

Neurobiología y modulación de la hipertermia inducida por estrés agudo y fiebre en los animales

Neurobiology and modulation of stress-induced hyperthermia and fever in animal

Mota-Rojas Daniel^{*1ID}, Miranda-Cortés Agatha^{2ID}, Casas-Alvarado Alejandro^{1ID}, Mora-Medina Patricia^{3ID}, Boscato-Funes Luciano¹, Hernández-Ávalos Ismael^{2ID}**

¹Neurofisiología del dolor, comportamiento y evaluación de bienestar en animales domésticos, Departamento de Producción Agrícola y Animal. Universidad Autónoma Metropolitana (UAM), CDMX, México. ²Farmacología Clínica y Anestesia Veterinaria, Departamento de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, FESC. Estado de México, México. ³Departamento de Ciencias Pecuarias. Universidad Nacional Autónoma de México, FESC. México. *Autor responsable: Mota-Rojas Daniel. Calzada del Hueso 1100, Colonia Villa Quietud, Coyoacán, CDMX. CP. 04960. **Autor de correspondencia: Hernández-Avalos Ismael. Carretera Cuautitlán-Teoloyucan Km 2.5, San Sebastián Xhala. Cuautitlán Izcalli, Estado de México. CP. 54714. dmota@correo.xoc.uam.mx, kujaku_ou@hotmail.com, ale0164g@hotmail.com, mormed2001@yahoo.com.mx, luciano.boscato@gmail.com, mvziha@hotmail.com

RESUMEN

La hipertermia inducida por estrés es una respuesta aguda que se presenta a corto plazo en individuos que están frente a un estímulo estresante y que dicha respuesta puede aportar información significativa sobre el grado de estrés. Sin embargo, no es claro todavía si la vía neurológica pueda ser modificada al mismo grado en la que se percibe el estrés. Además, no se tiene suficiente claridad en cómo es que los factores que modifican el grado de percepción de estrés actúan sobre la Hipertermia Inducida por Estrés (SIH, por sus siglas en inglés). Asimismo, las investigaciones señalan que posiblemente la respuesta térmica tenga una mayor influencia cardiovascular al generar el consumo de recursos energéticos. De igual manera, los factores físicos que inducen dicha respuesta han sido cuestionados, ya que la evidencia reciente señala que además los factores sociales como la presencia de coespecíficos atenúan la respuesta térmica pero cuando se impide la convivencia o alguna otra conducta social como la crianza, la respuesta incrementa la SIH. Por tal motivo, el objetivo de este artículo es analizar la neurobiología de la hipertermia inducida por estrés y su diferencia conceptual con la fiebre infecciosa, así como integrar los factores que lo modulan, analizando los avances científicos recientes de la respuesta térmica inducida por estrés.

Palabras clave: temperatura, estrés, bienestar, termogénesis, respuesta térmica.

ABSTRACT

Stress-induced hyperthermia is an acute response that occurs in the short term in individuals who are facing a stressful stimulus, considering that this response can provide significant information on the degree of stress. However, it is not yet clear whether the neurological pathway can be modified to the degree to which stress is perceived, besides, research indicates that the thermal response possibly has a greater cardiovascular influence by generating the consumption of energy resources. In the same way, the factors that induce this response have been questioned, since recent evidence indicates that social factors such as the presence of conspecifics attenuate the thermal response, but, when coexistence or some other action like parenting is prevented, the response is to the reverse. For this reason, the objective of this article was to analyze the neurobiology of stress-induced hyperthermia and its conceptual difference with infectious fever, as well as to integrate the factors that modulate it, analyzing recent scientific advances in stress-induced thermal response.

Keywords: temperature, stress, welfare, thermogenesis, thermal response.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia inducida por estrés (SIH por sus siglas en inglés), se define como una parte integral de una respuesta fisiológica, caracterizada por un aumento en la temperatura corporal que se genera a partir de amenazas a la homeostasis, provocadas por estímulos estresantes; con ello se incrementan las posibilidades de sobrevivir. Esta respuesta térmica ante el estrés agudo y los factores asociados que la modifican, han sido de gran interés para determinar el bienestar de los animales, ya que se ha considerado que las variaciones en la temperatura son una medida confiable y sensible para determinar el grado de estrés que perciben los animales (Lees *et al.*, 2020). Hallazgos científicos recientes señalan que el control de la temperatura es esencial para la supervivencia (Song *et al.*, 2016; Fuller-Jackson *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2019; Casas-Alvarado *et al.*, 2020; Mota-Rojas *et al.*, 2020). Los seres vivos han desarrollado a lo largo de miles de años de evolución una gran variedad de mecanismos adaptativos para las múltiples alteraciones que puede sufrir el ambiente o su hábitat (Morrison y Nakamura, 2011; Villanueva-García *et al.*, 2020).

Diversos estudios han identificado elementos clave sobre los mecanismos neurofisiológicos responsables del desarrollo de la SIH; sus hallazgos han determinado que a pesar de existir una activación importante de la termogénesis por el consumo del tejido adiposo pardo (Brown adipose tissue; BAT), también se da una importante termogénesis de origen cardíaco (Crestani, 2016). Lo que en ambos casos contribuye a una disminución en la liberación de calor hacia el medio externo; sin embargo, no se tiene del todo claro el mecanismo exacto que interviene en la modificación de la respuesta térmica. No obstante, recientemente ha sido descrita una relación entre los estímulos estresantes con el deterioro de la respuesta barorrefleja mediada, a través de los receptores de angiotensina (Costa-Ferreira *et al.*, 2016).

Otra cuestión que continúa en estudio, es la participación de los factores que inducen el estrés o que pueden modificar su respuesta; en este sentido, se ha logrado identificar que el estímulo ambiental como el frío, genera un aumento significativo en la temperatura de los animales que confrontan dicho estímulo, al que se denominará estresante (Miyamoto *et al.*, 2017a). Por otro lado, no sólo los estímulos estresantes de naturaleza física causan SIH, se ha visto que el estrés psicológico o emocional aumenta la temperatura corporal a través de mecanismos distintos a los asociados con la fiebre que los animales desarrollan durante procesos infecciosos o inflamatorios. Además, se ha determinado que los factores sociales ejercen mayor influencia sobre SIH que los ambientales, ya que recientemente se ha observado que la SIH puede ser atenuada ante la presencia de coespecíficos (Oka, 2018). De hecho, si se impide la convivencia entre grupos animales o se imposibilita la crianza en hembras, puede desencadenar una respuesta térmica similar a los factores sociales y emocionales (Faraji y Metz, 2020).

