

## La inflamación como modulador de la conducta y el comportamiento alimentario durante la enfermedad

### *Inflammation as a modulator of eating behavior during illness*

Heysel Murillo-Cazares<sup>1</sup> , Elia Herminia Valdés-Miramontes<sup>1,2</sup> , Zyanya Reyes-Castillo<sup>1,2,\*</sup> 

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición (IICAN), Universidad de Guadalajara, México

<sup>2</sup>Laboratorio de Biomedicina y Biotecnología para la Salud, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara, México

\*Autor de correspondencia: Av. Enrique Arreola Silva No. 883, 49000, Ciudad Guzmán, Jalisco, México, zyanya.reyes@cusur.udg.mx

#### Artículo de revisión

#### Resumen

La respuesta inflamatoria es un fenómeno inmunológico fundamental que se genera tras la infección o señales de daño en el organismo. En este proceso, participan activamente múltiples citocinas, moléculas que, por su pleiotropismo, no solo coordinan respuestas inmunitarias, sino que también regulan funciones neuronales cruciales que inciden en el comportamiento de los organismos. Los cambios comportamentales asociados a la inflamación son colectivamente denominados como “conducta de enfermedad”. Esta surge como una respuesta adaptativa y homeostática al entorno e incluye síntomas como somnolencia, cambio en la motivación, las emociones e incluso, aislamiento social. Las alteraciones en el comportamiento alimentario van desde modificaciones en el apetito y en el placer asociado a la ingesta de alimentos, hasta afectaciones en los sentidos del gusto y del olfato. La inflamación aguda o crónica puede favorecer complicaciones graves como malnutrición, incrementar la incidencia de enfermedades y en casos severos, llevar a la muerte. Esta revisión integra evidencia tanto básica como clínica sobre cómo la conducta de enfermedad se relaciona con la respuesta inflamatoria y juega un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis, además se presentan los mecanismos por los que los mediadores inflamatorios inciden en el comportamiento alimentario de los organismos.

**Palabras clave:** inflamación, conducta de enfermedad, comportamiento alimentario, citocinas.

#### Abstract

The inflammatory response is a fundamental immunological phenomenon that occurs after infection or damage signals in an individual's organism. This process is mediated by multiple cytokines, molecules that are pleiotropic, and do not only coordinate immune responses but also influence crucial neural functions that modulate behavior. The behavioral changes associated with inflammation are collectively referred to as “sickness behavior”. It represents an adaptive and homeostatic response to the environment and includes symptoms such as lethargy, changes in motivation and emotions, and even social withdrawal. Alterations in eating behavior range from changes in appetite and pleasure associated with food intake, to sensory disturbances. Both acute and chronic inflammation can lead to severe complications such as malnutrition, increased incidence of diseases and in severe cases, death. This review presents both basic and clinical evidence on how sickness behavior, in conjunction with the inflammatory response, plays a crucial role in maintaining homeostasis; the mechanisms by which inflammatory mediators modulate eating behavior are also analyzed.

**Keywords:** inflammation, sickness behavior, eating behavior, cytokines.

**Recibido:** 30-09-2024

**Aceptado:** 15-01-2025

Volumen 4, núm. 8

Enero - Junio de 2025

<https://doi.org/10.32870/jbf.v4i8.76>

v4i8.76



**Copyright:** © 2024 by the authors. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## Introducción

El sistema inmunológico se encuentra interconectado con otros sistemas, incluido el eje psico-neuro-endocrino, para garantizar la homeostasis de los organismos. Las células que lo conforman, incluyendo macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD4<sup>+</sup>, secretan citocinas y otros mediadores moleculares cuyo objetivo principal es iniciar una respuesta organizada ante las infecciones, el daño o el estrés tisular, con el objetivo de eliminar o controlar estos estímulos potencialmente nocivos (Kotas y Medzhitov, 2015). Esta respuesta es llamada inflamación y tiene diversos resultados a nivel sistémico, como el aumento de la temperatura, cambios en el sistema vascular e incluso la activación de diversas respuestas neuronales (Bateson et al., 2004).

El nivel de inflamación y cronicidad de la misma es dependiente del tipo de amenaza que se presenta en el organismo y no solo participa en la regulación fisiológica del sistema inmune, sino que, a través de la interacción con diversos núcleos neuronales, algunas citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) modulan y promueven la emisión de algunas conductas para asegurar la supervivencia del organismo, las cuales colectivamente se conocen como conducta de enfermedad (O'Callaghan y Miller, 2019).

