

Efectos metabólicos y molecular del estrés calórico en el ganado

Román Espinosa Cervantes¹ y Alejandro Córdova Izquierdo

Resumen. El cambio climático ha incrementado la temperatura ambiental a nivel mundial, afectando el bienestar y la productividad de los animales. Durante mucho tiempo se pensó que la reducción de la producción de leche y carne durante el Estrés calórico (EC) era causada por la disminución en el consumo de alimento. Actualmente se conoce que el EC tiene efecto sobre la producción de radicales libres, provocando estrés oxidativo a nivel celular y mitocondrial en los animales. Además, el EC redistribuye los componentes corporales como la grasa, la energía y las proteínas, alterando el metabolismo postabsortivo. Por lo que es de vital importancia que el problema reciba más atención por parte de los investigadores para reducir el EC de los animales con miras a optimizar la productividad. Por ello, esta revisión describe los cambios celulares, moleculares y metabólicos que ocurren durante el EC en los animales.

Palabras clave: Estrés calórico, Metabolismo, Radicales libres, Estrés oxidativo, Ganado.

Abstract. Climate change has increased global environmental temperature affecting animal welfare and especially have a great impact on the productivity of animals. For a long time, it was thought that the decrease in production (milk and meat) during heat stress was caused by the decrease in food consumption. Currently it is known that heat stress influences the production of free radicals, causing oxidative stress at the cellular and mitochondrial levels in animals. In addition, caloric stress redistributes bodily components such as fat, energy and proteins, altering post-absorptive metabolism. It is imperative that the problem receives more attention from researchers to minimize the caloric stress of animals with a view to optimizing productivity. So, this review describes the cellular and metabolic changes that occur during heat stress in animals.

¹ Departamento de Producción Agrícola y Animal, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, e-mail: espinosa@correo.xoc.uam.mx

Keywords: *Caloric stress, Metabolism, Free radicals, Oxidative stress, Cattle.*

INTRODUCCIÓN

Los modelos climáticos actuales predicen un aumento en las temperaturas promedio del mundo, por lo que se espera que el impacto negativo del estrés calórico (EC) en el rendimiento y bienestar animal aumente significativamente (Bernabucci *et al.*, 2010; Daramola *et al.*, 2012).

El EC es común en las regiones tropicales y subtropicales, sin embargo, el cambio climático puede aumentar la frecuencia de las olas de calor y extender las condiciones del EC en el mundo, donde sólo ocurre en ciertas épocas del año (regiones templadas) (Johnson, 2018).

Frente a estos escenarios climáticos, las altas temperaturas y la humedad en verano aumentan la temperatura corporal del ganado. Es claro, que la elevación de la temperatura corporal disminuye la productividad y la eficiencia reproductiva, disminuyendo directamente el consumo de materia seca (MS) y afectando negativamente el metabolismo y otras funciones fisiológicas a través del aumento de los niveles de estrés oxidativo a nivel celular, como el daño mitocondrial en el músculo (Sakatani, 2014; Hansen *et al.*, 2000).

Los animales homeotermos poseen una zona termoneutral, que es dependiente de la especie, la etapa fisiológica, la humedad relativa, la velocidad del aire ambiental y la radiación solar (NRC, 1981), por lo tanto, cuando la temperatura corporal del animal excede el rango especificado de su zona termoneutral y la carga total de calor excede la capacidad del animal para disiparlo, es definido como EC (Bernabucci *et al.*, 2010).

El EC es el resultado de un balance negativo entre la cantidad de energía neta que fluye desde el animal hacia el ambiente circundante y la cantidad de energía térmica producida por el animal, por lo que mecanismos como conducción, radiación, convección y evaporación son necesarios para compensar el EC (St-Pierre *et al.*, 2003).

Actualmente, aún se siguen utilizando algunos métodos de manejo a corto plazo para aliviar los impactos del EC, sin embargo, los mecanismos moleculares de la respuesta al estrés para la resistencia innata y la termotolerancia son una estrategia significativa, a largo plazo, para incrementar la productividad en la industria ganadera mundial. El EC provoca respuestas complejas que se consideran esenciales para salvaguardar la integridad celular y la supervivencia de los organismos (Belhadj *et al.*, 2015). Durante el proceso de EC en los animales participan múltiples proteínas y mecanismos

de señalización (genes que codifican para proteínas de choque calórico y enzimas antioxidantes) que están involucrados en las vías de respuesta al estrés. Las proteínas de choque térmico y las chaperonas moleculares se han descrito como elementos primarios en las respuestas de estrés celular (Sengar *et al.*, 2017).

En esta revisión se describen los efectos del EC en algunas especies animales de importancia económica y se analizan las últimas tecnologías en la gestión del EC y sus perspectivas futuras.

Respuesta molecular al estrés oxidativo

El estrés oxidativo es el resultado de un disturbio en el equilibrio de las concentraciones de pro-oxidantes y antioxidantes, dando lugar a la sobreproducción de radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ERO), y disminución de las defensas antioxidantes (Belhadj *et al.*, 2016). El EC es responsable de inducir estrés oxidativo durante el verano en el ganado. La exposición al calor aumenta la producción de ERO e induce estrés oxidativo, que puede conducir a citotoxicidad. Se ha sugerido que el EC es similar al estrés oxidativo debido a su correspondencia en la expresión de genes después de la exposición al calor (genes que codifican para proteínas de choque térmico y enzimas antioxidantes) (Archana *et al.*, 2017). El aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes ocurre en la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPX). El aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes es la respuesta a los altos niveles de ERO para mantener las concentraciones en estado estacionario de los radicales libres. Estudios realizados en cabras Marwari muestran que los antioxidantes endógenos, tales como glutatión, vitaminas (E, C y A) y β - Caroteno disminuyen durante los ambientes cálidos y fríos (Pandey *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2013). En algunos trabajos se ha visto que el proporcionar alimentos antioxidantes reducen las ERO y evitan el daño oxidativo a nivel celular.