Por tal motivo, el objetivo de este artículo es analizar la neurobiología de la hipertermia inducida por estrés y su diferencia conceptual con la fiebre infecciosa; así como integrar los factores que la modulan, analizando los avances científicos recientes asociados con la respuesta térmica inducida por estrés.

Diferencia conceptual de la SIH y la fiebre de origen infeccioso

La SIH se refiere a un aumento significativo de la temperatura corporal basal, y su naturaleza suele ser de duración corta o media; seguida de un retorno gradual a la temperatura basal, una vez que se disipa el estímulo o la situación percibida como estresante (Oka *et al.*, 2001).

En este contexto, Bittencourt *et al.*, (2015), con el objetivo de determinar la respuesta térmica a los estímulos de estrés en aves mediante registros telemétricos; evaluaron a palomas (*Columbia livia*) expuestas a estímulos estresantes. Se observó que el traslado de jaula, aislamiento visual y la inmovilidad tónica, provocaron un aumento en la temperatura corporal durante 10 – 20 minutos y posteriormente se logró disminuir de manera significativa. Así, con esta observación se determinó que la temperatura es un parámetro asociado con estrés, pero de acuerdo a lo observado por los autores, también puede mostrar atributos específicos para caracterizar al estresor con base en su tipo, dirección y especie. Por otro lado, se ha observado que cuando el individuo se expone de manera repetida a un estímulo estresante y puede expresar un patrón conductual similar a la depresión, se presenta una hipertermia crónica que es de bajo grado y persistente (Oka, 2018).

Ello se ha relacionado con una forma de hipertermia condicionada, la cual se refiere al aumento de la temperatura originado por experiencias previas durante la edad temprana o juvenil, debido a un recuerdo aversivo entre cierto estímulo o situación (Oka, 2018). Ejemplo de ello, es que si un animal recibe una descarga eléctrica que no es familiar, se desencadena una respuesta conductual y autonómica asociadas con miedo al exponerse nuevamente al mismo estímulo (Thompson *et al.*, 2012; Wellman *et al.*, 2016). Por el contrario, la hipertermia causada por procesos infecciosos, se denomina fiebre y es una respuesta cardinal típicamente relacionada con la sepsis o la presencia de microorganismos en el cuerpo (Evans *et al.*, 2015). A diferencia de la SIH, en la fiebre se involucra un alto costo energético, ya que para producir el aumento en 1 °C de la temperatura corporal, se requiere del incremento entre un 10- 15% de la tasa metabólica (Young y Saxena, 2014).

Como se puede observar, es claro que a partir de un análisis conceptual, existe una diferencia entre las posibles causas del incremento de la temperatura en el organismo; sin embargo, ambas rutas de señalización comparten una vía neuronal que modula la respuesta térmica.

Modulación hipotalámica de la temperatura en la SIH y en la fiebre

Aunque el estrés engloba una serie de respuestas tanto conductuales y fisiológicas con el fin de hacer frente a un evento estresante (Yaribeygi *et al.*, 2017), para entender la respuesta al estrés, ya sea infeccioso o de origen emocional; es necesario comprender la respuesta fisiológica que se desencadena para evaluar de qué manera se compromete el bienestar de los animales (Lees *et al.*, 2020). Dicho de otro modo, cuando un individuo confronta un evento estresor, pueden desencadenarse distintas respuestas fisiológicas relacionadas, entre ellas el incremento de la temperatura corporal (Vinkers *et al.*, 2009) y las consecuencias metabólicas podrían ser diferentes. En este sentido, se ha propuesto que tanto en humanos como en los animales, la percepción de estrés parece tener una correlación con una actividad alta en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y con niveles elevados de estrés (tal como la ansiedad o miedo), generando un incremento de la frecuencia cardíaca y del nivel de la temperatura corporal (Bi, 2014; Houtepen *et al.*, 2011). Por ello, se ha considerado como una respuesta fisiológica asociada al grado de estrés experimentado por el organismo (Lees *et al.*, 2020).

En este orden de ideas, el estrés o fiebre emocionales aumentan la temperatura corporal a través de mecanismos independientes de citocinas y prostaglandinas E₂ (PGE₂). Por lo tanto, la administración sistémica de analgésicos no esteroideos (AINES), como la fenilbutazona o la indometacina, falla para inhibir este tipo de hipertermia inducida por el estrés (Zhang *et al.*, 2010). Por el contrario, los medicamentos que poseen propiedades ansiolíticas, como las benzodiazepinas y los agonistas del receptor de serotonina (5-HT), como la buspirona y flesinoxano sí tienen efectos en la disminución de la magnitud de la hipertermia inducida por el estrés (Rygula *et al.*, 2008; Vinkers *et al.*, 2010).

Dichos hallazgos han demostrado que el SNA, sobre todo el sistema nervioso simpático (SNSi) influye en la modulación de la temperatura; mientras que los órganos efectores principales son el BAT y los vasos sanguíneos (Nakamura, 2015). En el primer caso se controla mediante la inervación del SNSi a través de los adrenorreceptores β_3 , que son los que se expresan predominantemente, y en algunos estudios se ha demostrado que la señal glutamatérgica hipotálamo-medular es la que impulsa la termogénesis simpática en el BAT (Kataoka *et al.*, 2014). Por el contrario, en los vasos sanguíneos ocurre una disminución de la pérdida de calor por radiación, debido a una vasoconstricción cutánea, la cual es medida por una respuesta simpática de los adrenorreceptores α que generan la disminución del flujo sanguíneo dérmico (Nakamura, 2015; Ikoma *et al.*, 2018).

Adicionalmente, se activa el eje hipotalámico- pituitario- adrenal (HPA), generando la neurosecreción de la hormona estimulante de la corteza adrenal, que a su vez aumenta la segregación de glucocorticoides en la corteza adrenal; acción que estimula dos eventos catabólicos: la gluconeogénesis y la lipólisis, lo cual contribuye a aumentar la actividad termogénica (Oka, 2018; Wang *et al.*, 2015). Asimismo, durante la percepción

de estrés, se induce una taquicardia moderada sin disminuir el volumen sistólico, con ello se proporciona apoyo para aumentar el suministro de oxígeno necesario para el consumo del BAT y distribuir calor al resto del cuerpo; a este proceso se le ha denominado “termogénesis cardíaca” (Morrison, 2011).

