



Cátedra Nanta
de Ganadería de Precisión
Universidad Zaragoza



FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS. ESTRÉS POR CALOR

Mecanismos y consecuencias

Descripción breve

Publicación técnica para describir el estrés y sus consecuencias en producción animal



Jose Maria Bello Dronda

Jm.bello@nutreco.com

Contenido

1.- MECANISMOS DEL ESTRÉS	3
1.- Activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA):.....	3
2.- Respuesta inflamatoria:	3
3.- Inhibición del sistema inmune:	3
4.- Alteraciones en el sistema endocrino:	4
5.- Estrés oxidativo:	4
6.- Respuestas cardiovasculares:	4
2.- ACCION DEL CORTISOL	4
1. Modulación de la expresión génica	4
2. Reducción de la migración de neutrófilos y macrófagos	5
3. Inducción de apoptosis (muerte celular programada)	5
4. Alteración de la función fagocítica	5
5. Reducción de la producción de óxido nítrico (NO)	5
6. Inhibición del sistema complemento	6
7. Alteración del metabolismo energético	6
8.- Consecuencias para la respuesta inmune	6
Reducción de la inmunidad innata	6
Mayor susceptibilidad a infecciones	6
Disminución de la resolución de la inflamación	6
3.- MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL ESTRÉS POR CALOR	7
1.- Termorregulación	7
Evaporación:	7
Conducción, convección y radiación	7
2.- Respuestas cardiovasculares	7
Vasodilatación periférica	7
Redistribución del flujo sanguíneo	7
3.- Alteraciones en el equilibrio hídrico y electrolítico	7
Deshidratación	7
Alteración del balance electrolítico	7
4.- Modificaciones en el comportamiento alimentario	7
Reducción de la ingesta alimentaria	7
Eficiencia alimentaria disminuida	8
5.- Alteraciones endocrinas y metabólicas	8
Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA):	8
Hormonas tiroideas	8

Insulina y glucosa	8
6.- Inmunosupresión	8
7.- Disminución de la reproducción	8
4.- EFECTO DEL ESTRÉS CALÓRICO SOBRE LA INMUNIDAD	9
El cortisol	9
Alteración en la producción de citoquinas:.....	9
Disminución de la actividad de los linfocitos T y B:.....	9
Estrés oxidativo:	10
Disminución de la barrera intestinal:	10
Aumento de la susceptibilidad a infecciones:	10
Consecuencias en la salud animal:.....	10
5.- BIBLIOGRAFÍA.....	11

FISIOLOGÍA DEL ESTRÉS. EL ESTRÉS POR CALOR

1.- MECANISMOS DEL ESTRÉS

Los mecanismos del estrés pueden agruparse en una serie de respuestas fisiológicas y bioquímicas que el organismo activa para restaurar el equilibrio homeostático. A continuación, se citan los principales mecanismos:

1.- Activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA):

Este es uno de los principales ejes involucrados en la respuesta al estrés. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH), que induce la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis anterior. La ACTH estimula las glándulas suprarrenales para producir glucocorticoides, principalmente cortisol, que tiene efectos generalizados sobre el metabolismo, la inmunidad y la inflamación.

Sistema nervioso simpático y liberación de catecolaminas:

En una situación de estrés, el sistema nervioso simpático se activa rápidamente, lo que provoca la liberación de adrenalina y noradrenalina desde la médula suprarrenal. Estas hormonas preparan al organismo para una respuesta de "lucha o huida", aumentando la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el flujo sanguíneo hacia los músculos y la liberación de glucosa para proporcionar energía inmediata.

2.- Respuesta inflamatoria:

El estrés puede activar la liberación de citoquinas proinflamatorias (como IL-1, IL-6 y TNF- α) desde células inmunes, que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, en situaciones de estrés crónico, esta activación se ve contrarrestada por el aumento de glucocorticoides, lo que puede resultar en una inhibición de la respuesta inmune y una mayor susceptibilidad a infecciones.

