



## El agua en bioquímica y fisiología

Ana M Fuentes,\* Carlos F Amábile-Cuevas\*

\* Fundación Lusara, Ciudad de México.

### RESUMEN

El agua juega un papel fundamental en la biología. La simple molécula de H<sub>2</sub>O tiene propiedades fisicoquímicas inusuales dadas por su estructura en estado líquido, lo que sigue siendo controversial. Establece puentes de hidrógeno entre sí y con otras moléculas con carga eléctrica, lo que define la hidrosolubilidad de dichas moléculas. La evolución prebiótica privilegió las reacciones químicas en agua y su separación en vesículas rodeadas de lípidos dio origen a las primeras células. Las principales moléculas biológicas son hidrosolubles o anfipáticas; alrededor de ellas se forman esferas de solvatación que tienen un papel crucial en su función biológica. La forma en que el agua se organiza alrededor de los iones probablemente explica su localización intracelular o extracelular. Además de ser el solvente en el que ocurren muchas reacciones bioquímicas, éstas requieren o forman agua. Fisiológicamente, resulta imposible hacer una generalización sobre la cantidad de agua que requiere beber el ser humano para estar sano. La sed, sin embargo, es un indicador confiable de la necesidad de beber agua. La sed surge cuando hay alteraciones en la osmolaridad plasmática. Con todo, en algunas enfermedades y grupos etarios, la sed puede no ser suficiente para conducir al consumo del agua necesaria; en estos casos es necesario disponer de algoritmos, más que recomendaciones de consumo. El agua es necesaria también para la eliminación de desechos hidrosolubles en la orina. La función renal está estrechamente regulada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que coordina el funcionamiento renal y cardiovascular, la sed misma.

**Palabras clave:** agua, ósmosis, membrana celular, difusión.

### ABSTRACT

Water plays a crucial role in biology. The simple H<sub>2</sub>O molecule has unusual physical chemical properties, due to its structure in liquid state which is still a matter of debate. It establishes hydrogen bonds, between them and with other molecules with electrical charge, which defines the hydrosolubility of such molecules. Prebiotic evolution privileged those chemical reactions that occur in water, and their confinement in lipid vesicles, which resulted in the first cells. Most bio-molecules are water-soluble or amphipathic; water organizes around them in solvation spheres, which have a key role in their biological function. The way water organizes around ions probably explains their intra-cellular or extra-cellular location. In addition of being the solvent for most biochemical reactions, water is also needed or formed by many of them. It is impossible to generalize about the amount of water that humans need on physiological basis. Thirst is, however, a reliable indicator of the need to drink water. However, some diseases and age-groups may not entirely rely on thirst to drink enough water; for them it would be necessary to formulate algorithms, better than allowance recommendations. Water is also needed for the disposal of soluble waste. Renal function is tightly regulated by the renin-angiotensin-aldosterone system that coordinates renal and cardiovascular function, as well as thirst.

**Key words:** water, osmosis, cellular membrane, diffusion.

### INTRODUCCIÓN

Hablar del agua remite a una larga lista de lugares comunes y frases hechas: estamos formados en un 70% por “el vital líquido”; la Tierra está cubierta en un 71% por agua, pese a lo cual la escasez agobia a alrededor de 1,000 millones de seres humanos y

empieza a haber “guerras por agua”, como en Medio Oriente. El cambio climático está redistribuyendo los depósitos de agua del planeta,<sup>1</sup> causando a la vez sequía en algunas regiones antes fértiles e inundaciones en zonas habitadas. El agua es “fundamental para la vida”, aunque hay vida en ambientes donde el agua es extraordinariamente escasa. Aunque hay animales que podemos considerar como simples “bol-

sas de agua”, como las medusas, los animales más diversos y abundantes sobre la Tierra, los insectos, tienen una muy baja proporción de agua. Mientras hallar evidencia de agua en la superficie de Marte nos lleva a imaginar vida marciana,<sup>2</sup> olvidamos que el agua abunda en el universo,<sup>3,4</sup> y que una simple nube de vapor de agua, a 12 mil millones de años-luz de La Tierra, contiene 140 billones de veces toda el agua de nuestro planeta (*Figura 1*).

Tal vez, uno de los lugares comunes y más perjudiciales en la concepción popular del agua es que el

planeta está mayoritariamente cubierto de ésta. Eso ha contribuido a considerar al agua como un recurso abundante, olvidando que sólo una diminuta fracción de esa agua es utilizable para consumo humano. El torpe abuso que hacemos del agua y algunas de sus disparidades geopolíticas fueron ilustrados en un gráfico de CNN: sólo el 2.5% del agua en la Tierra es dulce, y el 70% está atrapada en hielos permanentes y nieve; en el 30% restante, arrojamos dos millones de toneladas diarias de desperdicios, lo que coadyuva a que 80% de las enfermedades del subdesarrollo se



**Figura 1.** El agua y los lugares comunes. El ser humano está compuesto del 70% de agua, lo mismo que la superficie de la Tierra. Ese hecho no cambia, pero la redistribución del agua causada por el cambio climático produce sequía y escasez en tierras antes fértiles, así como inundaciones sorpresivas en zonas urbanas. La alteración de la corriente del Atlántico elevará el nivel del mar en proporción mayor al promedio en la costa este de Estados Unidos, poniendo en riesgo importantes ciudades de esa zona. Algunos animales son “bolsas de agua”, mientras que los insectos, los animales más diversos y abundantes, son tan secos que se les considera resistentes a la radiación. Y mientras nos esforzamos en detectar evidencia de un pasado “húmedo” en Marte, hay nubes de agua con billones de veces toda la que tiene la Tierra, a distancias inimaginables.

relacionen con el agua. En las urbes de Nairobi se paga 10 veces más por el agua potable que en Nueva York; uno de cada cuatro habitantes urbanos en el mundo no tiene acceso al agua, y hasta el 50% del agua entubada se pierde en fugas en las ciudades subdesarrolladas. Finalmente, mientras el 97% de los habitantes urbanos de Estados Unidos de América tiene agua potable, sólo el 11% en Uganda, 16% en Myanmar, 21% en Haití y 32% en Fiji, por mencionar algunos ejemplos, la tienen. Por otro lado, cuando se habla de campañas para promover el consumo de agua, a veces se olvida que una parte importante del agua que entra debe salir: la inexistencia de sanitarios públicos en México es un freno importante para el consumo de agua.