En este sentido, las neuronas del SNSi integran señales de distintas regiones cerebrales, de modo que las neuronas especializadas en la termogénesis para el BAT y la vasoconstricción se encuentran predominantemente en la región del rafe medular rostral (rMR), que involucra el núcleo del rafe pallidus rostral y del rafe magnus (Nakamura, 2004; Nakamura *et al.*, 2005). Asimismo, Nakamura (2015) reporta que mediante el uso de nanoinyecciones de fármacos *in vivo* en el cerebro de rata y evaluaciones por termotelemetría, demostró que tanto la rMR y el hipotálamo dorsomedial (DMH) median la termogénesis inducida por estrés. Las posibles regiones del cerebro que están involucradas en la SIH incluyen la corteza prefrontal, la amígdala medial, la habénula lateral y las neuronas que contienen orexina (Oka, 2018). Por ello, siendo estas regiones en las que se expresan neuronas que contienen el transportador de glutamato vesicular (VGLUT 3), se les ha identificado como neuronas glutamatérgicas (Nakamura, 2004).

Stornetta *et al.*, (2005) observaron que mediante la detección histológica e inmunorreactiva del ARNm de VGLUT 3 en el rafe medular, el 89% de las neuronas mostraron la expresión de ambos marcadores; por lo tanto, las neuronas VGLUT 3 contienen receptores tanto para serotonina como para GABA. Esta observación indica que la activación de receptores glutamatérgicos participan en la modulación de la respuesta térmica al estrés agudo (Horiuchi *et al.*, 2004). En contraposición, cuando se ejerce el bloqueo de los receptores de glutamato en el rMR con el uso de un inhibidor del GABA como el muscimol, se inhibe no sólo la termogénesis, sino también la hipertermia y la taquicardia a partir del estrés (Kataoka *et al.*, 2014; Nakamura, 2015) (figura 1).

Por el contrario, en la fiebre inducida por infección e inflamación, el incremento en la temperatura se considera una respuesta común en pacientes enfermos, mediante la interacción de pirógenos exógenos por la presencia de microorganismos patógenos con la interleucina (IL) – 1, IL- 6 y el factor de necrosis tumoral - α (TNF- α) (Walter *et al.*, 2016). Estos inductores estimulan la producción de citocinas proinflamatorias, que actúan directamente en el área preóptica del hipotálamo (POA), vía neuronal del *organum vasculosum* de la lámina terminalis (Schortgen, 2012). Zona que está altamente vascularizada y carece de barrera hematoencefálica, lo que permite ser estimulada con mucha facilidad (Walter *et al.*, 2016).

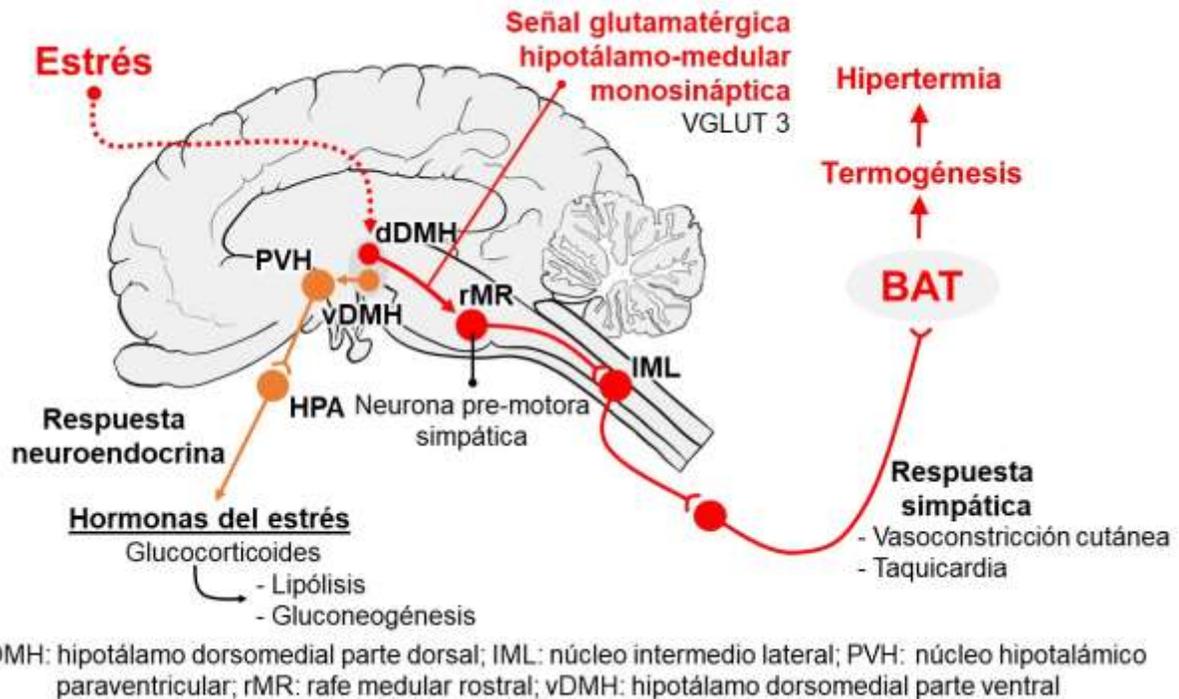


Figura 1. Modulación de la temperatura y mecanismos relacionados al desarrollo de SIH

Asimismo, la prostaglandina PGE₂, que se producen en la células endoteliales a nivel cerebral, se convierte en el mediador pirógeno principal de la fiebre (Engström *et al.*, 2012). Sin embargo, este mediador químico también puede ser producido por las células hematopoyéticas posterior a la activación del receptor tipo Toll 4 (TLR4) mediado por lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias, que al entrar en contacto con la barrera hematoencefálica inician la elevación térmica conocida como fiebre (Hasday *et al.*, 2014; Saper *et al.*, 2012). La PGE₂ actúa en el POA al ralentizar la velocidad de disparo de las neuronas sensibles al calor, provocando el aumento de la temperatura corporal, favoreciendo los estados febriles (Clarke y Pörtner, 2010) (figura 2). Esta evidencia hace que la fiebre infecciosa se asocie con marcadores inflamatorios elevados, misma que puede atenuarse con AINES no opioides, como el paracetamol, al bloquear la ciclooxigenasa 3 a nivel encefálico, disminuyendo así la síntesis de PGE₂ (Olivier *et al.*, 2003; Jahr y Lee, 2010).