3.- Inhibición del sistema inmune:

Los glucocorticoides liberados durante el estrés inhiben la proliferación de linfocitos, macrófagos y neutrófilos, disminuyen la producción de citoquinas y suprimen la función de células inmunitarias, lo que lleva a una inmunosupresión generalizada.

4.- Alteraciones en el sistema endocrino:

El estrés afecta la producción de otras hormonas, como las hormonas tiroideas (T3 y T4), cuya secreción puede disminuir para reducir el metabolismo y conservar energía. También puede afectar la secreción de insulina, lo que altera el metabolismo de glucosa y lípidos.

5.- Estrés oxidativo:

La respuesta al estrés puede aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que lleva a un estado de estrés oxidativo. Este desequilibrio entre la producción de ROS y la capacidad antioxidante del organismo puede dañar proteínas, lípidos y ADN, contribuyendo al envejecimiento celular y diversas patologías.

6.- Respuestas cardiovasculares:

El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y los niveles elevados de cortisol pueden llevar a vasoconstricción y aumento de la presión arterial, lo que incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares, como hipertensión y aterosclerosis.

Estos mecanismos permiten al organismo responder a situaciones de estrés agudo, pero si el estrés se prolonga en el tiempo (estrés crónico), pueden generar consecuencias negativas para la salud, como inmunosupresión, inflamación crónica y trastornos metabólicos.

2.- ACCION DEL CORTISOL.

El cortisol, una hormona glucocorticoide liberada en respuesta al estrés, tiene efectos inmunosupresores bien documentados, incluyendo la inhibición de la proliferación y función de neutrófilos y macrófagos. Esto ocurre a través de varios mecanismos que afectan tanto la producción como la función de estas células del sistema inmune innato. A continuación se describen las principales vías por las que el cortisol inhibe la proliferación de neutrófilos y macrófagos:

1. Modulación de la expresión génica

El cortisol se une a los receptores de glucocorticoides (GR) presentes en las células inmunitarias. Una vez unido al receptor, este complejo hormona-receptor se transloca al núcleo celular, donde interactúa con el ADN para modificar la transcripción de genes clave involucrados en la respuesta inmune. En el caso de los neutrófilos y macrófagos, el cortisol:

Inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias: El cortisol disminuye la producción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), que son fundamentales para la activación y proliferación de neutrófilos y macrófagos. La falta de estas señales inhibe la expansión de estas células.

Supresión de factores de crecimiento: El cortisol reduce la expresión de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que es necesario para la maduración y proliferación de neutrófilos y macrófagos en la médula ósea.

2. Reducción de la migración de neutrófilos y macrófagos

El cortisol afecta la quimiotaxis, es decir, la capacidad de los neutrófilos y macrófagos para moverse hacia sitios de infección o inflamación. Disminuye la producción de quimioquinas, como la interleucina-8 (IL-8), que son responsables de atraer estas células hacia los tejidos afectados. Esto reduce la movilización de los neutrófilos desde la médula ósea y la migración de los macrófagos hacia los sitios de infección.

3. Inducción de apoptosis (muerte celular programada)

El cortisol puede promover la apoptosis o muerte celular programada de neutrófilos y macrófagos. Esto sucede de dos formas:

Inducción directa de apoptosis: El cortisol puede activar vías intracelulares que desencadenan la muerte celular en neutrófilos y macrófagos. Al promover la apoptosis, el cortisol reduce el número de estas células en circulación y en los tejidos.

Inhibición de la señalización de supervivencia: El cortisol también inhibe rutas de señalización que son cruciales para la supervivencia de las células inmunitarias, como la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/Akt, lo que facilita su eliminación mediante apoptosis.

4. Alteración de la función fagocítica

El cortisol no solo inhibe la proliferación de neutrófilos y macrófagos, sino que también afecta su capacidad para realizar funciones esenciales como la fagocitosis, que es el proceso por el cual estas células ingieren y destruyen patógenos. Esto ocurre porque:

El cortisol reduce la expresión de receptores de superficie en neutrófilos y macrófagos, como los receptores Toll-like (TLRs) y receptores de opsoninas (que facilitan la fagocitosis al marcar patógenos para su destrucción).

