

## Reunión de especialistas en pediatría, obstetricia y nutrición sobre el uso del agua natural para mantener un buen estado de salud

### El agua en bioquímica y fisiología

Dra. Ana M. Fuentes \*, Dr. en C. Carlos F. Amábile-Cuevas\*

#### RESUMEN

El agua juega un papel fundamental en biología. La molécula de H<sub>2</sub>O tiene propiedades fisicoquímicas inusuales, gracias a su estructura en estado líquido, sigue siendo motivo de controversia. 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 intra o extracelular. Además de ser el solvente en el que ocurren, muchas reacciones bioquímicas requieren o forman agua. Fisiológicamente, resulta imposible generalizar sobre la cantidad de agua que requiere beber el ser humano para estar sano. Sin embargo, la sed es un indicador confiable de la necesidad de beber agua. La sed surge cuando hay alteraciones en la osmolalidad plasmática. Aun así, en algunas enfermedades y en ciertas edades, la sed puede no ser suficiente para conducir al consumo necesario del agua. Para esos casos es necesario disponer de algoritmos, más que recomendaciones de consumo.

El agua también es necesaria para eliminar desechos hidrosolubles por la orina. La función renal está estrechamente regulada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que coordina el funcionamiento renal y cardiovascular, y la sed misma.

**Palabras clave:** Agua, hidrógeno, anfipáticas, osmolalidad, sed.

#### ABSTRACT

Water plays a crucial role in biology. The 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 chemical reactions that occur in water, and their confinement in lipid vesicles, which gave origin to 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- or extra- cellular location. In addition to 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 to remain healthy. However, thirst is a reliable indicator of the need to drink water. On the other hand, some diseases and some age-groups may not rely entirely on thirst in order to drink enough water; for them it would be necessary to formulate algorithms, rather than allowance recommendations. Water is also needed for the disposal of soluble waste through renal function closely regulated by the renin-angiotensin-aldosterone system, that coordinates renal and cardiovascular function, as well as thirst.

**Key words:** Water, hydrogen, amphipathic, osmolality, thirst.

\* Fundación Lusara, Ciudad de México

Correspondencia: Carlos F. Amábile-Cuevas. Fundación Lusara, Apartado Postal 8-895, 08231, México, D.F. Tel: (55)52195855. e-mail: carlos.amabile@lusara.org  
Recibido: septiembre, 2012. Aceptado: noviembre, 2012.

Este artículo debe citarse como: Fuentes AM, Amábile-Cuevas CF. El agua en bioquímica y fisiología. Acta Pediatr Mex 2013;34:86-95.

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 formada en un 71% por agua, pese a lo cual su escasez agobia a alrededor de mil 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 existen animales que se pueden considerar como simples “bolsas de agua”, como las medusas; los animales más diversos y abundantes sobre la tierra, los insectos, tienen una muy baja proporción de agua. Mientras tratamos de hallar evidencia de agua en la superficie de Marte nos lleva a imaginar que hay 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 más que toda el agua de nuestro planeta (Figura 1).

Tal vez uno de los lugares comunes más perjudiciales en la concepción popular del agua, es que nuestro planeta está formado mayormente por ella. Eso ha contribuido a considerar al agua como un recurso abundante, y se olvida 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, fue ilustrado en un gráfico de CNN: sólo el 2.5% del agua en la

tierra es dulce, y el 70% está atrapada en hielos permanente y en forma de nieve. En el 30% restante, arrojamos dos millones de toneladas de desperdicios diariamente, lo que coadyuva a que 80% de las enfermedades de poblaciones subdesarrolladas se relacionen con el agua. En las urbes de Nairobi se paga diez 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 97% de los habitantes urbanos de los EE.UU. tiene agua potable, sólo disponen de ella el 11% en Uganda, 16% en Myanmar, 21% en Haití y 32% en Fiji, por poner algunos ejemplos. Por otro lado, cuando se habla de campañas para promover el consumo racional de agua, a veces se olvida que una parte importante de la que entra debe salir: la escasez 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.+