Estrés calórico y daño mitocondrial

La cadena respiratoria mitocondrial es el principal sitio de formación de ERO. El EC agudo se traduce en un aumento de los niveles de ERO en las mitocondrias musculares. El aumento en la oxidación del sustrato, la desregulación del desacoplamiento de proteínas y la depresión en la actividad de la cadena respiratoria mitocondrial dañan la membrana interna y el ADN (Mujahid *et al.*, 2007). Sin embargo, la relación entre la función mitocon-

drial, el tejido muscular y el estrés oxidativo corporal, a causa del EC, aún permanece incierta (Huang *et al.*, 2015).

En el pollo de engorda ha sido evaluado el equilibrio redox en las mitocondrias musculares. La mayor concentración de 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en músculos del pecho y en aves sometidas a EC indicaron que el estrés oxidativo causa daño oxidativo en los lípidos y las proteínas mitocondriales del músculo (Mujahid *et al.*, 2007). Por otra parte, se ha reportado un decremento en la capacidad para inhibir radicales hidroxilos (AIHR por sus siglas en inglés), a pesar del incremento de la SOD y una disminución en la actividad de GPX y CAT, que pueden estar implicadas en la capacidad para reducir el peróxido de hidrógeno en las mitocondrias del músculo esquelético (Huang *et al.*, 2015).

Respuesta celular y proteínas de choque calórico

Estudios genómicos en ganado de carne y lechero han aportado importantes hallazgos con respecto a la termorregulación en animales bajo condiciones de EC. La termotolerancia en el ganado es identificada como una característica cuantitativa que está influenciada por regiones genómicas en el gen diana (Dikmen *et al.*, 2008). La respuesta celular al EC en los mamíferos es controlada a nivel de transcripción y es mediado por una familia de factores de transcripción de choque térmico (HSF), que se regulan mediante la expresión inducible de genes HSF. Diferentes isoformas de HSF están presentes en diversas especies animales (Archena *et al.*, 2017). Este factor de transcripción impulsa la expresión de numerosos genes, incluidos los que codifican las pequeñas proteínas de choque calórico (HSPs) (Berber *et al.*, 2016). Las HSPs muestran características muy marcadas en su expresión durante procesos de estrés térmico, metales pesados, oxidantes, toxinas, radiaciones, radicales libres, patógenos, drogas y situaciones clínicas (Mahmood *et al.*, 2014).

Las HSP pueden clasificarse como HSP 110, HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 40, HSP 10 y familias pequeñas HSP (Feder y Hofmann, 1999). Las HSP son chaperonas moleculares que se diferencian por su peso molecular, similitud en la secuencia de aminoácidos y función biológica. Debido a su función de chaperón, aseguran el plegado, el despliegue y el repliegue de proteínas nacientes o desnaturalizadas por estrés (Morimoto *et al.*, 1990). Las HSP se unen a secuencias proteicas hidrófobas liberadas por desnaturalización, por lo tanto, previenen la agregación de proteínas dañinas, así como evitan la interacción con proteínas vecinas y, en consecuencia, la pérdida de la función de la proteína (Belhadj *et al.*, 2016). Por ello, las HSP actúan y son un indicador potencial de la adaptación animal al EC severo (Dangi *et al.*, 2012; Dangi *et al.*, 2015).

Algunos autores han reportado un incremento en las HSP 70 y HSP 90 durante el EC en animales como el borrego, búfalo, vaca, pollos, cerdos y cabras (Dangi *et al.*, 2015). Especialmente en las cabras se ha observado que la expresión de ARNm de HSP 60, HSP 70, HSP 90 y ubiquitina se incrementa durante la temporada de verano, en comparación con la de invierno, y se concluyó que las HSP juegan un papel importante en la tolerancia al estrés térmico frente a las condiciones climáticas desfavorables (Dangi *et al.*, 2012).

Respuestas metabólicas al estrés calórico

Consumo de alimento

Los principales eventos fisiológicos que ocurren en condiciones de EC en el ganado lechero son el aumento de la tasa respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura corporal, pero los más importantes son la disminución en el consumo de alimento y la producción de leche. La disipación de calor asociada a la adaptación metabólica es un proceso costoso en el gasto de energía y se cree que es en parte responsable de la disminución en la producción de leche (Liu *et al.*, 2017; Polsky y Keyserlingk, 2017). En este sentido, se ha reportado que una reducción en la ingesta de nutrientes sólo representa 35% del estrés inducido por el calor y que tiene efectos sobre la disminución en la síntesis de leche. Además, de que el perfil metabólico de una vaca estresada por calor difiere de una vaca lactante o en un plano nutricional reducido (Rhoads *et al.*, 2009; Wheelock *et al.*, 2010).

El consumo de alimento en las vacas en lactación comienza a disminuir a los 25-26 °C de temperatura del aire y se va reduciendo gradualmente por encima de los 30 °C en condiciones climáticas templadas, y a los 40 °C puede disminuir hasta en 40%. En otras especies, como las cabras lecheras, disminuye de 22-35% y hasta un 8-10% en las búfalas (Sejian *et al.*, 2010; Das *et al.*, 2016). En el cuadro 1 se muestran las consecuencias del EC sobre el balance energético y la productividad a consecuencia de la disminución en el consumo de alimento en otras especies animales. En el caso del ganado de carne se ha visto que las pérdidas debido al EC no son tan severas como en el ganado lechero. El costo por día abierto en vacas lecheras es de 2.5 y en ganado de carne es de 1.8 dólares/día (St-Pierre *et al.*, 2003). Aún no es del todo claro que el ganado de engorda tolera más temperatura y humedad, además de tener un umbral de tensión térmica mayor que las vacas lecheras, y probablemente sea debido al aumento de la relación superficie/masa y a la reducción de calor en el rumen debidos al tipo de dieta (principalmente granos) (Baumgard y Rhoads, 2013).