Por lo tanto, existe una gran similitud entre la fiebre infecciosa y la SIH, ya que en ambos casos la vía de mediación está dada por la POA, debido a la abundancia de neuronas excitatorias de tipo glutamatergicas; sin embargo, la diferencia que hay entre ambos fenómenos es el origen que desencadenará la respuesta de hipertermia, que puede ser de tipo serotoninérgico y glutamatergico, como sucede en la SIH; mientras que para la

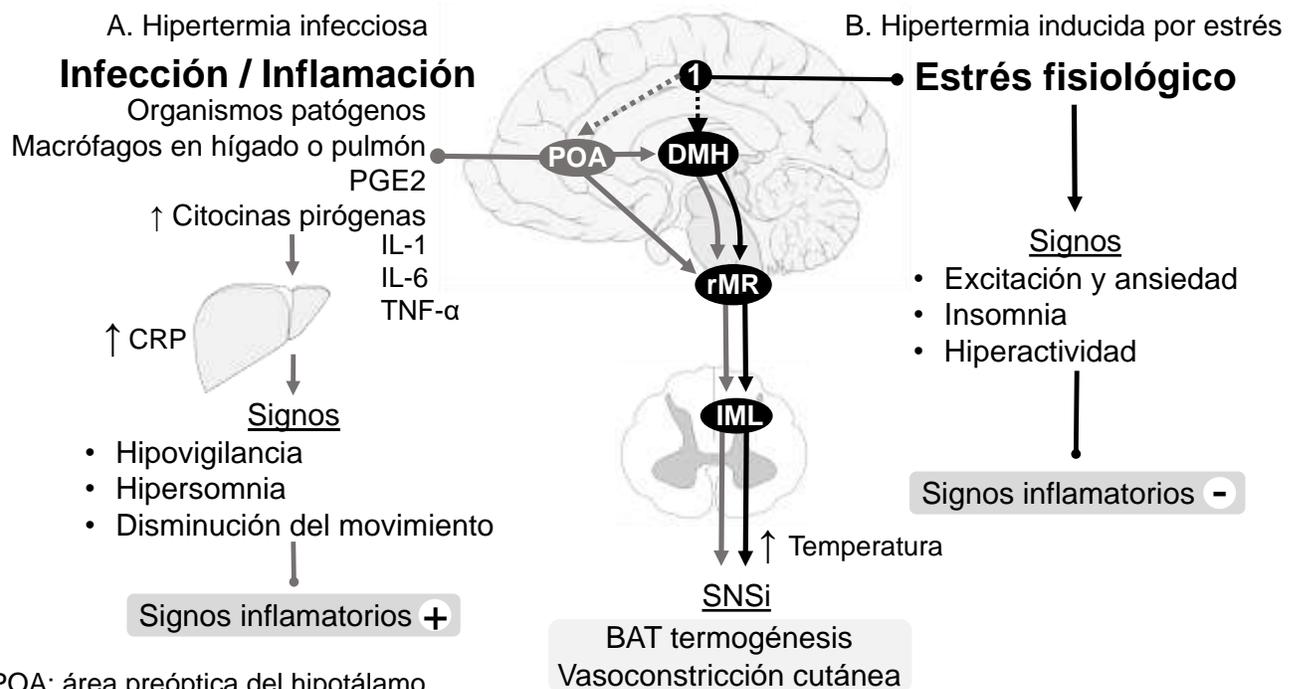
fiebre de origen infeccioso, los incrementos de temperatura responderán a la presencia de pirógenos exógenos (figura 2).

Factores moduladores de la respuesta térmica inducida por estrés

Son diversos los factores que se deben tomar en cuenta para que se genere la cascada térmica inducida por estrés, entre ellos:

a) Naturaleza e intensidad del estresor

En un estudio hecho por Watanabe (2015), evaluaron a 40 ratones mediante termografía infrarroja, que se encontraban bajo tres diferentes condiciones sociales: solos, ratones solos inmovilizados y restringidos con compañeros de jaula que se movían libremente; encontraron que aquellos animales que permanecieron solos presentaron menor respuesta térmica de SIH, en comparación con los ratones solos inmovilizados y restringidos con compañeros de jaula que se movían libremente (Watanabe, 2015).



POA: área preóptica del hipotálamo

1: áreas de la SIH (corteza prefrontal, amígdala medial, habénula lateral, neuronas con orexina).

Figura 2. Comparativo de la modulación de la temperatura durante la fiebre infecciosa y el desarrollo de SIH

Por otro lado, Hayashida *et al.*, (2010), quienes trataron de confirmar que la SIH es típicamente monofásica; es decir, que posterior al estrés, la temperatura corporal vuelve a la línea basal. Evaluaron ratas macho cepa Wistar, expuestas a experiencias emocionales como la derrota social y a periodos de oscuridad; este último grupo fue considerado como control. Los autores reportaron que al momento de estar bajo derrota social, las ratas presentaron un aumento significativo de 0.2 °C de temperatura, en comparación con las ratas que fueron expuestas a la oscuridad. Se concluyó que dependiendo del tipo de estresor y su naturaleza, ya sea social, lumínica o espacial, se puede desencadenar una respuesta térmica sostenida e inclusive, que posterior a la habituación del estímulo, se logre revertir la hipertermia hasta llegar en la temperatura basal.

b) Especie y sexo

Similar a lo que se produce ante el factor naturaleza del estresor, las diferencias morfo-fisiológicas y conductuales, también tienen efecto en la modulación de la respuesta térmica (Oka, 2018).