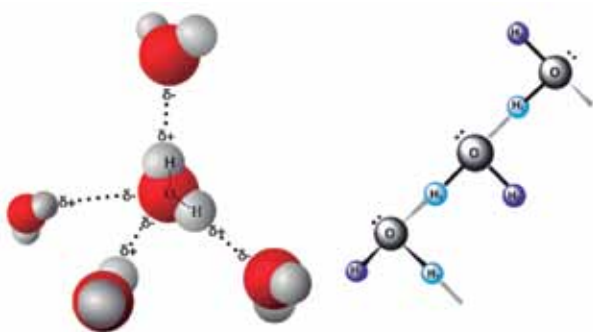
### El agua: aspectos químicos relevantes para entender su papel biológico

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 mayormente líquida. El agua tiene la característica peculiar de alcanzar su máxima densidad de 1.00 g/mL a los 3.98 °C, en su forma sólida (hielo), la densidad es menor (0.917 g/cm<sup>3</sup>), razón por la cual 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> que maduró a una mezcla heterogénea de tales cadenas y anillos embebidos en una red desordenada con pocos puentes de hidrógeno;<sup>7</sup> (Figura 2).
- 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



**Figura 1.** El agua y los lugares comunes. El ser humano es 70% agua, lo mismo que la superficie de La Tierra. Ese hecho no cambia, pero la redistribución del agua debida al cambio climático produce sequía y escasez en tierras antes fértiles, e inundaciones sorprendentes 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 los insectos, los animales más diversos y abundantes, son tan secos que se les considera resistentes a radiación. Y mientras nos esforzamos en detectar evidencia de un pasado “húmedo” en Marte, hay nubes de agua con billones de veces más de la que tiene La Tierra, a distancias inimaginables.



**Figura 2.** La molécula de agua. El agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) 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). Izq: el modelo tradicional, con los puentes de hidrógeno potenciales, cuatro por molécula de agua; Der: el modelo nuevo, con cada molécula de agua unida solo a otras dos.

en las plantas vasculares. C. Puede disolver una amplia gama de sustancias, lo que la vuelve el más universal de los solventes conocidos. Esta propiedad incluye moléculas iónicas con cargas definidas, y moléculas polares: 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 fosfolípicas, mantienen su estructura mediante su relación electrostática con el agua que les rodea.

El agua se ioniza en  $\text{H}^+$  y  $\text{OH}^-$ , pero ello ocurre en una proporción mínima:  $1 \times 10^{-7}$  a  $25^\circ\text{C}$ . Por eso, el pH del agua pura, que es el  $\log_{10}$  de la concentración de  $\text{H}^+$ , 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 aun objeto de controversia. Nuestra ignorancia sobre el agua es tan vasta y ubicua como el agua misma.

### Biología basada en agua

En un planeta formado mayormente por agua, se comprende que las formas de vida conocidas tengan una biología basada en agua. Las reacciones bioquímicas prebióticas que tuvieron lugar en soluciones acuosas quedaron aisladas al interior de vesículas formadas por compuestos insolubles en agua, como los lípidos, lo que dio origen a un ancestro común universal: 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 por resultado que hubiera una presión osmótica positiva ni negativa, de modo que la célula y su entorno deben ser isotónicas. Por otro lado, el desequilibrio de algunos iones (más sodio en el exterior, más potasio en el interior) rápidamente empezó a ser utilizado para modular funciones celulares más complejas.<sup>14-17</sup>