Cuadro 1. Efecto del estrés calórico en el consumo de alimento y la eficiencia alimenticia en el ganado

Parámetro	Especie	Estrés Calórico	Respuesta
Consumo de alimento	cerdo	constante	disminuye
	cerdo	diurno	disminuye
	bovino	constante	disminuye
	bovino	diurno	disminuye
	pollo	constante	disminuye
	pollo	diurno	disminuye
Eficiencia alimenticia	cerdo	constante	disminuye
	cerdo	constante	no cambia
	cerdo	diurno	no cambia
	cerdo	constante	incrementa
	bovino	diurno	disminuye
	bovino	constante	disminuye
	pollo	constante	disminuye
	pollo	diurno	disminuye

(Johnson, 2018).

Otro estudio en ganado de carne indica que el consumo de alimento tiene sólo pequeños cambios cuando la temperatura oscila entre los 10 a los 25 °C, sin embargo, el porcentaje de digestibilidad disminuye hasta un 70 % y el consumo de alimento declina rápidamente cuando el animal es expuesto a más de 6 h de temperatura por encima de los 30 °C, por lo que se concluye que el EC afecta el consumo de alimento, sin embargo, se piensa que es más importante la disminución de la digestibilidad que el consumo de alimento, como se muestra en el cuadro 1 que siempre disminuye la eficiencia alimenticia (Leu *et al.*, 1977).

Recientemente se publicó que el EC provoca altas temperaturas en el rumen, afectando positivamente la digestibilidad de la MS y la fibra detergente neutra (FDN), mientras que influye negativamente en la digestibilidad de la materia orgánica (MO). La alteración de la digestibilidad en animales sometidos a estrés por calor es atribuida a los cambios en la actividad bacteriana y la absorción ruminal e intestinal de nutrientes, ya que el proceso de fermentación se realiza principalmente por los microorganismos ruminales (Hyder *et al.*, 2017).

La reducción del consumo de alimento en el ganado es un mecanismo para disminuir la producción de calor en ambientes cálidos, sin embargo, el aumento de calor de la alimentación es una fuente importante de producción de calor en los animales debido a la retención prolongada de alimento en el tracto gastrointestinal, como resultado, los animales experimentan una etapa de balance de energía negativa (BEN) durante el EC, por lo tanto, el peso corporal y la condición corporal disminuyen (Das *et al.*, 2016).

Metabolismo de las proteínas

Durante el EC la síntesis de leche es altamente sensible a cambios de temperatura afectándose en 35-40% en las vacas lecheras y las cerdas. El EC disminuye la síntesis de proteínas de la leche, más allá de lo que se esperaría en función de la reducción en la ingesta de alimento. En vacas lecheras el EC disminuye los aminoácidos libres de plasma (AA; 17.1%) y muestra un incremento que se refleja en la sangre, la orina y el nitrógeno ureico de la leche (17.2, 24.3 y 24.5%, respectivamente). Además, las vacas en EC tienen pequeñas concentraciones de glucosa en plasma (8%) y ácidos grasos no esterificados (NEFA) (39.8%), en comparación con los animales control. Estos datos sugieren que el EC incrementa la utilización sistémica de AA (por ejemplo, disminución del AA en plasma y aumento de la excreción de nitrógeno), un escenario que limita el suministro de AA a la glándula mamaria para la síntesis de proteínas de la leche. Además, el aumento de los requisitos de AA durante el EC podría representar una mayor necesidad de precursores gluconeogénicos, ya que se cree que el EC prioriza la utilización de glucosa como combustible a expensas de los NEFA (Gao *et al.*, 2017).

Además, las dietas altas en grasas y energía permiten mayor deposición de grasa en animales hipertérmicos, que las dietas altas en proteínas. El EC parece afectar la distribución de la energía entre la grasa y deposición de proteínas, aunque el costo de la energía bruta para depositar 1 g de proteína se calculó a 8.7 kcal / g, y el costo de la energía bruta para depositar 1 g de lípido se calculó en 12.0 kcal / g, el incremento en

el catabolismo bajo condiciones de EC es probable que produzca glucosa a través de la ruta de la gluconeogénesis (Belhadj *et al.*, 2016).

El hígado en los animales es el principal órgano involucrado en la homeostasis de la glucosa, produciendo glucosa a partir del propionato ruminal. Durante el inicio de la lactación, la gluconeogénesis y la glucogenólisis se incrementan para proporcionar glucosa para la producción de leche durante la lactancia. El aumento en la gluconeogénesis es mucho más pronunciado durante los partos de verano caluroso, que en el período de primavera fría (Gao *et al.*, 2017).