Inhibe la capacidad de generar especies reactivas de oxígeno (ERO) y otras moléculas tóxicas que son fundamentales para la destrucción de los microorganismos ingeridos.

5. Reducción de la producción de óxido nítrico (NO)

El cortisol inhibe la actividad de la óxido nítrico sintasa inducible (NOS), una enzima clave en los macrófagos que produce óxido nítrico, una molécula con propiedades antimicrobianas. Al reducir los niveles de óxido nítrico, el cortisol disminuye la capacidad de los macrófagos para destruir patógenos y controlar infecciones.

6. Inhibición del sistema complemento

El cortisol puede afectar indirectamente la actividad de neutrófilos y macrófagos al inhibir el sistema del complemento, un conjunto de proteínas que, cuando se activan, facilitan la opsonización (marcado de patógenos) y la destrucción de bacterias. Esto reduce la capacidad de los neutrófilos y macrófagos para reconocer y eliminar patógenos de manera eficiente.

7. Alteración del metabolismo energético

El cortisol también modula el metabolismo energético de las células inmunitarias, desviando recursos hacia la gluconeogénesis y lipólisis en lugar de apoyar la proliferación celular. Esto puede limitar la disponibilidad de nutrientes necesarios para la proliferación y actividad de neutrófilos y macrófagos.

8.- Consecuencias para la respuesta inmune

La inhibición de la proliferación y función de neutrófilos y macrófagos por el cortisol tiene varias consecuencias:

Reducción de la inmunidad innata:

Estos leucocitos son fundamentales en la primera línea de defensa contra infecciones. La inhibición de su proliferación y actividad reduce la capacidad del organismo para neutralizar patógenos de manera rápida y efectiva.

Mayor susceptibilidad a infecciones:

Con una menor cantidad de neutrófilos y macrófagos funcionales, el organismo se vuelve más vulnerable a infecciones bacterianas, virales y fúngicas.

Disminución de la resolución de la inflamación:

Aunque el cortisol ayuda a reducir la inflamación, su efecto inmunosupresor puede impedir la resolución efectiva de infecciones, lo que puede llevar a infecciones crónicas o recurrentes.

De este modo, el cortisol inhibe la proliferación de neutrófilos y macrófagos mediante la modulación de la expresión génica, la inducción de apoptosis, la inhibición de citoquinas y factores de crecimiento esenciales, y la alteración de la función fagocítica. Estas acciones tienen un profundo impacto en la capacidad del sistema inmune innato para responder a patógenos.

3.- MECANISMOS FISIOLÓGICOS DEL ESTRÉS POR CALOR

1.- Termorregulación

Los animales regulan su temperatura corporal a través de procesos fisiológicos que implican la disipación de calor. Los mecanismos termorreguladores incluyen:

Evaporación:

La principal vía de disipación de calor es la sudoración y el jadeo. En especies como el ganado bovino, que tiene baja capacidad sudorípara, el jadeo se vuelve un mecanismo dominante.

Conducción, convección y radiación:

El calor es transferido desde el cuerpo hacia el ambiente cuando la temperatura externa es menor que la temperatura corporal. Sin embargo, estos mecanismos pierden eficiencia cuando la temperatura ambiental es elevada.

2.- Respuestas cardiovasculares

Vasodilatación periférica:

Los vasos sanguíneos cercanos a la piel se dilatan para permitir un mayor flujo sanguíneo y disipar calor, aumentando la circulación cutánea.

Redistribución del flujo sanguíneo:

El flujo sanguíneo se desvía desde órganos internos hacia la periferia, lo que puede reducir la perfusión a órganos vitales como el intestino, riñones y otros tejidos internos, generando posibles daños por hipoxia.

3.- Alteraciones en el equilibrio hídrico y electrolítico

Deshidratación:

La evaporación por sudoración y jadeo conduce a una pérdida significativa de agua y electrolitos, lo que puede causar deshidratación.