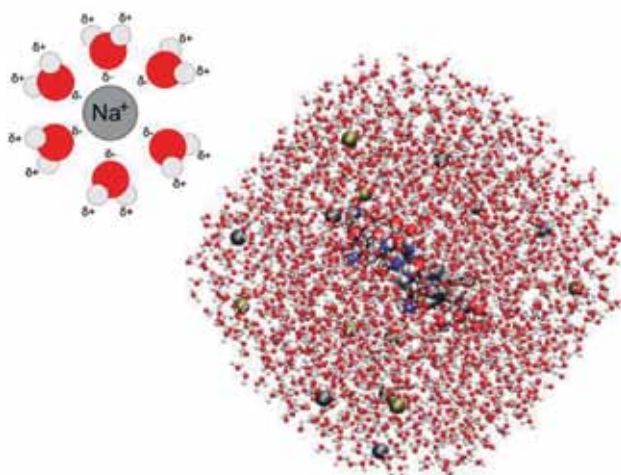
### Ósmosis

Es el 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 concentración, 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 (DNA y RNA) 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 las moléculas que deben formar los límites de la célula, 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 importancia fundamental 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>

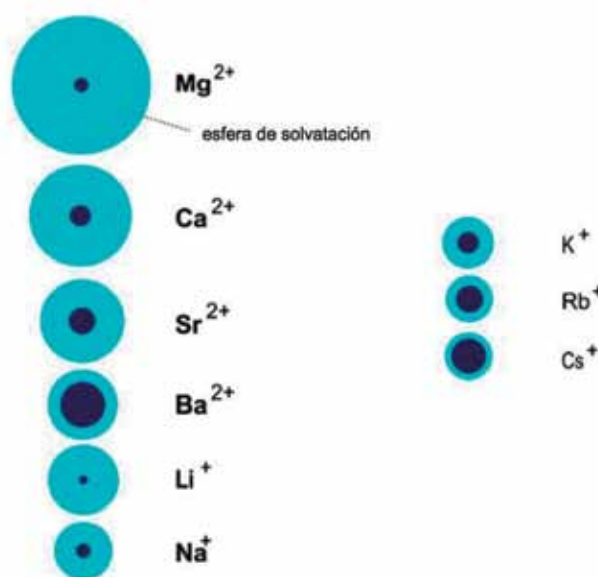
La noción actual de la esfera de solvatación y de su impacto en biología, se ha ido sofisticando. El tamaño de



**Figura 3.** Esfera de solvatación. Un ión de sodio y su esfera de solvatación se ilustra 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 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 por afectar su densidad: el agua puede pasar de un estado de alta densidad a uno de baja densidad. 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 identificadas con gran dificultad, ya que la diferencia ocurre sólo en células vivas.

El  $\text{CO}_2$  que se genera por el metabolismo celular propicia grandes cambios osmóticos en la célula. El  $\text{CO}_2$  es neutro y puede difundirse 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 en el exterior de la célula tienen una concentración de 150 mM pero de 10 mM intracelular, tienden a disolverse mejor en agua de alta densidad;



**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 el que están disueltos; los cationes caotrópicos (der.), como el potasio, abundantes intracelularmente, tienen esferas pequeñas, que permiten al agua dentro de las células mantener un estado desorganizado.

mientras que los de potasio (159 mM intracelular vs. 4 mM extracelular) “prefieren” el agua de baja densidad. Se ha propuesto 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> Se requiere una menor densidad del agua para facilitar la movilidad de las proteínas en el citoplasma, que es a su vez necesaria para el funcionamiento celular.

La solvatación de las proteínas también es 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 del DNA 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 DNA ocurren cambios dramáticos en su conformación. Si una