Dymon y Fewell (1998), evaluaron la respuesta térmica de cobayos machos y hembras, frente a la exposición de un campo abierto simulado; se observó que no desarrollaron SIH ni los machos, ni las hembras; sin embargo, en el caso de las hembras, hubo un menor valor de temperatura corporal. Esta observación se contrapone con lo reportado en el estudio de Dallmann *et al.*, (2006), quienes encontraron que la confrontación social genera SIH, debido al aumento de corticosterona, aproximadamente entre 10 a 30 minutos posteriores a la exposición al estresor. Cabe señalar que otros autores han determinado que la SIH puede prolongarse 60-120 minutos después del estímulo nocivo, lo cual se presentó al realizar un análisis de inmunotinción para el receptor Fos en los núcleos preóptico y periolivar (Veening *et al.*, 2004). Esta última evidencia concuerda con lo observado recientemente por Lees *et al.*, (2020), investigaron la relación entre los rasgos del temperamento, manejo y la SIH; para ello registraron la temperatura rectal a 60 novillos de raza Angus pura, que fueron expuestos a una manipulación estandarizada como la inmovilización en caja por 30 seg; contando además con una retención por grupo e inmovilización en manga por 60 seg.

En este estudio los temperamentos evaluados, fueron: puntuación de agitómetro, puntuación de aplastamiento y velocidad de vuelo. Sus hallazgos reportan que existió una correlación moderada entre la temperatura rectal con la velocidad de vuelo y puntuación de aplastamiento ($r= 0.37$, $r= 0.31$). Cabe mencionar que, según lo observado por los autores, independientemente de los rasgos de sexo y temperamento; la temperatura rectal presentó una relación más significativa con el tiempo. Se concluyó que el grado de expresión o el incremento de la temperatura está vinculado con la

especie animal que lo presente, probablemente debido a una diferencia en la expresión de receptores en el POA.

Sin embargo, a pesar de que, tanto en el cobayo como en los bovinos, la evidencia demuestra que no hay una influencia significativa del sexo en la expresión de SIH. Algunos estudios han indicado que la SIH se expresa en mayor medida en las hembras; En este sentido, Rosinger *et al.*, (2017) mencionan que las ratas hembra presentan 1.3 °C más temperatura que los machos; Esto podría ser debido a una respuesta diferencial del eje HPA, ante los factores estresantes; posiblemente porque el estrógeno puede mejorar la función de este eje y por consiguiente de la hormona liberadora de corticotropina, la cual ha sido asociada con el efecto térmico (Oka, 2018). Aunado con ello, recientemente se observó en ratones hembra, que la SIH se produjo al momento de privar a la hembra de la crianza; sin embargo, este efecto no mostró correlación con los niveles circulantes de cortisol (Faraji y Metz, 2020).

En resumen, se ha observado una diferencia significativa entre la respuesta a la SIH, en relación con la especie y el sexo; lo cual puede ser explicado por una diferencia en la expresión de los receptores responsables a la señalización de la respuesta térmica; aunque algunos estudios no aporten datos suficientes para poder establecer una respuesta clara. Por ello, es necesario seguir desarrollando estudios para dar respuesta a estas interrogantes.

c) Factores ambientales (temperatura ambiental)

Se ha señalado que la magnitud en la que se expresa la SIH, puede diferir con los valores de la temperatura ambiental. Al respecto, Herborn *et al.*, (2015), demostraron que ratas expuestas a una temperatura baja (8 °C) presentaron mayor SIH, que aquellos animales mantenidos a temperatura ambiental (23 °C), o a temperaturas mayores (30 °C). Se concluyó que la exposición al frío puede ocasionar una mayor SIH; en cambio, se ha observado que en las ratas incubadas a una temperatura entre los 11 a 25 °C, la respuesta de SIH no presentó diferencia significativa (Oka, 2018).

Con el fin de comprobar si la exposición al frío altera el grado de expresión de la SIH, Miyamoto *et al.*, (2017a), evaluaron ratones alojados a 5 °C (aclimatadas al frío) y a 25 °C (controles) durante 4 semanas. Se observó que la magnitud de la SIH fue mayor en las ratas aclimatadas al frío que en las ratas control. La explicación que sugieren los investigadores es que la exposición al frío conduce a la pigmentación del tejido adiposo blanco y el consiguiente aumento de la termogénesis en BAT, a causa de la activación acelerada de adrenorreceptores β_3 simpáticos. Estos mismos autores reportan que la respuesta y magnitud de la SIH se afecta en ratones previamente estresados con la exposición al frío, debido al efecto de la estimulación con LPS; sin embargo, el estrés inducido por el frío no alteró los niveles basales de corticosterona sérica, sugiriendo que la exposición al frío aumenta la susceptibilidad a LPS, lo que conduce a una mayor SIH

(Miyamoto *et al.*, 2017b). Por tanto, la temperatura ambiental por debajo de la zona límite de confort, afecta principalmente la respuesta térmica al estrés y la susceptibilidad ante agentes pirógenos, en comparación con la exposición a temperaturas altas.

d) Factores sociales

Otro aspecto importante que influye en el desarrollo de SIH son los factores sociales, tales como la presencia de otros individuos o los enfrentamientos entre ellos. En cuanto al primer caso, se ha observado que la SIH puede ser mayor cuando los animales están solos o en restricción, pero con presencia de congéneres que se mueven libres (Watanabe, 2015). Este incremento de la temperatura se puede ver atenuado cuando se realiza el emparejamiento de los individuos posterior a la percepción de un evento estresante (Kiyokawa *et al.*, 2004; Kiyokawa *et al.*, 2007; Kiyokawa *et al.*, 2014). Incluso esta respuesta persiste si existe una barrera física, lo cual ha sido explicado por una influencia de las sustancias odoríferas liberadas por los coespecíficos que son detectadas por el sistema olfativo, con esto se permite realizar una medida de amortiguamiento social, sin la necesidad de contacto físico (Kiyokawa *et al.*, 2009; Takahashi, 2014).

Cabe mencionar que otro aspecto social importante, es la presencia de crías o la oportunidad de crianza. En este sentido se ha señalado que cuando se limita a las hembras la oportunidad de poder criar, la SIH se acentúa en comparación con las ratas que sí lograron realizar esta conducta (Faraji y Metz, 2020). No obstante, en este aspecto es necesario considerar también los vínculos afectivos y emocionales que favorecen la liberación de sustancias, como la oxitocina que contrarrestan los efectos estresores.

Participación de la termogénesis cardíaca en el desarrollo y modulación de SIH

El estrés de tipo agudo puede afectar las funciones cardiovasculares, incrementando por ejemplo la presión sanguínea; por lo que se ha considerado como un factor de impacto fisiológico en el desarrollo y modulación de SIH (Crestani, 2016).

