

WANG, Ningxin; et al. “Arsenic Occurrence and Cycling in the Aquatic Environment: A Comparison between Freshwater and Seawater”. *Water* [en línea], 2023, vol. 15 (1), pág. 10. [consulta: 16 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4441/15/1/147/htm>.

WEYH, Christopher; et al. “The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System”. *Nutrients* [en línea], 2022, vol. 14 (3), pág. 1. [consulta: 22 diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8840645/pdf/nutrients-14-00644.pdf>.

XIAN, Pengfei; et al. “Influence of Differences in the Density of Seawater on the Measurement of the Underwater Gravity Gradient”. *Sensors* [en línea], 2023, vol. 23 (2), pág. 2. [consulta: 22 diciembre 2023]. ISSN 14248220. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8220/23/2/714>.

YANG, Jinsong; et al. “Absolute quantification of viable *Vibrio cholerae* in seawater samples using multiplex droplet digital PCR combined with propidium monoazide”. *Frontiers in Microbiology* [en línea], 2023, vol. 14, pág. 2. [consulta: 22 diciembre 2023]. ISSN 1664302X. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10288211/>.

ZHANG, Nan; et al. “Selective Adsorption of Potassium in Seawater by CoHCF Thin Film Electrode and Its Electrochemical Desorption/Regeneration”. *Materials* [en línea], 2021, vol. 14 (13), pág. 1. [consulta: 13 enero 2024]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1996-1944/14/13/3592>.

ZHAO, Na; et al. “A new approach for estimating dissolved oxygen based on a high-accuracy surface modeling method”. *Sensors* [en línea], 2021, vol. 21 (12), págs. 1. [consulta: 13 enero 2024]. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8220/21/12/3954>.

ANEXOS

ANEXO A: MEDICIÓN DE LA DENSIDAD DEL AGUA DE MAR USADA COMO MATERIA PRIMA



ANEXO B: DETERMINACIÓN DE CLORUROS POR EL MÉTODO DE MOHR



ANEXO C: INFORME DE LOS RESULTADOS FISICOQUÍMICOS DE METALES PESADOS Y ZINC PRESENTE EN EL AGUA DE MAR USADO COMO MATERIA PRIMA



INFORME DE RESULTADOS

INF.DIV-FQ.70236a

DATOS DEL CLIENTE

Cliente:	KLUTH CAMPOS RICARDO MARCEL
Dirección:	TISALEO / ENTRE PANAMERICANA SUR 4-166 Y CAMINO REAL
Teléfono:	0983755747

DATOS DE LA MUESTRA

Descripción:	Agua de mar		
Lote	----	Contenido Declarado:	500mL
Fecha de Elaboración:	---	Fecha de Vencimiento:	---
Fecha de Recepción:	2023-11-28	Hora de Recepción	11:27:39
Fecha de Análisis:	2023-11-29	Fecha de Emisión:	2023-12-14
Material de Envase:	PET		
Toma de Muestra realizada por:	EL CLIENTE		
Observaciones:	Los resultados reportados en el presente informe se refieren a los datos y las muestras entregadas por el cliente a nuestro laboratorio.		

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Color:	Característico.	Olor:	Característico.
Estado:	Líquido.	Conservación:	Al Ambiente
Temperatura de la muestra:	AMBIENTE		

RESULTADOS FISICOQUÍMICO

PARAMETROS	RESULTADO	UNIDAD	METODO DE ANALISIS INTERNO	METODO DE ANALISIS DE REFERENCIA
¹¹⁰ ARSENICO	0.0026	mg/L	MFQ-106	EPA3005 A, Rev. 01, 1992 EPA 6010 B, December 1996 Standard Methods Ed. 23, 2017, 3120 B/ Espectroscopia de emisión atómica con plasma inductivamente acoplado ICP
¹¹⁰ CADMIO	<0.001	mg/L	MFQ-132	SM, Ed. 24, 2022, 3111B-Cd/ AAS llama aire C2H2
¹¹⁰ PLOMO	<0.001	mg/L	MFQ-102	EPA 3005A, EPA 6010B, SM Ed. 23, 2017, 3120B/ Espectroscopia de emisión atómica con plasma inductivo acoplado ICP
¹¹⁰ MERCURIO	<1.00	µg/L	MFQ-101	SM, Ed.23, 2017, 3112B/ Espectrofotometría de AA generación de hidruros
*ZINC	<0.20	mg/L	MFQ-95	SM, Ed.24, 2022, 3111B-Zn/ Espectrofotometría AA por llama aire acetileno