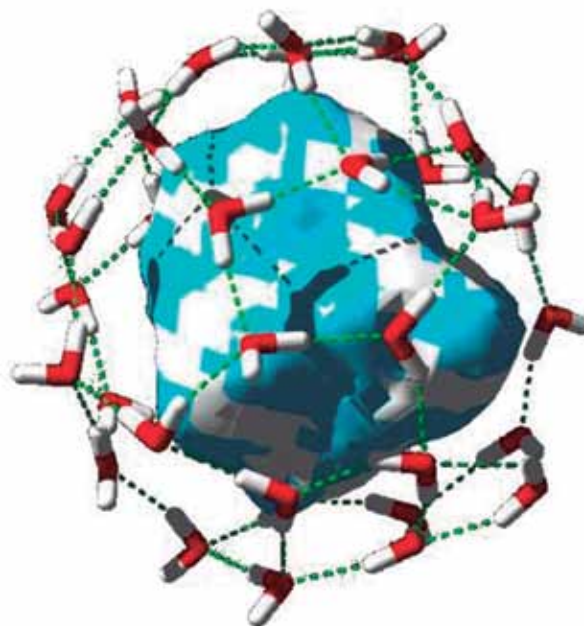


doble cadena de DNA es llevada a través de un solvente no acuoso, las cadenas se separan espontáneamente. Es muy probable que las enzimas encargadas de separar las dobles cadenas de DNA tengan dominios hidrofóbicos al interior de sus sitios activos.<sup>23</sup>

### 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 informe inverosímil: 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 el artículo. 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 informó; Benveniste defendió su artículo 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 apoyo científico de la homeopatía. En los años subsiguientes, un comité en el que participaron el propio Maddox y el ex-mago James Randi y con la ayuda inicial de Benveniste, concluyeron 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 degeneró, al grado de que hay 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 hidrofiliidad como hidrofobicidad son simple consecuencia de la energía necesaria para que las moléculas se relacionen con el agua. Si la relación energéticamente favorable es el establecimiento



**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).

de puentes de hidrógeno, la molécula es hidrosoluble y si no, es encerrada en un clatrato y se comporta 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 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 – compartamentalizados 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.

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 hidrolisar 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, sea por fosforilación oxidativa o a nivel de sustrato, se genera 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 dioxígeno, convirtiéndola en agua. Por cada molécula de dioxígeno 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 el consumo recomendado 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, puedan establecerse las cantidades mínimas necesarias de agua para evitar trastornos en la salud derivados de su 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 consumo adecuado en lugar de consumo mínimo.<sup>29,30</sup> Finalmente, la cantidad necesaria de agua que requiere cada individuo 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> Por lo tanto, el agua necesaria es la que sea

suficiente para saciar la sed, con algunas excepciones. 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, los compuestos que afectan la ósmosis, o la forma en que se mida, la osmolalidad o la osmolaridad, o por hipovolemia. Los cambios en la presión osmótica son detectados por osmo-receptores; 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 aumenta o disminuye la secreción de vasopresina, también conocida como hormona antidiurética, que aumenta la absorción de agua en los ductos colectores del nefrón. No se sabe si estos mismos osmo-receptores inducen la señal que conduce a la sed, o son otros distintos de los que inducen la secreción de vasopresina. Otros osmo-receptores están en la *macula densa*, una región del aparato yuxtaglomerular del riñón que detectan los cambios en el flujo de  $\text{Cl}^-$ , lo que induce la liberación de renina, e inicia 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 eleva 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 sobre el 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 mencionarla y de saciarla por sí mismos, como sucede en algunos ancianos. Para estos grupos, así como para los que padezcan trastornos 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. La osmolaridad varía por la temperatura y la presión, dado que éstas 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 despreciable, de modo que osmolalidad y osmolaridad son casi iguales. La osmolalidad del plasma humano se considera normal de 275 a 299 mOsm/kg. La osmolaridad calculada es la suma de las concentraciones milimolares de glucosa, urea y dos veces la de sodio (puesto que 1 mol/L de NaCl tiene una osmolaridad de 2 Osm/L, porque al disolverse, ambos iones,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  son osmóticamente activos). Como en clínica las concentraciones de glucosa y urea se informan 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 cinco minutos y es completamente absorbida en 75 a 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 ingestión 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 a 0.2 L en las heces y un mínimo de 0.9 L, y comúnmente 1-2 L en la orina. La sudación puede llegar a más de 1 L en climas cálidos, por ejercicio intenso o por ambos, que deben reponerse rápidamente. En casos extremos, la pérdida de agua puede ocurrir a un ritmo mayor a la capacidad de absorber agua por el tubo digestivo.<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 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