Alteración del balance electrolítico: Pérdidas de sodio, potasio y cloro afectan la funcionalidad celular y el metabolismo, comprometiendo la actividad muscular, cardíaca y nerviosa.

4.- Modificaciones en el comportamiento alimentario

Reducción de la ingesta alimentaria:

El estrés por calor provoca una disminución del consumo de alimento, lo que reduce el aporte energético y proteico.

Eficiencia alimentaria disminuida:

El metabolismo basal aumenta para mantener la homeostasis térmica, lo que lleva a una menor conversión de alimento en energía productiva (como la producción de leche o crecimiento muscular).

5.- Alteraciones endocrinas y metabólicas

Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA):

El estrés por calor activa este eje, elevando los niveles de glucocorticoides (cortisol), lo que puede suprimir el sistema inmune y alterar el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

Hormonas tiroideas:

La producción de hormonas tiroideas (T3 y T4), que regulan el metabolismo energético, puede disminuir durante el estrés por calor para reducir la producción de calor metabólico.

Insulina y glucosa:

Puede haber resistencia a la insulina, lo que compromete el uso eficiente de la glucosa. Los animales estresados tienden a aumentar la gluconeogénesis y lipólisis, utilizando reservas energéticas para mantener la homeostasis térmica.

6.- Inmunosupresión

El estrés por calor afecta negativamente la función inmunitaria, debido a la elevación de glucocorticoides y la redistribución del flujo sanguíneo, lo que resulta en una mayor susceptibilidad a infecciones y enfermedades.

7.- Disminución de la reproducción

El estrés térmico afecta tanto a machos como a hembras:

Hembras: Disminuye la fertilidad, altera los ciclos reproductivos, reduce la calidad de los ovocitos y afecta la implantación embrionaria.

Machos: Disminuye la calidad y cantidad del esperma debido a la alteración de la termorregulación testicular.

A modo de resumen, el estrés por calor en ganadería involucra una combinación de respuestas fisiológicas destinadas a la regulación térmica, pero que comprometen la producción, la salud y la eficiencia reproductiva de los animales.

4.- EFECTO DEL ESTRÉS CALÓRICO SOBRE LA INMUNIDAD

El estrés por calor estimula la liberación de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, lo que activa la secreción de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por la hipófisis. Esta señal hormonal llega a las glándulas suprarrenales, desencadenando la liberación de glucocorticoides, especialmente cortisol.

El cortisol:

Como ya hemos apuntado, es una hormona clave en la respuesta al estrés, tiene potentes efectos inmunosupresores. En niveles elevados, suprime la proliferación y función de células inmunes como los linfocitos, macrófagos y neutrófilos. Esto afecta negativamente la respuesta inmune innata y adaptativa, disminuyendo la capacidad del animal para responder adecuadamente a infecciones bacterianas, virales o parasitarias.

Alteración en la producción de citoquinas:

El cortisol inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (como IL-1, IL-6 y TNF- α), que son fundamentales para la activación y regulación de la respuesta inmune. La falta de citoquinas provoca una respuesta inmunológica inadecuada frente a patógenos.

También disminuye la producción de interferón gamma (IFN- γ), una citoquina esencial en la inmunidad celular, afectando la activación de macrófagos y la eliminación de microorganismos intracelulares.

Disminución de la actividad de los linfocitos T y B:

El estrés por calor inhibe la proliferación de linfocitos T, que son cruciales para la inmunidad celular. Esto compromete la capacidad del organismo para identificar y destruir células infectadas o tumorales.

La actividad de los linfocitos B también se ve afectada, reduciendo la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas), lo que disminuye la inmunidad humoral, esencial para neutralizar patógenos extracelulares.

Reducción de la función fagocítica:

El estrés térmico suprime la actividad de los macrófagos y neutrófilos, células clave en la respuesta inmune innata. Estas células son responsables de la fagocitosis, es decir, la ingesta y destrucción de patógenos como bacterias y partículas extrañas. La disminución en la eficacia de estos mecanismos de defensa innata reduce la capacidad del organismo para neutralizar las infecciones en sus primeras etapas.