Metabolismo de lípidos

Durante el metabolismo de inanición termoneutral, las vacas dependen de la oxidación de los ácidos grasos del tejido adiposo para mantener las funciones vitales y de glucosa disponible para la síntesis de lactosa, por lo tanto, los signos típicos del metabolismo de inanición es el incremento de las concentraciones plasmáticas de NEFA y ácido β -hidroxibutírico (BHBA por sus siglas en inglés), así como la disminución de las concentraciones de glucosa en plasma (Lamp *et al.*, 2015). Sin embargo, a pesar de la disminución en el consumo de alimento durante el EC, cuando el animal está en BEN es contradictorio que la concentración de NEFA disminuya en el plasma. El hecho de que las vacas en EC reduzcan en el plasma circulante los NEFA y la lipólisis sugiere que el EC directamente afecta el metabolismo energético de los lípidos (Baumgard y Rhoads, 2013). Ronchi *et al.* (1999) plantean la hipótesis de que la disminución en la concentración de NEFA en el plasma en vacas lecheras con EC es el resultado de las altas tasas de utilización de NEFA para la generación de energía. Actualmente, los metabolitos sanguíneos como NEFA y β -HBA son marcadores sensibles de la movilización de lípidos del tejido adiposo relacionado con mayores requerimientos de energía necesarios para la producción de leche al inicio de la lactancia (Turk *et al.*, 2015).

La disminución de la respuesta por parte de los NEFA durante el EC puede ser una estrategia para aumentar las concentraciones de insulina en plasma, ya que un exceso de NEFA causa apoptosis de las células β del páncreas (Roche *et al.*, 2000). Otros estudios han demostrado que, durante el EC, los niveles basales de NEFA generalmente se reducen en cerdos, borregos y vacas, mientras que los bajos niveles de lipólisis se han observado en la vaca (Min *et al.*, 2017).

Además, el EC incrementa la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo, lo que sugiere que este tejido de los animales hipertérmicos tiene una mayor capacidad de almacenar triacilglicerolos intestinales y hepáticos (observado en pollos de engorda, aves de corral en crecimiento y cerdos). El EC produce cambios en la composición de la canal, los perfiles de lípidos en sangre y la capacidad lipolítica. Además, el EC provoca un aumento del estrés y sus consecuencias son el incremento de hormonas catabólicas (epinefrina, cortisol y glucagón) (Baumgard y Rhoads, 2013).

Metabolismo de carbohidratos

Reportes en la literatura internacional mencionan que, en muchas especies animales, el metabolismo de los carbohidratos se altera durante el EC (Streffer, 1988); por ejemplo, el EC causa hipoglucemia en gatos y baja productividad en el humano. En atletas que hacen ejercicio a altas temperaturas promueven la creación de glucosa hepática y el efecto de la grasa aumenta la oxidación de hidratos de carbono de todo el cuerpo; además, la producción de glucosa hepática generalmente disminuye después de ingerir carbohidratos, sin embargo, los azúcares exógenos son incapaces de mitigar la glucosa hepática inducida por el EC (Hao *et al.*, 2016). El aumento de la producción de glucosa hepática se origina por el aumento de la glucogenólisis y el aumento de la gluconeogénesis. La expresión hepática del gen de la piruvato carboxilasa es una enzima limitante que controla la entrada de lactato y alanina a la vía gluconeogénica, incrementándose durante el EC en múltiples modelos animales y en roedores hipertérmicos; además, el lactato contribuye al incremento de la gluconeogénesis. Curiosamente, las concentraciones plasmáticas de lactato aumentan durante el ejercicio en situaciones de calor, en la hipertermia maligna porcina, en becerros en crecimiento estresados por calor y en células con melanoma sometidas a EC (Baumgard y Rhoads, 2013).

Estudios recientes en vacas lecheras indican que los animales en EC dejan de producir entre 200-400 g menos de lactosa por día, en comparación con sus controles en condiciones termoneutrales. Sin embargo, no está claro si el hígado produce 200-400 g menos de glucosa o si los tejidos extramamarios utilizan glucosa a un ritmo mayor (Wheelock *et al.*, 2010), por lo que se han generado dos líneas de evidencia que indican lo último: primero, las vacas estresadas por el calor eliminan la glucosa exógena más rápido después de una prueba de tolerancia a la glucosa; en segundo, utilizando isótopos, se demostró que la producción de glucosa de todo el cuerpo (presumiblemente es de origen hepático) y la respuesta de la glucosa a una prueba de epinefrina no difieren

entre los controles térmicos neutros y los de EC, aun cuando los informes sugieren que el hígado se vuelve parcialmente disfuncional durante el EC. Como se señaló anteriormente, el EC causa una expresión génica gluconeogénica hepática alterada, tal vez asociada con el suministro de precursores. Como consecuencia, parece que el hígado de los rumiantes sigue siendo funcional con respecto a la producción de glucosa hepática y que la glucosa se utiliza preferentemente para procesos distintos a la síntesis de leche durante el EC (Baumgard y Rhoads, 2013).

En otro estudio usando metabolómica para investigar las alteraciones en la ruta metabólica de carbohidratos, realizado por Tian *et al.* (2015), encontraron que el EC redujo el nivel de glucosa en sangre, pero incrementó el piruvato y el lactato, así como la actividad de la lactato deshidrogenasa. Los refuerzos de la glucólisis y la respiración anaerobia pueden mantener el cuerpo en balance de energía durante el EC. Mientras tanto, los investigadores encontraron que el EC aumentó el consumo de oxígeno miocárdico y muscular, por lo tanto, se redujo el suministro de oxígeno que finalmente condujo a la fermentación anaerobia. Los cambios en las vías metabólicas deterioran el balance energético negativo que es inducido por la disminución del consumo de MS durante el EC (Qian *et al.*, 2014).