En relación a ello y con el objetivo de determinar la participación de la angiotensina II sobre el receptor Ang-II tipo 1 (AT1), tanto en las disfunciones emocionales homotípicas como heterotípicas, Costa-Ferreira *et al.*, (2016) compararon el efecto de un antagonista del receptor AT1 (Losartán 30 mg/ kg/ día, vía oral), sobre los cambios cardiovasculares y autonómicos en ratas. Observaron que ante el estresor se aumentó el tono simpático del corazón, disminuyendo la actividad parasimpática cardíaca; además, cuando fue administrado un bloqueador selectivo del receptor AT1 como el losartán, el deterioro barorreflejo fue inhibido, al igual que la actividad autonómica. Asimismo, fue posible identificar el aumento de los niveles de corticosterona circulante y una reducción del peso corporal. Se concluyó que hay una participación importante de los receptores AT 1 en los cambios autónomos provocados por el estrés agudo. Esta nueva evidencia es

adicional a la modificación del patrón cardiovascular, debida a la estimulación de los adrenorreceptores α que generan una taquicardia ante situaciones aversivas ([dos Reis et al., 2014](#); [Crestani, 2016](#)).

Por otra parte, se ha investigado si el amortiguamiento social puede inhibir la SIH, ya que se ha observado que en ratas macho Wistar en presencia de una pareja o un coespecífico, la percepción de estresores puede ser inhibida con la consiguiente reducción en la respuesta del SIH ([Kiyokawa et al., 2004](#); [Lkhagvasuren y Oka, 2017](#)). Sin embargo, recientemente se ha descubierto que sin necesidad de tener contacto social, la respuesta a la SIH es inhibida debido a la captación de olores ([Kiyokawa, 2015](#)); no obstante, aún no está claro si el efecto del olor familiar podría tener la misma respuesta al SIH.

En este contexto, [Kiyokawa et al., \(2014\)](#) estudiaron el efecto de la familiaridad con un coespecífico sobre la intensidad del amortiguamiento social; para ello evaluaron la respuesta de ratas macho Wistar alojadas con un coespecífico familiar durante 3 semanas. Estos mismos animales posteriormente fueron expuestos a un estímulo condicionado en una caja de control limpia o aromatizada con coespecífico desconocido o familiar. Observaron que los sujetos mostraron congelamiento y expresión de Fos en el núcleo paraventricular; pero dicha respuesta se anuló cuando fueron expuestos al olor de un coespecífico, mostrando un mayor efecto con el olor familiar. Concluyendo así, que el olor de un coespecífico familiar es más eficaz para amortiguar socialmente las respuestas condicionadas al miedo.

Por todo lo anterior, la evidencia señala que probablemente los cambios vasculares producidos por el estrés agudo que afectan la respuesta térmica, no se pueden explicar sólo con la respuesta del eje HPA y la secreción de catecolaminas. Por lo tanto, los cambios cardiovasculares provocados por el estrés pueden tener más de una vía fisiológica que consiguen alterar la temperatura y empeorar las patologías cardiovasculares; sin embargo, dichos cambios son inhibidos con la presencia de coespecíficos, lo que a futuro debe ser un campo de estudio para determinar si la inhibición sigue la misma vía de retroalimentación a nivel neurológico.

CONCLUSIONES

La SIH es una respuesta fisiológica ante situaciones percibidas como amenazantes o angustiantes, que puede ser de tipo aguda, crónica e incluso anticipatoria o condicionada, relacionada con recuerdos aversivos; así que debido a la percepción de estrés se produce la optimización de los recursos energéticos para la preparación del individuo, para la lucha o el escape, por lo que se genera la termogénesis al utilizar el BAT y los cambios cardiogénicos. Por esta razón estos factores hacen que exista una diferencia fisiológica

entre la hipertermia emocional y la fiebre de origen infeccioso, ya que en la hipertermia emocional no hay participación de citocinas liberadas por el sistema inmune.

En lo que respecta a los factores que influyen la aparición de la SIH, es claro que los factores físicos y sobre todo los ambientales tienen una participación importante; pero recientemente se ha prestado un mayor interés en investigar los componentes sociales, debido a que la presencia de coespecíficos pueden tener una influencia directa e importante sobre la respuesta a la SIH.

Finalmente, se debe destacar que los cambios vasculares producidos por el estrés agudo pueden afectar la respuesta térmica en la SIH, por lo que se requieren más investigaciones a futuro que permitan explicar el nivel de participación del eje HPA y las catecolaminas. Esta situación podría complementar la idea de que los cambios cardiovasculares provocados por el estrés pueden tener más de una vía fisiológica que modulen la respuesta para SIH.

LITERATURA CITADA

BI S. 2014. Stress Prompts Brown Fat into Combustion. *Cell Metab.* 20:205–207. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.017>

BITTENCOURT M de A, Melleu FF, Marino-Neto J. 2015. Stress-induced core temperature changes in pigeons (*Columba livia*). *Physiol. Behav.* 139:449–458. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.11.067>

CASAS-ALVARADO A, Mota-Rojas D, Hernández-Avalos I, Mora-Medina P, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Reyes-Sotelo B, Martínez-Burnes J. 2020. Advances in infrared thermography: surgical aspects, vascular changes and pain monitoring in veterinary medicine. *J. Therm. Biol.* 92:102664. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102664>

CLARKE A, Pörtner H-O. 2010. Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy. *Biol. Rev.* 85(4):703-727. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00122.x>

COSTA-FERREIRA W, Vieira JO, Almeida J, Gomes-de-Souza L, Crestani CC. 2016. Involvement of Type 1 Angiotensin II Receptor (AT1) in Cardiovascular Changes Induced by Chronic Emotional Stress: Comparison between Homotypic and Heterotypic Stressors. *Front. Pharmacol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00262>

CRESTANI CC. 2016. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front. Physiol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00251>

DALLMANN R, Steinlechner S, Von Hörsten S, Karl T. 2006. Stress-induced hyperthermia in the rat: Comparison of classical and novel recording methods. *Lab. Anim.* 40: 186–193. <https://doi.org/10.1258/002367706776319015>

DOS REIS DG, Fortaleza EAT, Tavares RF, Corrêa FMA. 2014. Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats. *Stress*. 17: 362–372. <https://doi.org/10.3109/10253890.2014.930429>