También se reduce la capacidad de los neutrófilos para generar especies reactivas de oxígeno (ERO), que son esenciales para destruir patógenos tras la fagocitosis.

Estrés oxidativo:

El calor excesivo provoca un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que lleva a un estado de estrés oxidativo. El estrés oxidativo daña proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, afectando la función celular general y la inmunidad.

El estrés oxidativo prolongado debilita aún más el sistema inmunológico al inducir apoptosis (muerte celular programada) en células inmunitarias clave, como los linfocitos.

Disminución de la barrera intestinal:

El flujo sanguíneo durante el estrés por calor se redistribuye hacia la piel para disipar calor, lo que provoca una reducción de la perfusión sanguínea en los órganos internos, como el tracto gastrointestinal.

Esto compromete la integridad de la barrera intestinal, permitiendo la translocación de bacterias y toxinas desde el intestino hacia la circulación sistémica. Esta condición, conocida como endotoxemia, puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica, que agota aún más los recursos inmunológicos del animal.

Aumento de la susceptibilidad a infecciones:

Debido a la inmunosupresión, los animales expuestos a estrés por calor tienen un mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas. Por ejemplo, en vacas lecheras, el estrés térmico se asocia con una mayor incidencia de mastitis (infección de la glándula mamaria), porque el sistema inmunológico no puede responder eficazmente a los patógenos.

Asimismo, la salmonelosis, las infecciones respiratorias y parasitarias son más frecuentes durante los periodos de calor extremo.

Consecuencias en la salud animal:

El efecto combinado de la inmunosupresión y el mayor riesgo de infecciones se traduce en:

- Mayor morbilidad y mortalidad: Los animales tienen menor capacidad para combatir enfermedades infecciosas, lo que incrementa las tasas de enfermedad y mortalidad en el rebaño.
- Rendimiento productivo reducido: Los animales enfermos o inmunodeprimidos tienen menor eficiencia productiva, ya que sus recursos fisiológicos se destinan a la lucha contra infecciones y la recuperación de la homeostasis.
- Mayor uso de antibióticos y otros medicamentos: Al aumentar las infecciones, también aumenta la necesidad de tratamientos con antibióticos, lo que puede llevar al desarrollo de resistencia antimicrobiana en sistemas de producción ganadera intensiva.

En resumen, el estrés por calor causa inmunosupresión en animales de ganadería a través de múltiples vías, lo que compromete su capacidad para responder a patógenos y aumenta la prevalencia de enfermedades. Esto no solo afecta la salud y bienestar animal, sino que también tiene implicaciones importantes para la producción y la seguridad alimentaria.

5.- BIBLIOGRAFÍA

- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87(3), 873-904. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006>
- Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55-89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 397-409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774-815. <https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428-435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, 58(2-3), 193-210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
- Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: Implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5(3), 243-251. <https://doi.org/10.1038/nri1571>
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors, and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865-871. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00429-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00429-4)
- Zimomra, Z. R., Porter, C., & Gaffey, A. E. (2018). Social stress, circulating cortisol, and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(7), 560-573. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.04.002>
- Oakley, R. H., & Cidlowski, J. A. (2013). The biology of the glucocorticoid receptor: New signaling mechanisms in health and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132(5), 1033-1044. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>

- Munck, A., & Náray-Fejes-Tóth, A. (1994). Glucocorticoids and stress: Permissive and suppressive actions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 746(1), 115-130. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb39231.x>
- Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V., & Morimoto, H. K. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 5(10), 617-625. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-9)
- Nusslock, R., & Miller, G. E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuro-immune network hypothesis. *Biological Psychiatry*, 80(1), 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.017>
- Pape, J. C., Binder, E. B., & Muller, M. B. (2008). The role of the HPA axis in the neurobiology of stress-related psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 33(2), 189-206. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.10.003>