El objetivo principal de dicha conducta no solo es adaptar al mismo organismo al potencial peligro, sino adaptarlo al medio ambiente en el que se encuentra. Aunque existen diversas respuestas a la inflamación que son externalizadas en forma de un cuadro clínico específico, ciertos síntomas no son percibidos de la misma manera por el individuo, por lo que la conducta de enfermedad puede variar de organismo a organismo, dependiendo del medio en el que se encuentre (Cosci y Guidi, 2021).

De manera general, dentro de la conducta de enfermedad se pueden identificar las siguientes respuestas: alteraciones en el comportamiento alimentario, fatiga muscular, conductas anti-sociales, alteraciones emocionales, depresión, entre otras (Bouayed y Bohn, 2021; Dantzer, 2006; Eisenberger et al., 2017; Gautron y Layé, 2010; Krapić et al., 2021). Estas respuestas podrían considerarse poco eficientes para el organismo; sin embargo, forman parte de un comportamiento que permite al organismo ahorrar grandes cantidades de energía para poder responder de manera eficaz a la neutralización del daño e incluso para reducir el riesgo de contagio a otros organismos (Hennessy et al., 2014; Wang y Ye, 2015).

Podría suponerse que el aumento en el gasto energético generado por la respuesta inflamatoria tendría como resultado un mayor consumo alimentario; sin embargo, ocurre todo lo contrario. Existe evidencia que demuestra cómo los organismos disminuyen el consumo de alimentos, a partir de la activación de diversas respuestas como la anhedonia (Bekhat et al., 2022; Stumpf et al., 2023). Precisamente, el apetito como mecanismo subyacente al control de la ingesta de alimentos es afectado por el proceso inflamatorio por lo que promueve la emisión de conductas alimentarias alteradas (Cifuentes y Acosta, 2022; Hopkins et al., 2017).

En este artículo se revisarán los mecanismos por los que la respuesta inflamatoria regula el apetito, así como la emisión de conductas en contextos de enfermedad y su relación con la alimentación. Se analiza cómo estas conductas tienen un papel adaptativo o no, y cómo su mantenimiento puede inducir alteraciones crónicas que repercutirán en el organismo a largo plazo.

## Métodos

El objetivo de este artículo de revisión narrativa fue integrar los diversos hallazgos de la conducta alimentaria durante el proceso de enfermedad en relación con la respuesta inmunológica (Dantzer, 2001). A partir de ese tema, se buscaron artículos en inglés que abordaran hallazgos relacionados con la conducta de enfermedad, publicados durante el periodo 2000-2024. Así mismo se buscaron artículos en inglés relacionados con los mecanismos moleculares y fisiológicos básicos de la inflamación y su regulación neuronal. Se utilizaron palabras como: "*inflammation*", "*cytokines*", "*neurologic immune regulation*", "*chronic inflammation*" y "*acute inflammation*" en el tema de inflamación; en cuanto al tema de la conducta de enfermedad se utilizaron palabras como: "*disease behavior*", "*sickness behavior*" e "*illness behavior*". Las palabras se utilizaron junto con operadores booleanos como AND y OR, en PubMed.

En cuanto a la temática de cambios en el comportamiento alimentario asociados a la inflamación, se buscaron artículos relacionados con la conducta de enfermedad en diversas patologías, que evaluaran manifestaciones específicas de la conducta de enfermedad, como la pérdida del apetito y anhedonia, en contextos clínicos como COVID-19, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía mayor abdominal, pacientes en unidad de cuidados intensivos, entre otros. Se excluyeron artículos en los cuales las alteraciones en el comportamiento alimentario no tuvieran relación con el elemento inflamatorio.

## Respuesta inflamatoria y conducta de enfermedad como mecanismos adaptativos

La inflamación es una respuesta ante estímulos externos con el potencial de dañar al organismo. Dentro de estos estímulos se encuentran patógenos biológicos (por ej., bacterias, virus, protozoarios, hongos y priones), toxinas, compuestos tóxicos, tejidos dañados (por ej., traumatismos, cáncer, autoinmunidad y estrés oxidativo) y radiación. El sistema inmune se encarga de controlar estos estímulos y comenzar con la reparación de los tejidos afectados (Medzhitov, 2010). El tipo de respuesta y la intensidad de la inflamación son condicionadas por el tipo y la magnitud del estímulo, y con base en su temporalidad pueden clasificarse como agudas o crónicas. La primera es una respuesta que se activa de manera casi inmediata y es mediada primordialmente por la activación del sistema inmune innato. Mientras que la inflamación crónica es mediada por la respuesta inmunológica adaptativa y sistémica, y al ser sostenida en el tiempo puede favorecer el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas (Muzamil et al., 2022).