DYMOND KE, Fewell JE. 1998. Gender Influences the Core Temperature Response to a Simulated Open Field in Adult Guinea Pigs. *Physiol. Behav.* 65: 889–892. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(98\)00198-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(98)00198-X)

ENGSTRÖM L, Ruud J, Eskilsson A, Larsson A, Mackerlova L, Kugelberg U, Qian H, Vasilache AM, Larsson P, Engblom D, Sigvardsson M, Jönsson J-I, Blomqvist A. 2012. Lipopolysaccharide-Induced Fever Depends on Prostaglandin E2 Production Specifically in Brain Endothelial Cells. *Endocrinology* 153: 4849–4861. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1375>

EVANS SS, Repasky EA, Fisher DT. 2015. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat. Rev. Immunol.* 15: 335–349. <https://doi.org/10.1038/nri3843>

FARAJI J, Metz GAS. 2020. Infrared Thermography Reveals Sex-Specific Responses to Stress in Mice. *Front. Behav. Neurosci.* 14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00079>

FULLER-JACKSON JP, Clarke IJ, Henry BA. 2017. Chapter 12: Animal Models for Manipulation of Thermogenesis. *Animals Models for the Study of Human Disease*. Elsevier, Australia, pp. 281-312. <http://doi.org/10.1016/b978-0-12-809468-6.00012-7>

HASDAY JD, Thompson C, Singh IS. 2014. Fever, Immunity, and Molecular Adaptations, in: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, pp. 109–148. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130019>

HAYASHIDA S, Oka T, Mera T, Tsuji S. 2010. Repeated social defeat stress induces chronic hyperthermia in rats. *Physiol. Behav.* 101: 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.04.027>

HERBORN KA, Graves JL, Jerem P, Evans NP, Nager R, McCafferty DJ, McKeegan DEF. 2015. Skin temperature reveals the intensity of acute stress. *Physiol. Behav.* 152: 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.032>

HORIUCHI J, McAllen RM, Allen AM, Killinger S, Fontes MAP, Dampney RAL. 2004. Descending vasomotor pathways from the dorsomedial hypothalamic nucleus: role of medullary raphe and RVLM. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 287: R824–R832. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00221.2004>

HOUTEPEN LC, Peterse DP, Westphal KGC, Olivier B, Vinkers CH. 2011. The autonomic stress-induced hyperthermia response is not enhanced by several anxiogenic drugs. *Physiol. Behav.* 102: 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.09.002>

IKOMA Y, Kusumoto-Yoshida I, Yamanaka A, Ootsuka Y, Kuwaki T. 2018. Inactivation of Serotonergic Neurons in the Rostral Medullary Raphé Attenuates Stress-Induced Tachypnea and Tachycardia in Mice. *Front. Physiol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00832>

JAHN JS, Lee VK. 2010. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin.* 28: 619–645. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2010.08.006>

KATAOKA N, Hioki H, Kaneko T, Nakamura K. 2014. Psychological Stress Activates a Dorsomedial Hypothalamus-Medullary Raphe Circuit Driving Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Hyperthermia. *Cell Metab.* 20: 346–358. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.05.018>

KIYOKAWA Y. 2015. Social Odors: Alarm Pheromones and Social Buffering. pp. 47–65. https://doi.org/10.1007/7854_2015_406

KIYOKAWA Y, Honda A, Takeuchi Y, Mori Y. 2014. A familiar conspecific is more effective than an unfamiliar conspecific for social buffering of conditioned fear responses in male rats. *Behav. Brain Res.* 267: 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.03.043>

KIYOKAWA Y, Kikusui T, Takeuchi Y, Mori Y. 2004. Partner's Stress Status Influences Social Buffering Effects in Rats. *Behav. Neurosci.* 118: 798–804. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.4.798>

KIYOKAWA Y, Takeuchi Y, Mori Y. 2007. Two types of social buffering differentially mitigate conditioned fear responses. *Eur. J. Neurosci.* 26: 3606–3613. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05969.x>

KIYOKAWA Y, Takeuchi Y, Nishihara M, Mori Y. 2009. Main olfactory system mediates social buffering of conditioned fear responses in male rats. *Eur. J. Neurosci.* 29: 777–785. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06618.x>

LEES AM, Salvin HE, Colditz IG, Lee C. 2020. The Influence of Temperament on Body Temperature Response to Handling in Angus Cattle. *Animals.* 10: 172. <https://doi.org/10.3390/ani10010172>

LKHAGVASUREN B, Oka T. 2017. The histaminergic system is involved in psychological stress-induced hyperthermia in rats. *Physiol. Rep.* 5: e13204. <https://doi.org/10.14814/phy2.13204>

MIYAMOTO T, Funakami Y, Kawashita E, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. 2017a. Repeated Cold Stress Enhances the Acute Restraint Stress-Induced Hyperthermia in Mice. *Biol. Pharm. Bull.* 40: 11–16. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00343>

MIYAMOTO T, Funakami Y, Kawashita E, Tomita S, Nomura A, Sugimoto N, Saeki H, Miyazakia T, Tsubota M, Ichida S, Kawabata A. 2017b. Enhanced Hyperthermic Responses to Lipopolysaccharide in Mice Exposed to Repeated Cold Stress. *Pharmacology*. 99: 172–178. <https://doi.org/10.1159/000454815>

MORRISON SF. 2011. Central neural pathways for thermoregulation. *Front. Biosci.* 16: 74. <https://doi.org/10.2741/3677>

MORRISON SF, Nakamura K. 2011. Central neural pathways for thermoregulation. *Front. Biosci.* 16: 74-104. <https://doi.org/10.2741/3677>

MOTA-ROJAS D, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Lecona-Butrón H, Martínez-Burnes J, Mora-Medina P, Gómez-Prado J, Orihuela A. 2020. Infrared thermal imaging associated with pain in laboratory animals. *Exp. Anim.* 70: 20-0052. <https://doi:10.1538/expanim.20-0052>

NAKAMURA K, 2015. Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia. *Temperature*. 2: 352–361. <https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1070944>

NAKAMURA K. 2004. Identification of Sympathetic Premotor Neurons in Medullary Raphe Regions Mediating Fever and Other Thermoregulatory Functions. *J. Neurosci.* 24: 5370–5380. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1219-04.2004>