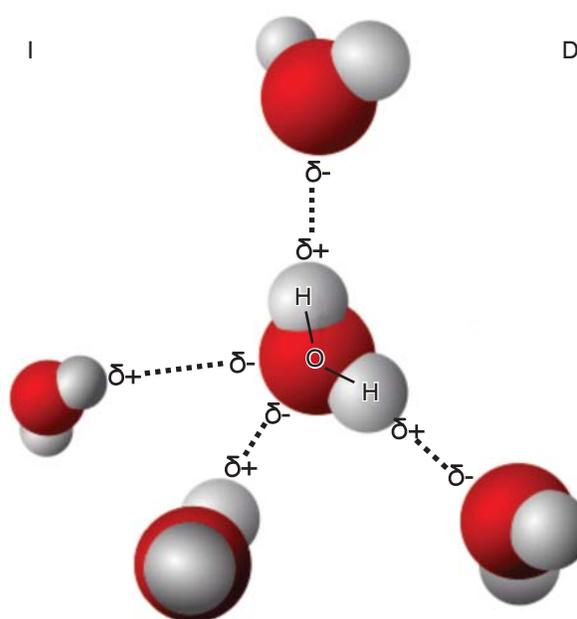
En este artículo revisaremos algunos aspectos básicos del agua y su papel en la biología general y humana.

## EL AGUA: ASPECTOS QUÍMICOS RELEVANTES PARA ENTENDER SU PAPEL BIOLÓGICO

El agua ( $H_2O$ ; monóxido de dihidrógeno, con peso molecular de 18.016) es una molécula con dos átomos de hidrógeno unidos covalentemente a uno de oxígeno. A la temperatura y presión ambientales, el agua se mantiene mayoritariamente líquida. El agua tiene la peculiar característica de alcanzar su máxima densidad (1.00 g/mL) a los 3.98 °C, de modo que en su forma sólida (hielo), la densidad es menor (0.917 g/cm<sup>3</sup>), razón por la que el hielo flota. Por la mayor electronegatividad del oxígeno, la molécula de agua es polar, con una carga parcial negativa en el oxígeno y cargas parciales positivas en los hidrógenos.<sup>5</sup> Esta característica tiene al menos tres implicaciones relevantes: a) pese a su pequeño tamaño, la forma de la molécula de agua permite establecer hasta cuatro puentes de hidrógeno con otras tantas moléculas de agua (3.6 en promedio en estado líquido; aunque en 2004 se publicó una nueva hipótesis que sugiere que el agua en estado líquido se une sólo a otras dos moléculas, formando cadenas y anillos),<sup>6</sup> lo que maduró a una mezcla heterogénea de tales cadenas y anillos embebidos en una red desordenada con pocos puentes de hidrógeno (*Figura 2*);<sup>7</sup> b) lo anterior conduce a una fuerte atracción entre las moléculas de agua, lo que causa su tensión superficial y las fuerzas capilares de las que depende el movimiento contragravitatorio de

fluidos en las plantas vasculares, y c) puede disolver una amplia gama de sustancias, convirtiéndose en el más universal de los solventes conocidos. Esta última propiedad incluye a moléculas iónicas con cargas definidas y a moléculas polares (*e.g.*, azúcares, alcoholes, aldehídos, cetonas), con las que establece puentes de hidrógeno facilitando su disolución.<sup>8-10</sup> De hecho, estructuras biológicas como las proteínas y membranas fosfolipídicas mantienen su estructura mediante su relación electrostática con el agua que les rodea; esto se revisará más adelante.

El agua se ioniza en  $H^+$  y  $OH^-$ , pero ello ocurre en una proporción mínima:  $1 \times 10^{-7}$  a 25 °C. Entonces, el pH del agua pura, que es el  $\log_{10}$  de la concentración de  $H^+$ , es de 7, lo que conocemos como neutralidad.<sup>11</sup> La concentración del agua en agua es de 55.5 mol/L. Fuera de estos datos sólidos, mucho de la estructura del agua y de su interacción con sistemas biológicos es aún objeto de controversias. Nuestra ignorancia sobre el agua es tan abundante y ubicua como el agua misma.



**Figura 2.** La molécula de agua. El agua ( $H_2O$ ) y los posibles puentes de hidrógeno (líneas punteadas) que puede establecer con otras moléculas de agua (los puentes de hidrógeno duran en realidad un picosegundo,  $10^{-12}$  s). A la izquierda: el modelo tradicional, con los puentes de hidrógeno potenciales, cuatro por molécula de agua; a la derecha: el modelo nuevo, con cada molécula de agua unida sólo a otras dos.

## BIOLOGÍA BASADA EN AGUA

En un planeta cuya superficie está mayoritariamente cubierta de agua, no es ninguna sorpresa que las formas de vida conocidas tengan una biología basada en agua. Reacciones bioquímicas prebióticas ocurriendo en soluciones acuosas quedaron aisladas al interior de vesículas formadas por compuestos insolubles en agua (como los lípidos), dando origen a un ancestro común: LUCA (*last universal common ancestor*), hace 3,500 a 3,800 millones de años.<sup>12</sup> Las reacciones químicas al interior de las células primitivas llevaron a gradientes de concentración entre el interior y el exterior;<sup>13</sup> ese desequilibrio, por un lado, no debía resultar en una presión osmótica positiva ni negativa, de modo que la célula y su entorno deben ser isotónicas; por otra parte, el desequilibrio de algunos iones (más sodio afuera, más potasio dentro) rápidamente empezó a ser utilizado para modular funciones celulares más complejas.<sup>14-17</sup>