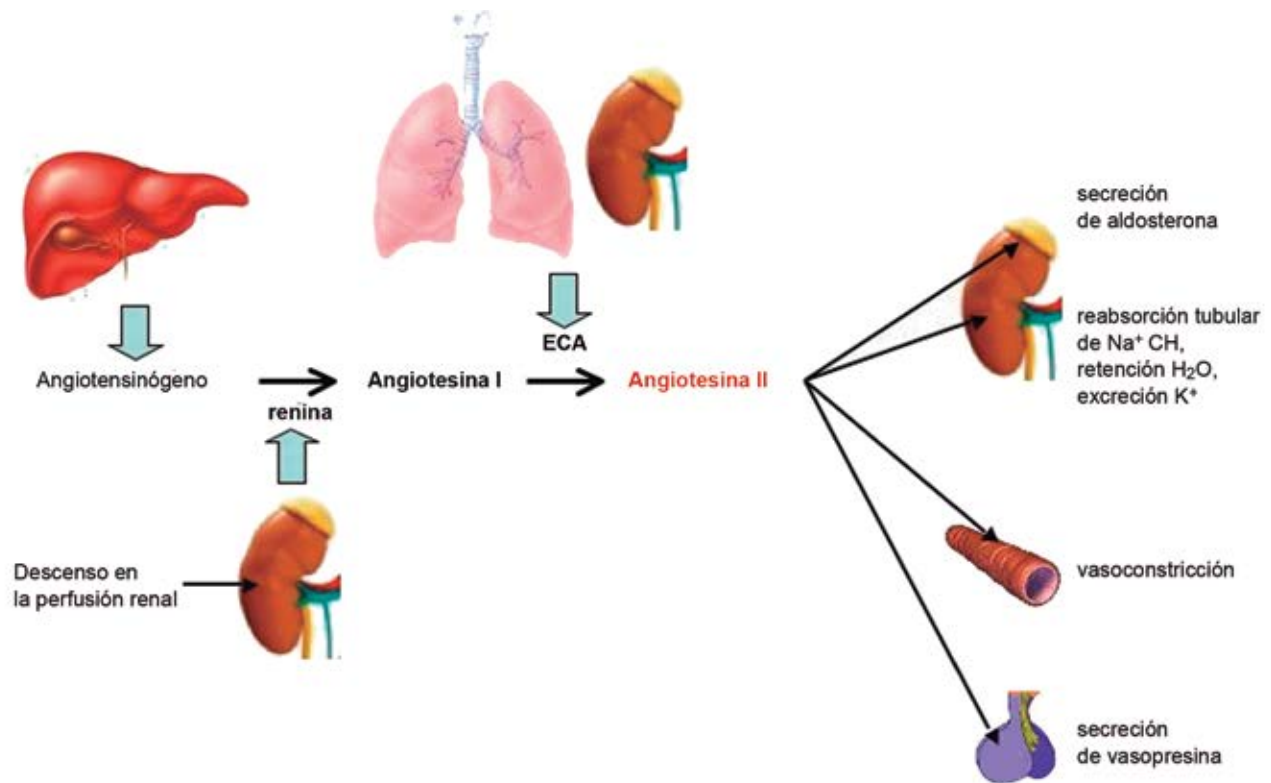
con la pérdida de agua, se pierden también electrolitos, especialmente sodio: deshidratación isotónica.<sup>39</sup> Aunque esta forma de deshidratación es la más común, no deben olvidarse la hipertónica y la hipotónica.<sup>40-42</sup> La hipovolemia suele deberse a hemorragias internas o externas o a quemaduras graves, aunque también puede ser resultado de sudación muy intensa, o de altas dosis de alcohol o de vasodilatadores.<sup>38</sup> Una pérdida hasta de 15% del volumen de sangre, no modifica la presión arterial, que se compensa por la contracción del lecho vascular. Pérdidas mayores causan taquicardia, disminución de la presión sistólica, disminución de la perfusión, sudoración (por estimulación simpática), reducción 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 también puede ser tóxica: la dosis letal 50 ( $\text{DL}_{50}$ ) 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 elabora, permiten eliminar los desechos hidrosolubles, regula el pH sanguíneo, y el 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 pre-prorenina (de 406 aminoácidos), que pierde 23 aminoácidos para formar prorenina. Esta es convertida en parte a renina en el riñón y en parte secretada como tal para ser convertida posteriormente a renina por la calicreína tisular, una proteasa que a su vez activa a las cininas, que inhiben la contracción del músculo liso vascular, causan hipotensión y aumento de riego en áreas específicas.