El ciclo del ácido tricarboxílico (ATC)

Otra fuente importante de almacenamiento de glucógeno y de AA es el músculo esquelético (Koch *et al.*, 2016). El EC parece tener un efecto global sobre el metabolismo de los AA que resulta en un aumento en la movilización de la proteína muscular, aunque los mecanismos moleculares relacionados con la proteólisis aún no han sido investigados. El músculo tiene una reducida capacidad para oxidar los ácidos grasos, presumiblemente porque depende de la glucosa circulante y almacenada como glucógeno para las necesidades energéticas. La regulación de la entrada de piruvato en el ciclo de ATC parece jugar un papel importante para facilitar el flujo de lactato y de piruvato-alanina a la gluconeogénesis hepática, aunque su contribución a la homeostasis energética celular y del sistema no está clara. Una posible explicación es la adaptación homeorética que ocurre al inicio de la lactación e implica una reducción de la utilización de glucosa y un aumento del eflujo de lactato del músculo esquelético, con lo que se desacopla el ciclo de Cori para contribuir a los enormes y repentinos requerimientos de glucosa de la glándula mamaria (Kuhla *et al.*, 2011). No obstante, también se ha visto que las concentraciones plasmáticas de lactato son mayores durante el EC en el último tercio de la gestación, que en las vacas sin EC, apuntando a una disminución del ciclo de Cori en favor de ciclo de Cahill (Koch *et al.*, 2016).

Por otra parte, Streffer (1988) informó que las proporciones de lactato/piruvato y NADH/NAD⁺ aumentaron durante el EC. Estos datos indican que la entrada del piruvato en el ciclo del ATC, a través del complejo piruvato deshidrogenasa (complejo de PDH), es alterado por el EC. Esta inactivación del complejo PDH puede resultar en reacciones en cadena oxidativas generadas por las especies reactivas intracelulares (Belhadj *et al.*, 2016). El EC crónico en cerdos y rumiantes aumenta la Piruvato deshidrogenasa quinasa 4 en el músculo (PDK4), que inhibe al piruvato deshidrogenasa mediante fosforilación (Belhadj Slimen *et al.*, 2012; Koch *et al.*, 2016).

Fosforilación oxidativa

Un estudio realizado por Mujahid *et al.* (2009) demuestra que el estrés por calor aumenta la producción de ERO mitocondrial, e incrementa los niveles de malondialdehído y de la proteína desacopladora aviar (avUCP). Además, en este mismo estudio se observó que alimentar a las aves con aceite de oliva incrementa la expresión de avUCP en las mitocondrias del músculo esquelético, así como disminuye la producción de ERO, y por consecuencia el daño oxidativo. Los estudios sobre la función mitocondrial mostraron que el estrés térmico aumentó el potencial de membrana en el estado 4, que fue revertido cuando se suplementó a las aves con aceite de oliva. Estos resultados muestran que, bajo EC, la producción de ERO mitocondriales y la reducción de la producción de ERO inducida por el aceite de oliva ocurre debido a cambios en la actividad de la cadena respiratoria, así como a la expresión de avUCP en las mitocondrias del músculo esquelético (Mujahid *et al.*, 2007, 2009).

Posteriormente, en otros estudios se confirma que el EC agudo estimula la producción de ERO, afectando principalmente las mitocondrias del músculo esquelético de las aves, lo que es acompañado por un aumento del potencial de la membrana mitocondrial ($\Delta\Psi$), debido al incremento de la oxidación del sustrato en la cadena de transporte de electrones. También se ha demostrado que la expresión de la avUCP disminuye por la exposición al calor (Kikusato *et al.*, 2010, 2013).

Hiperinsulinemia

La presencia de insulina es fundamental para adaptarse al EC. Además, el EC induce cambios hipercatabólicos en el ganado, lo que sugiere un aumento en la acción de la

insulina (Sanz-Fernandez *et al.*, 2015). Estos cambios incluyen una marcada hipofagia y pérdida de peso, incrementa la insulina a nivel basal y estimula su circulación, también disminuye la movilización de tejido adiposo en los rumiantes en crecimiento y en lactación (Pearce *et al.*, 2013). En los roedores, el EC muestra incremento en los niveles basales de insulina, mayor sensibilidad a la insulina y absorción de glucosa, además de menor glucosa en plasma. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de que en vacas lecheras el EC conduce a la hipoglucemia y aumenta los niveles basales de insulina a pesar de la reducción en el consumo de nutrientes (Wheelock *et al.*, 2010).

Actualmente, para tratar este problema se han observado que las dietas complementadas con cromo, en becerros Holstein durante la época de verano, arrojan una respuesta insulínica reducida (~ 30%) a una infusión de glucosa, en comparación con los animales control, lo que sugiere una mejora en la eficiencia de la insulina. El cromo actúa como potenciador de la acción de la insulina (Vincent, 2001). Además, la ingesta de MS, la grasa de la leche y el rendimiento de proteína aumentaron, mientras que las concentraciones séricas de insulina y NEFA disminuyeron en vacas Holstein al inicio de la lactancia cuando fueron suplementadas con cromo durante el verano, nuevamente sugiriendo un aumento de la sensibilidad a la insulina. (Nikkhah *et al.*, 2011; Di Giacomo *et al.*, 2014).

Existe una creciente evidencia de que un estado de resistencia a la insulina puede comprometer la capacidad de un individuo para termorregular y esto puede ser exacerbado por factores estresantes. La suplementación con cromo potencializa la acción de la insulina y por consiguiente reduce el efecto del EC, por lo que habría que investigar el uso dietético del cromo y su efecto en el EC (Nteba *et al.*, 2015).

Estrategias para disminuir el estrés calórico

Los mamíferos se vuelven resistentes a la insulina durante la gestación y la lactancia como un proceso normal para desviar los nutrientes hacia los tejidos prioritarios, como el feto o la glándula mamaria durante la lactación. Los animales que están en engorda final, como los bovinos y ovinos, también se vuelven resistentes a la insulina (Dunshea *et al.*, 2008), No obstante, esta resistencia a la insulina está asociada a la dificultad para regular la temperatura corporal, por lo que es probable que los animales resistentes a la insulina sean menos capaces de lidiar con los eventos de EC. La estrategia termorreguladora fundamental de cualquier mamífero, incluido el ganado lechero, es mantener una temperatura interna del cuerpo más alta que la ambiental para permitir que el calor se disipe por conducción, convección, radiación y evaporación (Dunshea *et al.*, 2013).