## ÓSMOSIS

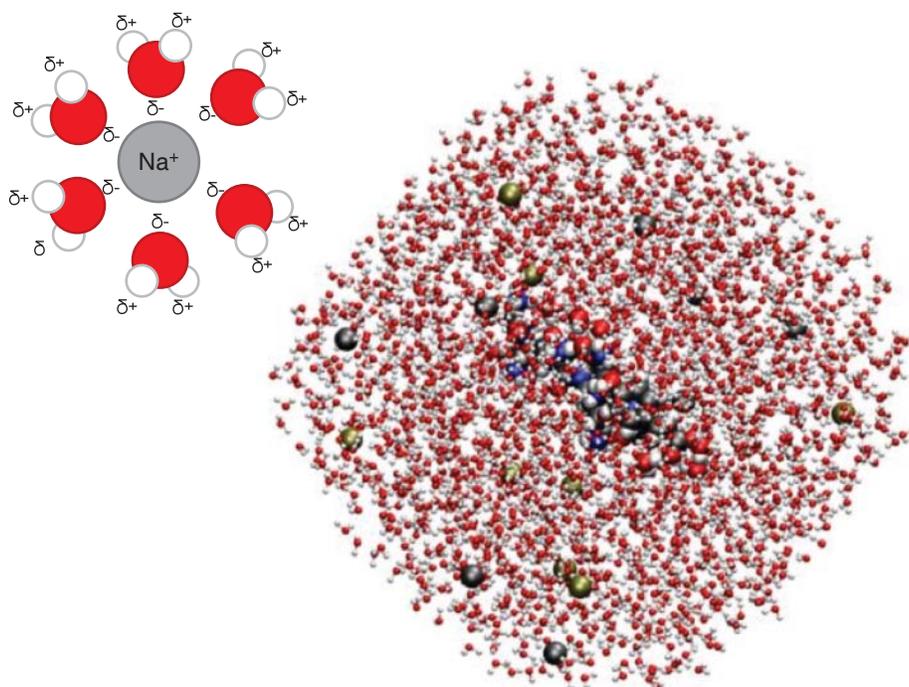
Se denomina ósmosis al proceso por el que el agua atraviesa una membrana semipermeable, como las membranas biológicas, que separa dos soluciones de concentraciones diferentes de solutos. La presión osmótica es la fuerza que debe aplicarse para contrarrestar el flujo del agua del sitio de menor concentración de solutos al de mayor, o flujo osmótico. La presión osmótica depende del número de partículas de soluto por unidad de volumen, pero es independiente de la naturaleza molecular del soluto y de la forma de las partículas.<sup>18,19</sup> La presión osmótica de una célula típica es del orden de 7.3 atm.

Una biología basada en agua implica que la gran mayoría de los componentes celulares deben ser hidrosolubles. Todas las moléculas biológicas tienen carga eléctrica parcial o franca, lo que les hace polares y solubles en agua: los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y los nucleótidos tienen carga eléctrica negativa dada por los grupos fosfato; los aminoácidos son inherentemente polares y anfipáticos, por la carga de los grupos amino y carboxilo; y las proteínas tienen dominios hidrofílicos cuando la cadena lateral de los aminoácidos de ese dominio tienen carga eléctrica, y dominios hidrofóbicos, formados por aminoácidos cuya cadena lateral no es polar. Las excepciones son

aquellas moléculas que deben formar los límites de la célula, aquellas que forman compartimentos intracelulares en su caso, y las que deben atravesar dichas barreras en forma permanente o transitoria.<sup>20,21</sup>

El agua actuando como solvente establece una esfera de solvatación (*Figura 3*) alrededor de las moléculas disueltas.<sup>21</sup> Esta esfera de solvatación es de fundamental importancia para la actividad de las proteínas; a una distancia de 1 nm alrededor de una proteína disuelta en agua, las moléculas de agua tienen una dinámica distinta a la del resto de las moléculas de agua, y esta alteración es parte de la actividad de la proteína.<sup>20</sup>

La noción actual de la esfera de solvatación y de su impacto en biología se ha ido sofisticando. El tamaño de la esfera alrededor de diferentes cationes varía notablemente, esto conduce a una clasificación de los cationes como kosmotrópicos (que inducen orden), con grandes esferas que ordenan el agua a su alrededor; y caotrópicos (que inducen desorden), con esferas pequeñas, lo que permite que el agua restante quede en relativo desorden (*Figura 4*). El orden o desorden del agua termina afectando su densidad: el agua puede pasar de un estado de alta densidad a uno de baja. Esos estados coexisten, de modo que la densidad promedio es uniforme; pero se organizan microdominios de diferentes densidades, dependiendo de los solutos presentes.<sup>22</sup> El agua intracelular posee características diferentes al agua extracelular; estas diferencias han sido caracterizadas con gran dificultad, dado que la diferencia ocurre sólo en células vivas. El CO<sub>2</sub> que se genera por el metabolismo celular propicia grandes cambios osmóticos en la célula (el CO<sub>2</sub> es neutro y se puede difundir libremente por las membranas, pero los iones que resultan de su hidratación no lo son). Estos cambios no ocurren en células muertas. Los desequilibrios iónicos (más sodio fuera, más potasio dentro) también tienden a disiparse cuando una célula muere. Los iones de sodio, que extracelularmente tienen una concentración de 150 mM, pero de 10 mM intracelular; mientras que los de potasio (159 mM intracelular *versus* 4 mM extracelular) prefieren el agua de baja densidad. Se ha llegado a argumentar que este gradiente de concentración no es mantenido solamente por ATPasas, sino que el papel de la densidad del agua es crucial; igualmente, células con membranas dañadas mantienen el gradiente iónico, indicando un mecanismo adicional de segregación iónica.<sup>22</sup> Una menor densidad del agua es necesaria para facilitar la movilidad de proteínas en el citoplasma, la cual es, a su vez, necesaria para el funcionamiento celular.



**Figura 3.** Esfera de solvatación. Un ión de sodio y su esfera de solvatación se ilustran arriba, a la izquierda; hay que considerar que la figura es bidimensional, mientras que la esfera tiene tres dimensiones. Una molécula mayor tiene una esfera de solvatación también más grande; a la “estructura” de esta esfera se le han atribuido algunas de las actividades biológicas de ciertas moléculas.