La renina es producida por las células yuxtaglomerulares localizadas en la parte media de las arteriolas aferentes a su entrada a los glomérulos. La secreción de renina aumenta por estímulos que reducen el volumen del líquido extracelular y la presión arterial, o que aumentan la actividad simpática: depleción de sodio, diuréticos, hipotensión, hemorragia, postura vertical, deshidratación, contracción de la arteria renal o de la aorta, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, estímulos psicológicos; disminuye por efecto de las prostaglandinas, por aumento de la presión en la arteriola aferente por la acción de la angiotensina II y de la vasopresina. La renina activa tiene una vida media de 80 minutos en la circulación. En su forma activa, actúa



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

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 el hígado y su concentración en la sangre aumenta por efecto de glucocorticoides y estrógenos. Al ser cortada por la renina, se convierte en angiotensina I, que a su vez es hidrolisada 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 hidrolisada a angiotensina III por varias enzimas denominadas angiotensinasas (N-Asp peptidasas).

La angiotensina II causa constricción arteriolar y elevación de la presión arterial; es un potente vasoconstrictor, que actúa sobre la corteza suprarrenal incrementando la secreción de aldosterona; facilita la liberación de noradrenalina por acción directa sobre las neuronas simpáticas posganglionares. Promueve la contracción de las células mesangiales, lo que reduce 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 equilibrio de fluidos y sodio, y de la hemodinamia; también regula el crecimiento celular y la remodelación vascular. Los receptores AT1 median la vasoconstricción, la sed y la liberación de vasopresina y aldosterona, fibrosis, crecimiento celular y migración.

Se ha demostrado que la angiotensina II puede ser causa de que se generen radicales oxidativos, a través de 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 induce la reducción de la adiponectina plasmática, un sensibilizador para insulina, en la rata. <sup>45</sup> Este pudiera ser el mecanismo mediante el cual la angiotensina II causa intolerancia a la glucosa. Otras acciones metabólicas de la



angiotensina II incluyen modulación pro inflamatoria,<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> aumento de los triacilglicérols plasmáticos.<sup>44,50</sup>

La angiotensina III tiene 40% de la actividad presora y 100% de la actividad estimulante de aldosterona. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio de la orina, el sudor, la saliva y las secreciones gástricas. Los iones de sodio difunden del líquido de excreción a las células epiteliales vecinas y se transportan activamente en el líquido intersticial. La cantidad de sodio que es eliminado de estos líquidos es proporcional a la rapidez del transporte activo de Na<sup>+</sup> en el líquido extracelular. En el riñón actúa sobre el epitelio del túbulo distal y del conducto colector. También puede elevar el K<sup>+</sup> y disminuir el Na<sup>+</sup> en las células musculares y en las del encéfalo, incrementa el número de iones sodio que se intercambian por K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup> en los túbulos renales, produciendo diuresis de K<sup>+</sup> y acidificación de la orina. La vasopresina se almacena en la hipófisis posterior y se libera por: elevación de la osmolalidad del plasma, por disminución del volumen de líquido extracelular, por dolor, emoción, estrés, ejercicio, por opiáceos, angiotensina II y clorpropamida entre otros fármacos. Su efecto fisiológico principal es la retención de agua por el riñón, disminuyendo la osmolalidad de los líquidos corporales. Los receptores V<sub>2</sub> para vasopresina en las nefronas tubulares activan a la adenilatociclasa, lo cual aumenta la concentración de AMPc, que a su vez aumenta la permeabilidad al agua de la membrana 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 BIBLIOGRÁFICAS