Nutricionalmente, mantener la homeostasis o prevenir las deficiencias que resultan del EC, como la disminución del consumo de alimento, la reducción de los nutrientes disponibles para la absorción y los nutrientes absorbidos que se usan de manera menos eficiente, por lo que el animal se encuentra en BEN, pueden ser contrarrestados mediante el incremento de proteína en la dieta (Conte *et al.*, 2018). La estrategia para combatir el EC es la optimización de la proteína a nivel ruminal. La proteína mejora la producción de leche, carne y huevo en climas cálidos. El consumo de alimento y la producción de leche aumenta en vacas alimentadas con dietas que contienen 14% vs 17 o 21% de fibra detergente ácida (FDA) (Das *et al.*, 2016; Johnson, 2018).

En las cerdas, el incluir más fibra en la dieta es una estrategia para mitigar el EC (Conte *et al.*, 2018). Aumentar la fibra reduce el peso corporal en las cerdas estresadas por calor (Cottrell *et al.*, 2015). El incremento de grasa en la dieta de cerdos mejora la ganancia de peso durante la etapa de crecimiento y finalización en épocas calurosas (Renaudeau *et al.*, 2012). Las dietas ricas en proteínas generan una mayor respuesta termogénica posprandial, por lo que la disminución del contenido proteico de la dieta puede brindar una opción durante el EC (Conte *et al.*, 2018).

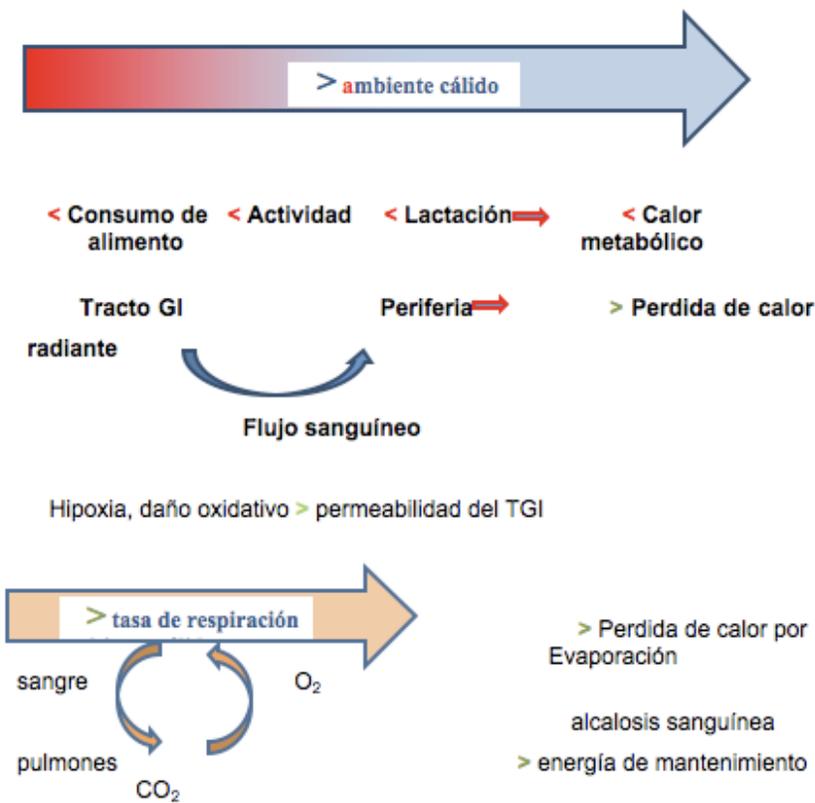
El EC causa daño oxidativo que podría minimizarse mediante la suplementación de vitaminas C 60 mg/kg de peso, E y A, y también minerales como el zinc (McDowell, 1989). El uso de vitaminas como la vitamina E y el ácido ascórbico actúan como inhibidores de la peroxidación lipídica provocada por los radicales peroxilo (Das *et al.*, 2016); también el Se y la Vitamina E están estrechamente vinculados y actúan de forma sinérgica. La vitamina E es el antioxidante más soluble en lípidos y su función metabólica es detener los pro-oxidantes "propagación", que de manera muy eficiente puede eliminar especies reactivas de oxígeno e hidroperóxidos lipídicos, convirtiéndolos en formas no reactivas (Cottrell *et al.*, 2015; Das *et al.*, 2016).

CONCLUSIÓN

Las altas temperaturas comprometen la disipación de calor en los animales, afectando el consumo de alimento y la producción de leche, huevo, carne, así como la eficiencia reproductiva y la rentabilidad. Las estrategias para mitigar el EC se enfocan en incrementar la ingesta de alimentos, a disminuir la pérdida de electrolitos y a la administración apropiada de minerales para controlar el equilibrio ácido base. La suplementación con minerales como el cromo potencializan la acción de la insulina que, bajo EC, compromete la capacidad termorreguladora y que es exacerbada por factores estresantes. Actualmente, existen infinidad de

estrategias para evitar y proteger a los animales del efecto del EC, sin embargo, es de vital importancia seguir estudiando el fenómeno de acuerdo con cada región geográfica, tipo de animal y sistema de producción para reducir estos efectos. Otra posibilidad es la selección genética animal para tener individuos que sean más resistentes al EC. Existen animales con genes capaces de regular la temperatura corporal y con resistencia celular a temperaturas elevadas, por lo que la identificación e incorporación de estos genes en razas sensibles al calor es una manera de que el EC no tenga efectos negativos en la producción animal.