La solvatación de las proteínas es también fundamental para su actividad, especialmente la enzimática. Los diferentes dominios de una proteína organizan el agua a su alrededor, dependiendo de la polaridad de los aminoácidos expuestos. Una enzima no tiene actividad si no está adecuadamente hidratada, lo que ocurre en etapas conforme se va asociando el agua en los dominios de la proteína y en su sitio activo.<sup>22</sup>

Por su parte, la imagen icónica del ADN como una doble hélice ocurre sólo cuando la molécula está disuelta en agua. Si se elimina el agua de la superficie de una doble hélice de ADN, van ocurriendo cambios dramáticos en su conformación. Si una cadena doble de ADN es llevada a través de un solvente no acuoso, las cadenas se separan espontáneamente. Es muy probable que las enzimas encargadas de separar las dobles cadenas de ADN tengan dominios hidrofóbicos al interior de sus sitios activos.<sup>23</sup>

## LA MEMORIA DEL AGUA

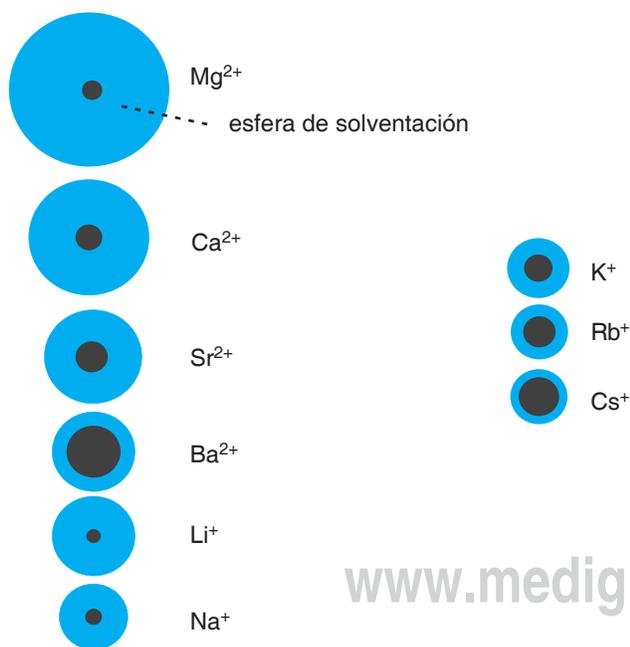
En 1988, Jacques Benveniste (inmunólogo francés, entonces director de la Unidad 200 del INSERM, en Clamart, Francia) publicó en *Nature* un reporte in-

verosímil: diluyendo anticuerpos en forma seriada de modo tal que no permaneciera ninguna molécula del anticuerpo en solución, los basófilos aún podían ser activados por esta “dilución” carente de soluto.<sup>24</sup> El proceso de revisión del artículo fue exhaustivo, pero finalmente se decidió publicar la pieza. El editor, John Maddox, incluyó un prefacio titulado “Cuándo creer lo increíble”, en el que afirmaba que no había ninguna explicación objetiva para estas observaciones. El artículo nunca fue retirado ni desmentido, aunque muy pocas personas creen en lo que se reportó. Benveniste defendió su reporte hasta su muerte, en octubre de 2004. La idea central era que las moléculas con actividad biológica organizan el agua a su alrededor, y esta organización persiste aun en ausencia de la molécula organizadora: la “memoria del agua”. *Newsweek* presentó el artículo como soporte científico de la homeopatía. En los años subsecuentes, un comité en el que el propio Maddox y el ex mago James Randi participaron, y con la ayuda inicial de Benveniste, concluyó que los experimentos estaban viciados; al menos dos equipos de investigación intentaron, sin éxito, reproducir los resultados originales. Pese a lo inverosímil de la historia, el tema sigue siendo objeto de discusión.<sup>25</sup> La noción de la memoria del agua de-

generó al punto de existir artículos que “demuestran” que tal memoria puede digitalizarse y transmitirse por vía telefónica.

Las moléculas insolubles en agua no se rodean de una esfera de solvatación, sino que quedan encerradas en una “jaula” formada por moléculas de agua, denominada clatrato (*Figura 5*). Como con el caso de las esferas, el arreglo del agua se extiende a buena distancia del clatrato, imponiendo también un orden molecular que puede tener actividad biológica. Al final, tanto hidrofiliicidad como hidrofobicidad son simples consecuencias de la energía necesaria para que las moléculas se relacionen con el agua; si la relación energéticamente favorable es el establecimiento de puentes de hidrógeno, la molécula es hidrosoluble, y si no, es encerrada en un clatrato, comportándose como insoluble en agua.

La forma en la que el agua atraviesa las membranas biológicas fue un misterio hasta el descubrimiento, en 1992, de canales de agua denominados

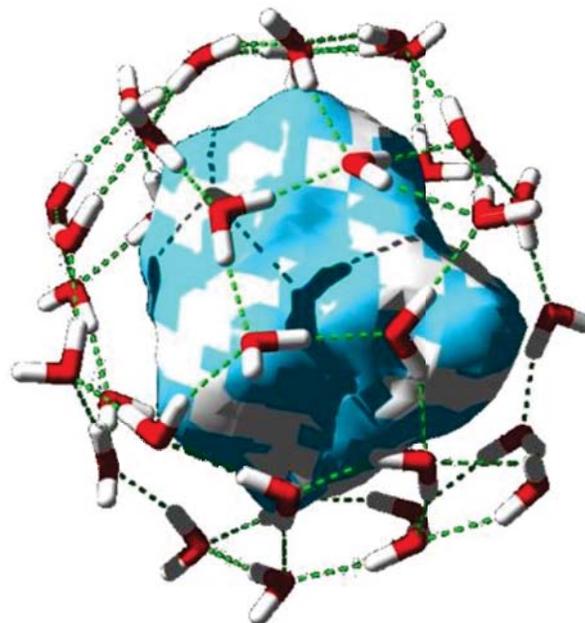


**Figura 4.** Cationes kosmotrópicos y caotrópicos. Los cationes kosmotrópicos (izq.), algunos de ellos muy abundantes en el líquido extracelular, como el calcio y el sodio, tienen grandes esferas de solvatación, por lo que organizan el agua en la que están disueltos. Los cationes caotrópicos (der.), como el potasio, abundantes intracelularmente, tienen esferas pequeñas, las cuales permiten al agua dentro de las células mantener un estado desorganizado.