NAKAMURA K, Matsumura K, Kobayashi S, Kaneko T. 2005. Sympathetic premotor neurons mediating thermoregulatory functions. *Neurosci. Res.* 51: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.09.007>

OKA T. 2018. Stress-induced hyperthermia and hypothermia. pp. 599–621. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00035-5>

OKA T, Oka K, Hori T. 2001. Mechanisms and Mediators of Psychological Stress-Induced Rise in Core Temperature. *Psychosom. Med.* 63: 476–486. <https://doi.org/10.1097/00006842-200105000-00018>

OLIVIER B, Zethof T, Pattij T, Van Boogaert M, Van Oorschot R, Leahy C, Oosting R, Bouwknecht A, Veening J, Van der Gugten J, Groenink L. 2003. Stress-induced hyperthermia and anxiety: pharmacological validation. *Eur. J. Pharmacol.* 463: 117–132. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01326-8](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01326-8)

OOTSUKA Y, Blessing WW, Nalivaiko E. 2008. Selective blockade of 5-HT_{2A} receptors attenuates the increased temperature response in brown adipose tissue to restraint stress in rats. *Stress*. 11: 125–133. <https://doi.org/10.1080/10253890701638303>

ROSINGER ZJ, Jacobskind JS, Park SG, Justice NJ, Zuloaga DG. 2017. Distribution of corticotropin-releasing factor receptor 1 in the developing mouse forebrain: A novel sex difference revealed in the rostral periventricular hypothalamus. *Neuroscience*. 361: 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.016>

RYGULA R, Abumaria N, Havemann-Reinecke U, Rütther E, Hiemke C, Zernig G, Fuchs E, Flügge G. 2008. Pharmacological validation of a chronic social stress model of depression in rats: effects of reboxetine, haloperidol and diazepam. *Behav. Pharmacol.* 19: 183–196. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282fe8871>

SANCHEZ-ALAVEZ M, Tabarean IV, Behrens MM, Bartfai T. 2006. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1beta. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103: 2904–2908. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510960103>

SAPER CB, Romanovsky AA, Scammell TE. 2012. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nat. Neurosci.* 15: 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/nn.3159>

SCHORTGEN F. 2012. Fever in sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 78: 1254–64. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2012N11A1254>

SONG K, Wang H, Kamm GB, Pohle J, Reis FC, Heppenstall P, Wende H, Siemens J. 2016. The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia. *Science.* 353(6306): 1393-1398. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7537>

STORNETTA RL, Rosin DL, Simmons JR, McQuiston TJ, Vujovic N, Weston MC, Guyenet PG. 2005. Coexpression of vesicular glutamate transporter-3 and γ -aminobutyric acidergic markers in rat rostral medullary raphe and intermediolateral cell column. *J. Comp. Neurol.* 492: 477–494. <https://doi.org/10.1002/cne.20742>

TAKAHASHI LK. 2014. Olfactory systems and neural circuits that modulate predator odor fear. *Front. Behav. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00072>

THOMPSON RS, Strong PV, Fleshner M. 2012. Physiological Consequences of Repeated Exposures to Conditioned Fear. *Behav. Sci.* (Basel). 2: 57–78. <https://doi.org/10.3390/bs2020057>

VEENING JG, Bouwknecht JA, Joosten HJJ, Dederen PJ, Zethof TJJ, Groenink L, Van der Gugten J, Olivier B. 2004. Stress-induced hyperthermia in the mouse: c-fos expression, corticosterone and temperature changes. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 28: 699–707. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.007>

VILLANUEVA-GARCÍA D, Mota-Rojas D, Martínez-Burnes J, Olmos-Hernández A, Boscato L, Gomez J, González LM. Hypothermia in newly born piglets: mechanisms of thermoregulation and pathophysiology of death. *J. Anim. Behav. Biometeorol.* 2020(8):2101. <https://doi.org/10.31893/jabb.21001>

VINKERS CH, Groenink L, Van Bogaert MJV, Westphal KGC, Kalkman CJ, Van Oorschot R, Oosting RS, Olivier B, Korte SM. 2009. Stress-induced hyperthermia and infection-induced fever: Two of a kind?. *Physiol. Behav.* 98: 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.04.004>

VINKERS CH, Olivier B, Bouwknecht JA, Groenink L, Olivier JDA. 2010. Stress-induced hyperthermia, the serotonin system and anxiety. *Open Pharmacol. J.* 4: 15–29. <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOPHARMJ/TOPHARMJ-4-15.pdf>

WALTER EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. 2016. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit. Care.* 20: 200. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1375-5>

WANG TA, Teo CF, Åkerblom M, Chen C, Tynan-La Fontaine M, Greiner VJ, Diaz A, McManus MT, Jan YN, Jan LY. 2019. Thermoregulation via Temperature-Dependent PGD2 Production in Mouse Preoptic Area. *Neuron.* 103: 309-322. E7. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.035>

WANG L, Liu F, Luo Y, Zhu L, Li G. 2015. Effect of acute heat stress on adrenocorticotrophic hormone, cortisol, interleukin-2, interleukin-12 and apoptosis gene expression in rats. *Biomed. Reports.* 3: 425–429. <https://doi.org/10.3892/br.2015.445>

WATANABE S. 2015. Social factors modulate restraint stress induced hyperthermia in mice. *Brain Res.* 1624: 134–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.07.019>

WELLMAN LL, Fitzpatrick ME, Hallum OY, Sutton AM, Williams BL, Sanford LD. 2016. Individual Differences in Animal Stress Models: Considering Resilience, Vulnerability, and the Amygdala in Mediating the Effects of Stress and Conditioned Fear on Sleep. *Sleep.* 39: 1293–1303. <https://doi.org/10.5665/sleep.5856>

YARIBEYGI H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. 2017. The impact of stress on body function: A review. *Excli J.* 16: 1057–1072. <https://doi.org/10.17179/excli2017-480>

YOUNG PJ, Saxena M. 2014. Fever management in intensive care patients with infections. *Crit. Care.* 18: 206. <https://doi.org/10.1186/cc13773>

ZHANG W, Sunanaga J, Takahashi Y, Mori T, Sakurai T, Kanmura Y, Kuwaki T. 2010. Orexin neurons are indispensable for stress-induced thermogenesis in mice. *J. Physiol.* 588: 4117–4129. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.195099>