Figura 1. Para aumentar la disipación térmica durante el estrés térmico y evitar el daño oxidativo, los animales reducen actividades que producen calor metabólico y aumentan la pérdida de calor radiante y evaporativo. El cambio resultante en el estado fisiológico y metabólico del animal otorga una gran importancia a la disipación del calor a expensas de los procesos beneficiosos para una producción eficiente



(Cottrell *et al.*, 2015).

BIBLIOGRAFÍA

- Archana, R. *et al.*, 2017, "Role of Heat Shock Proteins in Livestock Adaptation to Heat Stress", en *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, 5(1): 00127.
- Baumgard, H. y Rhoads, P., 2013, "Effects of Heat Stress on Postabsorptive Metabolism and Energetics", en *Annu. Rev. Anim. Biosci*, 1: 7.1-7.27.
- Belhadj, B. *et al.*, 2015, "Heat stress effects on livestock: molecular, cellular and metabolic aspects", en *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 100: 401-412.
- Berber, S. *et al.*, 2016, "Homeodomain-Interacting Protein Kinase (HPK-1) regulates stress responses and ageing in *C. elegans*", en *Scientific Reports*, 6(19582): 1-14.
- Bernabucci, U. A. *et al.*, 2010, "Metabolic and hormonal acclimation to heat stress in domesticated ruminants", en *Animal* 4:1167-1183.
- Conte, G. *et al.*, 2018, "Feeding and nutrition management of heat-stressed dairy ruminants", en *Italian Journal of Animal Sciences*, 17(3): 604-620.
- Cottrell, J. *et al.*, 2015, "Nutritional strategies to alleviate heat stress in pigs", en *Animal Production Science*, 55: 1391-1402.
- Dangi, S. *et al.*, 2012, "Expression profile of HSP genes during different seasons in goats (*Capra hircus*)", en *Trop Anim Health Prod*, 44: 1905-1912.
- Dangi, S. *et al.*, 2015, "Expression of HSPs: an adaptive mechanism during long-term heat stress in goats (*Capra hircus*)", en *Int J Biometeorol*, 59(8): 1095-106.
- Daramola, O. *et al.*, 2012, "Heat Stress Impact on Livestock Production", en Sejian, V. *et al.* (Ed.), *Environmental Stress and Amelioration in Livestock Production*, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Das, R. *et al.*, 2016, "Impact of heat stress on health and performance of dairy animals A review", en *Veterinary World*, 9(3): 260-268.
- Dikmen, S. *et al.*, 2008, "Differences in thermoregulatory ability between slick-haired and wild-type lactating Holstein cows in response to acute HS", en *J Dairy Sci*, 91(9): 3395-3402.
- Dunsha, R. 2008, "Possible metabolic causes of heat shortening in cattle and potential strategies based on these mechanisms", en *Report A.MQT.029 to Meat and Livestock Australia*, Sydney.
- Dunsha, R. *et al.*, 2013, "Amelioration of thermal stress impacts in dairy cows", en *Animal Production Science*, 53(9): 965-975.
- Di Giacomo, K. *et al.*, 2014, "Potential nutritional strategies for the amelioration or prevention of high rigor temperature in cattle – a review", en *Animal Production Science*, 54: 430-443.

- Feder, E. y Hofmann, E., 1999, "Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology", en *Annu Rev Physiol*, 61: 243-82.
- Gao, T. *et al.*, 2017, "The effects of heat stress on protein metabolism in lactating Holstein cows", en *Journal of Dairy Science*, 100(6): 5040-5049.
- Gupta, M. *et al.*, 2013, "Physiological, Biochemical and Molecular Responses to Thermal Stress in Goats", en *International Journal of Livestock Research*, 3(2): 27-38.
- Hansen, J. *et al.*, 2000, "Global Warming in the Twenty-First Century: en Alternative Scenario", en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(18): 9875-9880.
- Hao, Y. *et al.*, 2016, "The Effect of Heat Stress on the Metabolism of Dairy Cows: Updates & Review", en *Austin J Nutr Metab*, 3(1): 1036.
- Hyder, I. *et al.* 2017, "Alteration in Rumen Functions and Diet Digestibility During Heat Stress in Sheep", en Sejian, V. *et al.* (Ed.), *Sheep Production Adapting to Climate Change*, Singapore, Springer.
- Huang, C. *et al.*, 2015, "Heat stress impairs mitochondria functions and induces oxidative injury in broiler chickens", en *J. Anim. Sci*, 93: 2144-2153.
- Johnson, S., 2018, "Heat stress: impact on livestock well-being and productivity and mitigation strategies to alleviate the negative effects", en *Animal Production Science*, 58: 1404-1413.
- Kikusato, M. *et al.*, 2010, "Application of modular kinetic analysis to mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle of birds exposed to acute heat stress", en *FEBS Letters*, 584: 3143-3148.
- Kikusato, M. y Toyomizu, M., 2013, "Crucial Role of Membrane Potential in Heat Stress-Induced Overproduction of Reactive Oxygen Species in Avian Skeletal Muscle Mitochondria", en *PLoS ONE*, 8(5): e64412.
- Koch, F. *et al.*, 2016, "Metabolic Response to Heat Stress in Late-Pregnant and Early Lactation Dairy Cows: Implications to Liver-Muscle Crosstalk", en *PLoS ONE* 11(8): e0160912.
- Kuhla, B. *et al.*, 2011, "Involvement of skeletal muscle protein, glycogen, and fat metabolism in the adaptation on early lactation of dairy cows", en *J Proteome Res* 10: 4252-4262
- Lamp, O. *et al.*, 2015, "Metabolic Heat Stress Adaption in Transition Cows: Differences in Macronutrient Oxidation between Late-Gestating and Early-Lactating German Holstein Dairy Cows", en *PLoS ONE*, 10(5): e0125264.
- Leu, M. *et al.*, 1977, "Comparison of confinement, shelter and no shelter for finishing yearling steers", en *J. Anim. Sci.*, 44: 7171.