acuaporinas.<sup>26</sup> Se trata de proteínas transmembranales que forman seis hélices alfa insertas en la membrana, unidas por cinco asas interhelicales que discurren, tres en el espacio extracelular y dos en el citoplasma. Al centro del acomodo de las hélices alfa se forma un espacio parecido a un reloj de arena, por donde pasan las moléculas de agua. Se han caracterizado 13 tipos de acuaporinas en mamíferos, seis de las cuales están en el riñón y son cruciales en la reabsorción de agua.<sup>27</sup>

## REACCIONES BIOQUÍMICAS EN, CON Y POR EL AGUA

Además de que todos los componentes celulares, y las reacciones en que participan, están disueltos en agua –compartimentados por divisiones que, obviamente, deben ser insolubles en agua–, el agua participa en estas reacciones, como reactivo o como producto. El agua entonces no sólo provee un entorno termodinámicamente favorable para que las reacciones bioquímicas ocurran, sino que participa en muchas de ellas.



**Figura 5.** Clatrato alrededor de una molécula hidrofóbica. Una molécula insoluble en agua (en azul) encerrada en una “jaula” de moléculas de agua (en rojo y blanco) unidas por puentes de hidrógeno (líneas verdes punteadas).

Enlistar las reacciones bioquímicas en las que participa el agua queda fuera del enfoque de este texto. Como ejemplo de la ubicuidad del agua en reacciones bioquímicas, baste mencionar que toda reacción que obtenga energía del ATP requiere agua para hidrolizar el enlace del último de los tres fosfatos y liberar la energía contenida en ese enlace:



La bidireccionalidad de esa reacción implica que en la síntesis de ATP, ya sea por fosforilación oxidativa o a nivel de sustrato, se genere agua. Durante el ciclo de Krebs, el citrato se deshidrata a *cis*-aconitato, que luego se hidrata a isocitrato; más adelante, el fumarato se hidrata a malato. Estas reacciones oxidativas llevan poder reductor a la cadena respiratoria que finalmente conduce electrones a una molécula de dióxígeno, convirtiéndola en agua. Por cada molécula de dióxígeno que consumimos se genera una molécula de agua.

Por llevarse a cabo en entornos acuosos, el agua no actúa como factor limitante de ninguna reacción bioquímica conocida; tampoco un “exceso” de agua modifica, por ley de acción de masas, la direccionalidad de las reacciones bioquímicas.

## **EL AGUA NECESARIA: NO ES CUESTIÓN DE CANTIDAD, SINO DE CONCENTRACIONES...**

No es posible definir una ingesta recomendada de agua para el ser humano. Primero, porque esta cuestión no se ha abordado experimentalmente, de modo que cualquier recomendación carece de evidencia científica. Es probable que, como ocurre con los micronutrientes, se puedan establecer las cantidades mínimas necesarias de agua para evitar trastornos en la salud derivados de la carencia; pero no las cantidades ideales para mantener una buena salud. Las múltiples recomendaciones publicadas carecen de sustento científico.<sup>28</sup> Se ha propuesto el término de ingesta adecuada en lugar de ingesta mínima.<sup>29,30</sup> Finalmente, la cantidad necesaria de agua que cada individuo requiere es muy variable y depende, entre otras cosas, del clima, de la actividad física y de la naturaleza de los alimentos que consume, además de su edad, sexo y estado general de salud.<sup>31</sup> De ese modo, el agua necesaria es la que sea suficiente para saciar la sed, con algunas excepciones que se revisarán más adelante. En esta sección revisaremos

someramente las señales fisiológicas que conducen a la sensación de sed.

La sed suscita en los animales el instinto de tomar agua. Esta sensación es a su vez causada por una alta concentración de osmolitos (compuestos que afectan la ósmosis, o la forma en que se mide, osmolalidad u osmolaridad) o por hipovolemia. Los cambios en la presión osmótica son detectados por osmorreceptores; unos, ubicados en los órganos circunventriculares (el *organum vasculosum* de la *lamina terminalis* y el órgano subfornical) del tercer ventrículo cerebral, formado por la pared frontal del hipotálamo, se expanden cuando el plasma se diluye y se contraen cuando el plasma se concentra; estos cambios propician una señal neural aferente al hipotálamo, que incrementa o disminuye la secreción de vasopresina (también conocida como hormona antidiurética, la cual incrementa la absorción de agua en los ductos colectores del nefrón). Si estos mismos osmorreceptores inducen la señal que conduce a la sed o son otros distintos de los que inducen la secreción de vasopresina, es motivo de polémica. Otros osmorreceptores están en la mácula densa, una región del aparato yuxtglomerular del riñón; éstos detectan los cambios en el flujo de Cl<sup>-</sup>, lo que induce la liberación de renina, iniciando la cascada angiotensina-aldosterona que regula la presión arterial, el funcionamiento renal y la sed.<sup>32-34</sup> La concentración de vasopresina plasmática se incrementa proporcionalmente a la osmolalidad plasmática de sodio y manitol, un poco menos directamente a la de urea, e inversamente proporcional a la osmolalidad de glucosa.

La sed es, entonces, el regulador maestro del estado de hidratación, de modo que cualquier recomendación alrededor del consumo de agua debe considerar, primariamente, a la sed. Sin embargo, el sistema que regula la sed puede fallar por causas fisiológicas o farmacológicas.<sup>35</sup> Los niños pequeños pueden sentir sed pero ser incapaces de comunicarla (y de saciarla por sí mismos), lo mismo que algunos ancianos. Para estos grupos etarios, así como para aquellos que padezcan condiciones que alteren la sed o la fisiología de eliminación y retención de agua, es necesario establecer, individualmente, un consumo ideal de agua que considere condiciones climáticas, de actividad física y de dieta.