ANEXO D: INFORME DE LOS RESULTADOS MICROBIOLÓGICOS EN EL AGUA DE MAR USADA COMO MATERIA PRIMA



INFORME DE RESULTADOS

INF.DIV-MI.70595a

DATOS DEL CLIENTE

Cliente:	KLUTH CAMPOS RICARDO MARCEL
Dirección:	TISALEO / ENTRE PANAMERICANA SUR 4-166 Y CAMINO REAL
Teléfono:	0983755747

DATOS DE LA MUESTRA

Descripción:	AGUA		
Lote	----	Contenido Declarado:	500mL
Fecha de Elaboración:	---	Fecha de Vencimiento:	---
Fecha de Recepción:	2023-12-18	Hora de Recepción	13:19:29
Fecha de Análisis:	2023-12-22	Fecha de Emisión:	2023-12-22
Material de Envase:	---		
Toma de Muestra realizada por:	EL CLIENTE		
Observaciones:	Los resultados reportados en el presente informe se refieren a los datos y las muestras entregadas por el cliente a nuestro laboratorio.		

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Color:	Característico	Olor:	Característico
Estado:	Líquido	Conservación:	Al Ambiente
Temperatura de la muestra:	AMBIENTE		

RESULTADOS MICROBIOLOGÍA

PARAMETROS	RESULTADO	UNIDAD	METODO DE ANALISIS INTERNO	METODO DE ANALISIS DE REFERENCIA
*RECuento DE COLIFORMES FECALES	<1	UFC/100mL	MMI-41	Standard Methods 9222B/ Filtración membrana
RECuento DE COLIFORMES TOTALES	<1	UFC/100mL	MMI-41	Standard Methods 9222B/ Filtración membrana
*Salmonella spp.	Ausencia	Detección	MMI-95	NTE, INEN-ISO 6579:2014 / Detección Cualitativa
*VIBRIO CHOLERAE	Ausencia	Presencia / Ausencia	MMI-69	ISO/ TS 21872-1/ Detección Cualitativa

ANEXO E: PESAJE DE LOS EXCIPIENTES DE LAS FORMULACIONES



ANEXO F: PESAJE DE LA CANTIDAD EXACTA DEL GLUCONATO DE ZINC PARA AGREGAR A LAS FORMULACIONES



ANEXO G: MEZCLADO DE TODOS LOS COMPONENTES DE LAS FORMULACIONES PARA LA ELABORACIÓN DEL SUERO ORAL



ANEXO H: ELABORACIÓN DE LAS 4 FORMULACIONES PROPUESTAS DE SABOR FRESA, MANZANA, CARAMELO Y CEREZA



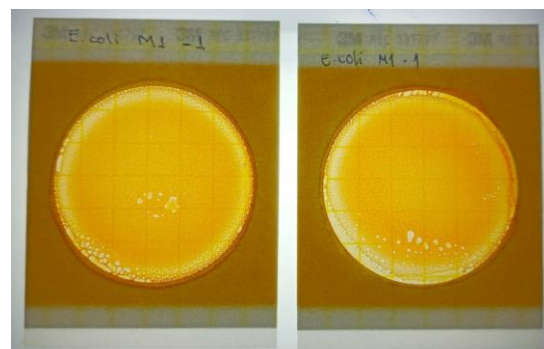
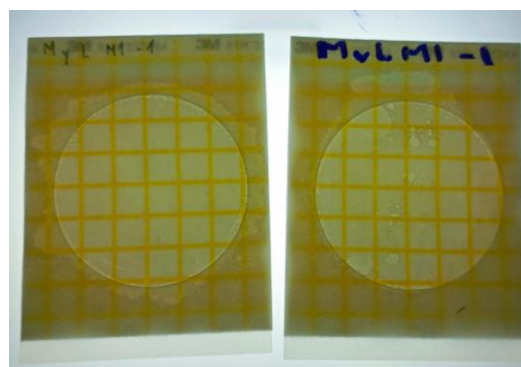
ANEXO I: PREPARACIÓN DEL AGUA PEPTONADA 0.1% PARA EL CONTROL DE CALIDAD MICROBIOLÓGICO



ANEXO J: ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO EN PETRIFILM PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA DEL SUERO ORAL



ANEXO K: RESULTADOS DEL ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO DE AEROBIOS MESÓFILOS, HONGOS, LEVADURAS Y *Escherichia coli* PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LA FORMULACIÓN SELECCIONADA DEL SUERO ORAL





ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA PARA
NORMALIZACIÓN DE TRABAJOS DE FIN DE GRADO

Fecha de entrega: 20 / 05 / 2024

INFORMACIÓN DEL AUTOR
Nombres – Apellidos: Ricardo Marcel Kluth Campos
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímico Farmacéutico
 BQF. Diego Renato Vinueza Tapia, M.Sc. Director del Trabajo de Integración Curricular
 BQF. John Marcos Quispillo Moyota, M.Sc. Asesor del Trabajo de Integración Curricular