- Liu, Z. *et al.*, 2017, "Heat Stress in Dairy Cattle Alters Lipid Composition of Milk", en *Scientific Reports*, 7(961): 1-10.
- Mahmood, K. *et al.*, 2014, "Synergistic Effects of Toxic Elements on Heat Shock Proteins", en *BioMed Research International*, 4: 1-17.
- McDowell, R. (Ed.), 1989, "Vitamins in Animal Nutrition: Comparative Aspects to Human Nutrition", en *Academic Press, London*, 10-52: 93-131.
- Min, L. *et al.*, 2017, "Metabolic responses and "omics" technologies for elucidating the effects of heat stress in dairy cows", en *International Journal of Biometeorology*, 61(6): 1149-1158.
- Morimoto, I. *et al.*, 1990, "The stress response, function of the proteins, and perspectives", en Morimoto, I. (Ed.), *Stress proteins in biology and medicine*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Mujahid, A. *et al.*, 2007, "Mitochondrial oxidative damage in chicken skeletal muscle induced by heat stress", en *Jpn. Poult. Sci.*, 44: 439-445.
- Mujahid, A. *et al.*, 2009, "Olive oil-supplemented diet alleviates acute heat stress-induced mitochondrial ROS production in chicken skeletal muscle", en *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297: R690-R698, 2009.
- Nikkhah, A. *et al.*, 2011, "Chromium improves production and alters metabolism of early lactation cows in summer", en *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 95: 81-89.
- NRC (National Research Council), 1981, *Nutrient Requirements of Goats*, National Academy Press, Washington, DC.
- Nteeba, J. *et al.*, 2015, "Heat Stress Alters Ovarian Insulin-Mediated Phosphatidylinositol-3 Kinase and Steroidogenic Signaling in Gilt Ovaries", en *Biology of Reproduction*, 92(6): 1-8.
- Pandey, N. *et al.*, 2012, "Extreme ambiances vis-a-vis endogenous antioxidants of Marwari goat from arid tracts in India", en *ELBA Bioflux*, 4: 29-33.
- Pearce, C. *et al.*, 2013, "The effects of heat stress and plane of nutrition on metabolism in growing pigs", en *J. Anim. Sci.*, 91: 2108-2118.
- Polsky, L. y Keyserlingk, A., 2017, "Effects of heat stress on dairy cattle welfare", en *J. Dairy Sci.*, 100(11): 8645-8657.
- Qian, L. 2004, "Mitochondrial mechanism of heat stress-induced injury in rat cardiomyocyte", en *Cell Stress and Chaperones*, 9(3): 281-293.
- Renaudeau, D. *et al.*, 2012, "Adaptation to hot climate and strategies to alleviate heat stress in livestock production", en *Animal*, 6(5): 707-728.

- Rhoads, L. *et al.*, 2009, "Effects of heat stress and plane of nutrition on lactating Holstein cows: I. Production, metabolism, and aspects of circulating somatotropin", en *Journal of Dairy Science*, 92(5): 1986-1997.
- Roche, E. *et al.*, 2000, "Nutrient toxicity in pancreatic beta-cell dysfunction", en *J Physiol Biochem*, 56(2): 119-128.
- Ronchi, B. *et al.*, 1999, "Distinct and common effects of heat stress and restricted feeding on metabolic status of Holstein heifers", en *Zootecnica e Nutrizione Animale (Italy)*, 25: 11-20.
- Sakatani, M. 2014, "Effects of summer heat stress on domestic animals", en *Japanese Journal of Large Animal Clinics*, 5: 238-246.
- Sanz, M. *et al.*, 2015, "Heat stress increases insulin sensitivity in pigs" en *Physiological Reports*, 3(8): e12478.
- Sejian, V. *et al.*, 2010, "Adaptive capability as indicated by endocrine and biochemical responses of Malpura ewes subjected to combined stresses (thermal and nutritional) under semi-arid tropical environment" en *Int J Biometeorol*, 54(6): 653-661.
- Sengar, S. *et al.*, 2018, "Differential expression of microRNAs associated with thermal stress in Frieswal (Bos taurus x Bos indicus) crossbred dairy cattle", en *Cell Stress Chaperones*, 23(1): 155-170. doi: 10.1007/s12192-017-0833-6.
- St-Pierre, R. *et al.*, 2003, "Economic Losses from Heat Stress by US Livestock Industries", en *J Dairy Sci*, 86 (E. Suppl.): E52-E77.
- Streffer, C. 1988, "Aspects of metabolic change after hyperthermia", en *Recent Results Cancer Res*, 107: 7-16.
- Tian, H. *et al.*, 2015, "Identification of Diagnostic Biomarkers and Metabolic Pathway Shifts of Heat-Stressed Lactating Dairy Cows", en *J Proteomics*, 125: 17-28.
- Turk, R. *et al.*, 2015, "The Effect of Seasonal Thermal Stress on Lipid Mobilisation, Antioxidant Status and Reproductive Performance in Dairy Cows", en *Reprod Dom Anim*, 50: 595-603.
- Vincent, B., 2001, "The bioinorganic chemistry of chromium (III)", en *Polyhedron*, 20: 1-26.
- Wheelock, B. *et al.*, 2010, "Effects of heat stress on energetic metabolism in lactating Holstein cows", en *J. Dairy Sci*, 93: 644-655.