## **¿OSMOLARIDAD U OSMOLALIDAD?**

La osmolaridad es el número de osmoles (Osm) por litro de solvente, mientras que la osmolalidad

es el número de Osm por kilogramo de solvente. De este modo, la osmolaridad varía por la temperatura y la presión, dado que estos factores afectan la densidad del solvente; la osmolalidad es independiente de estas variables. Sin embargo, a bajas concentraciones, la variación causada por la temperatura y la presión es depreciable, de modo que la osmolalidad y osmolaridad son casi iguales. La osmolalidad del plasma humano se considera normal en el rango de 275-299 mOsm/kg. La osmolaridad calculada es la suma de las concentraciones milimolares de glucosa, urea y dos veces la de sodio (dado que 1 mol/L de NaCl tiene una osmolaridad de 2 Osm/L, porque al disolverse, ambos iones, Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, son osmóticamente activos). Dado que en el medio clínico las concentraciones de glucosa y urea se reportan en mg/dL, la fórmula para la osmolaridad calculada es la suma de dos veces la concentración milimolar de sodio; la concentración de glucosa en mg/dL, entre 18; más la concentración de nitrógeno en urea, BUN, en mg/dL, entre 2.8.<sup>36</sup>

El agua que se ingiere llega al plasma y a las células sanguíneas en 5 minutos y es completamente absorbida en 75-120 min. El recambio es de 4.58 L/día, de modo que hay un recambio completo del agua corporal en alrededor de 50 días.<sup>37</sup>

La ingesta de agua debe reponer la pérdida cotidiana; un adulto con actividad física promedio en un clima templado pierde aproximadamente 0.35 L como vapor de agua al exhalar, 0.45 L a través de la piel (0.1 L como sudor y 0.35 L por difusión), 0.15-0.2 L en las heces y un mínimo de 0.9 L, y comúnmente 1-2 L en la orina. La sudoración puede llegar a más de 1 L en climas cálidos, y por ejercicio intenso, lo cual debe reponerse rápidamente. En casos extremos, la pérdida de agua puede ocurrir con un ritmo mayor a la capacidad de absorber agua por el tracto gastrointestinal.<sup>31</sup>

### ... CON ALGUNAS EXCEPCIONES: EL IMPACTO VOLUMÉTRICO DEL AGUA

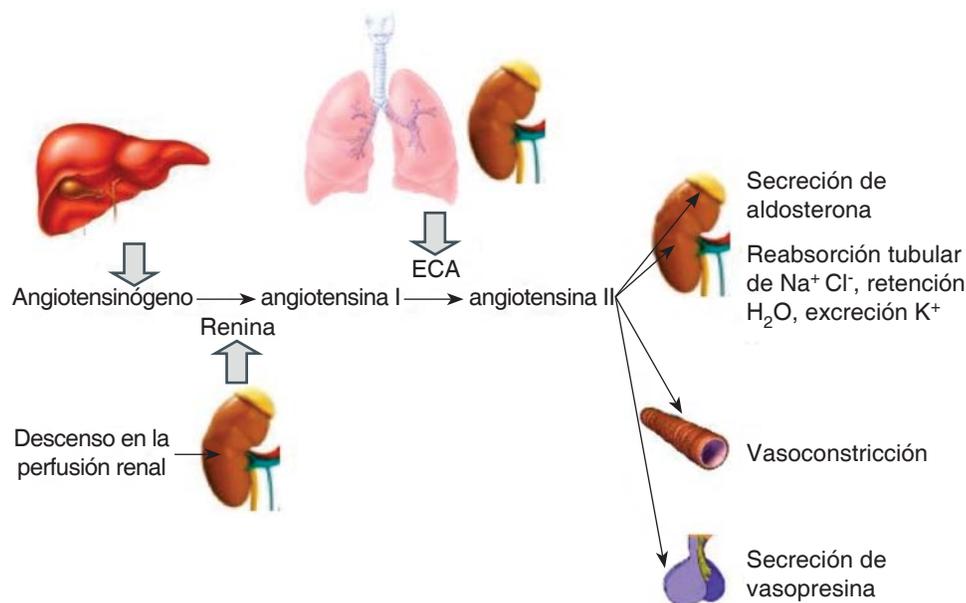
En el humano adulto, alrededor del 60% del peso corporal es agua: 40% es intracelular (un 73% del peso de las células metabólicamente activas), 15% intersticial y sólo un 5% es plasma sanguíneo.<sup>31</sup> En un adulto de 70 kg, 3.5 L están en el plasma, 10.5 L en líquido intersticial y 28 L en fluido intracelular. Pese a representar un volumen mínimo de agua, la pérdida de fracciones menores de plasma llevan a

hipovolemia o deshidratación.<sup>38</sup> La deshidratación puede equipararse a la hipovolemia sólo cuando junto con la pérdida de agua, se pierden también electrolitos, especialmente sodio: deshidratación isotónica.<sup>39</sup> Aunque esta forma de deshidratación es la más común, no deben olvidarse las otras: hipertónica e hipotónica.<sup>40-42</sup> La hipovolemia suele ser el resultado de hemorragias (internas o externas) o quemaduras graves, aunque también puede ser resultado de sudoración muy intensa, o de altas dosis de alcohol o vasodilatadores.<sup>38</sup> Una pérdida de hasta el 15% del volumen de sangre no resulta en modificaciones en la presión arterial, lo que se compensa por la constricción del lecho vascular. Pérdidas mayores van conduciendo a taquicardia, disminución de la presión sistólica, disminución de la perfusión, sudoración (por estimulación simpática), disminución del volumen urinario. Una pérdida de más de 2 L (40%) de sangre lleva a la última etapa del choque hipovolémico.<sup>43</sup>

El agua puede ser también tóxica: la dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) de agua en ratas es de 90 g/kg.