- 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;109:1134-42.
- Möhlmann D. Widen the belt of habitability! *Orig. Life Evol. Biosph* 2012;en prensa.
- Franck S, Block A, von Bloh W, Bounama C, Garrido I, Schellhuber HJ. Planetary habitability: is Earth commonplace in the Milky Way? *Naturwissenschaften* 2001;88:416-26.
- Scalo J, Kaltenegger L, Segura A, Fridlind 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;43:231-9.
- Wernet P, Nordlund D, Bergmann U, Cavalleri M, et al. The structure of the first coordination shell in liquid water. *Science* 2004;304:995-9.
- Head-Gordon T, Johnson ME. Tetrahedral structure or chains for liquid water. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7973-7.
- Alavi S, Ohmura R, Ripmeester JA. A molecular dynamics study of ethanol-water hydrogen bonding in binary structure I clathrate hydrate with CO<sub>2</sub>. *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;41:957-67.
- Jabes BS, Nayar D, Dhabal D, Molinero V, Dcakravarty 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;25:36-7.
- Glandsdorff 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;1778:2655-70.
- Blackiston DJ, McLaughlin KA, Levin M. Bioelectric controls of cell proliferation: ion channels, membrane voltage and the cell cycle. *Cell Cycle* 2009;8:3519-28.
- 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;34:205-17.
- McCaig CD, Rajnicek AM, Song B, Zhao M. Controlling cell behavior electrically: current views and future potential. *Physiol Rev* 2005;85:943-78.
- Janáček K, Sigler K. Osmosis: membranes impermeable and permeable for solutes, mechanisms of osmosis across porous membranes. *Physiol Rev* 2000;49:191-5.
- Kiil F. Molecular mechanisms of osmosis. *Am J Physiol* 1989;256:R801-R808.
- Rand RP. Probing the role of water in protein conformation and function. *Phil Trans R Soc B* 2004;359:1277-84.
- 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;452:291-2.
- Davenas E, Beauvais F, Amara J, Oberbaum M, Robinzon B, Miadonna A, et al. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 1988;333:816-8.
- Beauvais F. Emergence of a signal from background noise in the "memory of water" experiments: how to explain it? *Explore* 2012;8:185-96.

26. 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-F476.
27. 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;82:205-44.
28. Valtin H. "Drink at least eight glasses of water a day" Really? Is there scientific evidence for "8x8"? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R993-R1004.
29. Jéquier E, Constant F. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration. *Eur J Clin Nutr* 2012;64:115-23.
30. Sawka MN, Cheuvront SN, Carter R. Human water needs. *Nutr. Rev.* 2005;63:S30-S39.
31. 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;26:249-57.
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;16:821-6.
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. *Pharmacother* 2003;23:1085-6.
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 D<sub>2</sub>O in humans. *Eu. J Appl Physiol* 2012;112:2213-22.
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 Phys India* 2008;56:956-64.
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;81:252-7.
44. Kumar R, Thomas CM, Yong QC, Chen W, Baker KM. The intracrine renin-angiotensin system. *Clin Sci* 2012;123:273-84.
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;55:478-88.
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;15:159-66.
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;49:321-31.
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;55:367-74.
49. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*, 10th ed. New York: Saunders; 2000.
50. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008;264:224-36.