### EL AGUA EN LA ELIMINACIÓN Y LA ELIMINACIÓN DE AGUA: LA FUNCIÓN RENAL

La orina, y la función renal que la forma, es a la vez la forma en que eliminamos los desechos hidrosolubles, un regulador del pH sanguíneo y el regulador del volumen de sangre. El equilibrio hídrico puede regularse en parte por el sistema RAA (renina-angiotensina-aldosterona) (*Figura 6*). En este sistema el riñón produce preprorenina (de 406 aminoácidos), la cual pierde 23 aminoácidos para formar prorenina. Ésta es convertida en parte a renina, en riñón, y en parte secretada como tal para ser convertida posteriormente a renina por la calicreína tisular (proteasa que a su vez activa a las cininas, las cuales inhiben la contracción del músculo liso vascular, produciendo hipotensión y aumento de riego en áreas específicas). La renina es producida por las células yuxtglomerulares localizadas en la parte media de las arteriolas aferentes a su entrada a los glomérulos. La secreción de renina aumenta a causa de estímulos que hacen decrecer el volumen del líquido extracelular y la presión arterial, o que incrementan la actividad simpática (depleción de sodio, diuréticos, hipotensión, hemorragia, postura vertical, deshidratación, constricción de la arteria



**Figura 6.** El sistema renina-angiotensina-aldosterona.

renal o la aorta, insuficiencia cardíaca, cirrosis, estímulos psicológicos); y disminuye por efecto de las prostaglandinas, incremento de presión en la arteriola aferente, la angiotensina II y la vasopresina. La renina activa tiene una vida media de 80 minutos en la circulación. En su forma activa, actúa como peptidasa sobre el extremo N-terminal de una glucoproteína que se encuentra en la fracción  $\alpha_2$ -globulina, llamada angiotensinógeno. Esta proteína se produce en hígado y su concentración en la circulación aumenta por efecto de glucocorticoides y estrógenos. Al ser cortada por la renina, se produce la angiotensina I, que a su vez es hidrolizada por la enzima convertidora de angiotensina (ECA, dipeptidil carboxipeptidasa), y da lugar a la angiotensina II. La vida media de ésta es de uno a dos minutos; es rápidamente hidrolizada a angiotensina III por varias enzimas denominadas angiotensinasas (N-Asp peptidasas).

La angiotensina II produce constricción arteriolar y elevación de la presión arterial. Es un potente vasoconstrictor; actúa sobre la corteza suprarrenal incrementando la secreción de aldosterona; facilita la liberación de noradrenalina por acción directa sobre las neuronas simpáticas postganglionares, la contracción de las células mesangiales con disminución resultante en la filtración glomerular; actúa en el cerebro para aumentar la presión arterial, tiene efecto dipsógeno y

aumenta la secreción de vasopresina y ACTH. No atraviesa la barrera hematoencefálica, sino que actúa sobre el órgano subfornical, el órgano vascular de la lámina terminal y otros órganos circunventriculares.<sup>44</sup> La angiotensina II es un regulador importante del balance de fluidos y sodio, y de la hemodinamia, pero también regula el crecimiento celular y la remodelación vascular. Los receptores AT1 median la vasoconstricción, la sed y la liberación de vasopresina y aldosterona, la fibrosis, el crecimiento celular y migración. Recientemente se ha demostrado que la angiotensina II puede causar que se generen radicales oxidativos vía los receptores AT1, y así está involucrada en procesos inflamatorios como la aterosclerosis y el envejecimiento vascular. Los receptores AT2 median la vasodilatación, la liberación de óxido nítrico y normalmente inhiben el crecimiento. La angiotensina II, a través de los receptores AT1, también causa disminución de la adiponectina plasmática, un sensibilizador para insulina, en la rata.<sup>45</sup> Éste pudiera ser el mecanismo mediante el cual la angiotensina II causa intolerancia a la glucosa. Otras acciones metabólicas de la angiotensina II incluyen modulación proinflamatoria,<sup>46</sup> aumento de la secreción de insulina,<sup>47</sup> apoptosis de células beta,<sup>48</sup> reducción de la gluconeogénesis y producción hepática de glucosa,<sup>49</sup> así como aumento de los triacilglicerol plasmáticos.<sup>44,50</sup>

La angiotensina III tiene 40% de la actividad presora y 100% de la actividad estimulante de aldosterona. La aldosterona incrementa la reabsorción de sodio de la orina, sudor, saliva y secreciones gástricas. Los iones de sodio se difunden del líquido de excreción a las células epiteliales vecinas y se transportan activamente en el líquido intersticial. La cantidad de sodio eliminado de estos líquidos es proporcional a la rapidez del transporte activo de  $\text{Na}^+$  en el líquido extracelular. En el riñón actúa sobre el epitelio del túbulo distal y del conducto colector. También puede elevar el  $\text{K}^+$  y disminuir el  $\text{Na}$  en las células musculares y las del encéfalo, las cuales incrementan el número de iones sodio que se intercambian por  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$  en los túbulos renales, produciendo diuresis de  $\text{K}^+$  y acidificación de la orina. La vasopresina se almacena en la hipófisis posterior y se libera por: elevación de la osmolalidad del plasma, disminución del volumen de líquido extracelular; dolor, emoción, estrés; ejercicio, opiáceos; angiotensina II y clorpropamida, entre otros fármacos. Su principal efecto fisiológico es la retención de agua por el riñón, disminuyendo la osmolalidad de los líquidos corporales. Los receptores  $\text{V}_2$  para vasopresina en las nefronas tubulares activan a la adenilatociclasa, aumentando la concentración de AMPc, que aumenta la permeabilidad de la membrana al agua, por el lado luminal de la célula, parcialmente por efecto de fusión de endosomas a la membrana plasmática, aumentando su área.<sup>44,49,50</sup>

## REFERENCIAS

- Clark PU, Shakun JD, Baker PA, Bartlein PJ, Brewer S, Brook E et al. Global climate evolution during the last deglaciation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 1134-1142.
- Möhlmann D. Widen the belt of habitability! *Orig Life Evol Biosph* 2012; 42: 93-100.
- Franck S, Block A, von Bloh W, Bounama C, Garrido I, Schellnhuber HJ. Planetary habitability: is Earth commonplace in the Milky Way? *Naturwissenschaften* 2001; 88: 416-426.
- Scalo J, Kaltenecker L, Segura A, Fridlund M, Ribas I, Kulikov YN et al. M stars as targets for terrestrial exoplanet searches and biosignature detection. *Astrobiology* 2007; 7: 85-166.
- Sharp KA, Vanderkooi JM. Water in the half shell: structure of water, focusing on angular structure and solvation. *Acc Chem Res* 2010; 43: 231-239.
- Wernet P, Nordlund D, Bergmann U, Cavalleri M, Odelius M, Ogasawara H et al. The structure of the first coordination shell in liquid water. *Science* 2004; 304: 995-999.
- Head-Gordon T, Johnson ME. Tetrahedral structure or chains for liquid water. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7973-7977.
- Alavi S, Ohmura R, Ripmeester JA. A molecular dynamics study of ethanol-water hydrogen bonding in binary structure I clathrate hydrate with  $\text{CO}_2$ . *J Chem Phys* 2011; 134: 054702.
- Ben-Amotz D, Underwood R. Unraveling water's entropic mysteries: a unified view of nonpolar, polar, and ionic hydration. *Acc Chem Res* 2008; 41: 957-967.
- Jabes BS, Nayar D, Dhabal D, Molinero V, Chakravarty C. Water and other tetrahedral liquids: order, anomalies and solvation. *J Phys Condens Matter* 2012; 24: 284116.
- Nørby JG. The origin and the meaning of the little p in pH. *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 36-37.
- Glansdorff N, Xu Y, Labedan B. The last universal common ancestor: emergence, constitution and genetic legacy of an elusive forerunner. *Biol Direct* 2008; 3: 29.
- Disalvo EA, Lairion F, Martini F, Tymczyszyn E, Frías M, Alma-leck H et al. Structural and functional properties of hydration and confined water in membrane interfaces. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 2655-2670.
- Blackiston DJ, McLaughlin KA, Levin M. Bioelectric controls of cell proliferation: ion channels, membrane voltage and the cell cycle. *Cell Cycle* 2009; 8: 3519-3528.
- Campetelli A, Bonazzi D, Minc N. Electrochemical regulation of cell polarity and the cytoskeleton. *Cytoskeleton* 2012 [en prensa].
- Levin M. Molecular bioelectricity in developmental biology: new tools and recent discoveries: control of cell behavior and pattern formation by transmembrane potential gradients. *Bioessays* 2012; 34: 205-217.
- McCaig CD, Rajnicek AM, Song B, Zhao M. Controlling cell behavior electrically: current views and future potential. *Physiol Rev* 2005; 85: 943-978.
- Janáček K, Sigler K. Osmosis: membranes impermeable and permeable for solutes, mechanisms of osmosis across porous membranes. *Physiol Rev* 2000; 49: 191-195.
- Kiil F. Molecular mechanisms of osmosis. *Am J Physiol* 1989; 256: R801-08.
- Rand RP. Probing the role of water in protein conformation and function. *Phil Trans R Soc B* 2004; 359: 1277-1284.
- Soda K. Structural and thermodynamic aspects of the hydrophobic effect. *Adv Biophys* 1993; 29: 1-54.
- Mentré P. Water in the orchestration of the cell machinery. Some misunderstandings: a short review. *J Biol Phys* 2012; 38: 13-26.
- Ball P. Water—an enduring mystery. *Nature* 2008; 452: 291-292.
- Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonnaï A et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988; 333: 816-818.
- Beauvais F. Emergence of a signal from background noise in the "memory of water" experiments: how to explain it? *Explore* 2012; 8: 185-196.
- Agre P, Preston GM, Smith BL, Jung JS, Raina S, Moon C et al. Aquaporin CHIP: the archetypal molecular water channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 1993; 265: F463-76.
- Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82: 205-244.
- Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day" Really? Is there scientific evidence for "8 x 8"? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R993-1004.
- Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2012; 64: 115-123.
- Sawka MN, Cheuvront SN, Carter R. Human water needs. *Nutr Rev* 2005; 63: S30-39.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for water, potassium, sodium, chloride and sulfate. Washington DC: Academies Press; 2004.

32. McKinley MJ, Denton DA, Oldfield BJ, De Oliveira LB, Mathai ML. Water intake and the neural correlates of the consciousness of thirst. *Semin Nephrol* 2006; 26: 249-257.
33. McKinley MJ, Johnson AK. The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci* 2004; 19: 1-6.
34. Stricker EM, Sved AF. Thirst. *Nutrition* 2000; 16: 821-826.
35. Thornton SN. Thirst and hydration: physiology and consequences of dysfunction. *Physiol Behav* 2010; 100: 15-21.
36. Erstad BL. Osmolality and osmolarity: narrowing the terminology gap. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1085-1086.
37. Péronnet F, Mignault D, du Souich P, Vergne S, Le Bellego L, Jimenez L et al. Pharmacokinetic analysis of absorption, distribution and disappearance of ingested water labeled with D2O in humans. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 2213-2222.
38. Kennedy JS. The pathophysiology of hypovolemia and dehydration. *J AHIMA* 2006; 77: 78-80.
39. Reubi FC. Hemodynamic changes in isotonic dehydration. *Contrib Nephrol* 1980; 21: 55-61.
40. Agrawal V, Agrawal M, Joshi SR, Ghosh AK. Hyponatremia and hypernatremia: disorders of water balance. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 956-964.
41. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 471-503.
42. Weitzman RE, Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism. Part III: The water depletion (hyperosmolar) and water excess (hyposmolar) syndromes. *West J Med* 1980; 132: 16-38.
43. Tarrant AM, Ryan MF, Hamilton PA, Benjaminov O. A pictorial review of hypovolaemic shock in adults. *Br J Radiol* 2008; 81: 252-257.
44. Kumar R, Thomas CM, Yong QC, Chen W, Baker KM. The intracrine renin-angiotensin system. *Clin Sci* 2012; 123: 273-284.
45. Ran J, Hirano T, Fukui T, Saito K, Kageyama H, Okada K et al. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance. *Metabolism* 2006; 55: 478-488.
46. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Rupérez M, Sánchez-López E, Rodríguez-Vita J, Carvajal G et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 159-166.
47. Ramracheya RD, Muller DS, Wu Y, Whitehouse BJ, Huang GC, Amiel SA et al. Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans. *Diabetologia* 2006; 49: 321-331.
48. Chu KY, Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Angiotensin II type receptor blockade improves beta-cell function and glucose tolerance in a mouse model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 367-374.
49. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 10<sup>th</sup> ed. New York: Saunders; 2000.
50. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264: 224-236.

*Correspondencia:*

**Carlos F Amáble Cuevas**

Fundación Lusara

Apartado Postal 8-895, 08231, México, D.F.

Tel: (55)52195855

Correo electrónico: carlos.amabile@lusara.org