El proceso inflamatorio comienza con el reconocimiento de los antígenos, resultado de la infección o el daño a los tejidos, respectivamente. Estos son reconocidos por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) expresados primordialmente en células del sistema inmune innato. Los ligandos de los PRRs son estructuras conservadas llamadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y patrones moleculares asociados a daño (DAMPs). La activación de los PRRs inicia cascadas de señalización que culminan en la activación de vías moleculares proinflamatorias y la secreción de mediadores moleculares entre los que destacan las citocinas proinflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y las quimiocinas. Estos mediadores favorecen la infiltración de células inflamatorias al tejido en cuestión, lo cual puede inducir hinchazón, enrojecimiento, dolor, sensación de calor o incluso pérdida en la funcionalidad (Chen et al., 2018; Takeuchi y Akira, 2010).

Son las citocinas las que comienzan con la respuesta organizada, que favorece a su vez a la síntesis de otras moléculas que frecuentemente son utilizadas como biomarcadores para la detección de la inflamación, como la proteína C reactiva (pCr). Cuando las citocinas son liberadas al torrente sanguíneo, no solo actúan en el tejido dañado sino que son capaces de interactuar, señalar y regular el funcionamiento de otros órganos y sistemas, incluido el central (Mousa y Bakhiet, 2013). Las citocinas a su vez pueden afectar a otros síntomas y procesos, como la percepción de dolor (Medzhitov, 2010).

Algunas células del sistema nervioso central (SNC) también son capaces de sintetizar citocinas. No obstante, la regulación del SNC es mediada primordialmente por las citocinas que son transportadas desde la circulación periférica hacia la barrera hematoencefálica (BHE) como resultado de la inflamación primaria. Las citocinas inflamatorias (como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-17) estimulan a los astrocitos y la microglía y a su vez, pueden señalar en células de diversos núcleos neuronales, por lo que generan efectos sobre otros procesos homeostáticos, como el apetito (Roberto et al., 2017).

Las citocinas de origen periférico son capaces de regular el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (EHHA) y/o activar el nervio vago, lo cual funciona como un sistema de comunicación entre el sistema inmune y el sistema nervioso central. A este proceso en el cual las citocinas, las células T y múltiples mediadores moleculares regulan procesos neurocognitivos e inducen un fenotipo enfermo se le conoce como conducta de enfermedad (Dantzer, 2006).

El lipopolisacárido (LPS), el cual es liberado por bacterias Gram-negativas, tiene la capacidad de inducir la activación de vías proinflamatorias por parte de las células gliales y provocar neuroinflamación (Choi et al., 2024). Esta tiene la capacidad de inducir procesos como la reducción del consumo alimentario, alteraciones emocionales, depresión, supresión de la agresión, alteraciones en la memoria y reducción de conductas sexuales (Dantzer et al., 2008; Pfaff y Volkow, 2016).

Es importante enfatizar que muchas de estas respuestas neuronales asociadas a la manifestación de conductas (las cuales serán abordadas más adelante) tendrán como resultado una interacción única con el medio ambiente en el que se encuentran los organismos y al menos de manera inmediata, forman parte de un mecanismo de adaptación y supervivencia (Hart y Hart, 2019).

### **Conducta de enfermedad y su relación con aspectos socio-psico-biológicos de los individuos**

La conducta de enfermedad es un concepto complejo y heterogéneo debido, en parte, al área desde la que se estudia, así como a la complejidad de su medición o evaluación. Además, en inglés se suele referir a este término por palabras distintas, como *sickness*, *illness* y *disease*, que, aunque en español se traducen globalmente como enfermedad, presentan diferencias sutiles de significado que complejizan una unificación conceptual. Es por ello que el concepto de conducta de enfermedad incluye no solo aspectos inmunoneurológicos, sino también emocionales y psicológicos, e incluso, se destaca el papel que la persona enferma suele cumplir a nivel social (Andreasson et al., 2018; Cheshire et al., 2021; Cosci y Guidi, 2021; Johnson, 2002; Lasselin, 2021).

Dejando de lado que ciertos padecimientos se presentan como asintomáticos, la enfermedad en sí misma es una experiencia individual que varía dependiendo de las

características fisiológicas y sociales de cada individuo (Rosenberg, 2002). Por ejemplo, existe evidencia que demuestra cómo las mujeres manejan mejor el dolor que los hombres (Gutiérrez y Gutiérrez, 2012). En este sentido, la conducta de enfermedad se presenta de diversas maneras dependiendo del contexto y experiencias de los individuos; no obstante, debido a que comparte mecanismos subyacentes como la inflamación, podemos identificar generalidades en ella.

De acuerdo a Lasselin (2021), se identifican tres dimensiones dentro de las cuales se expresa la conducta de enfermedad: los cambios subjetivos, los cambios conductuales objetivos y los signos. Dentro de los cambios subjetivos se encuentran la fatiga, el dolor, la ansiedad, las modificaciones en la motivación, los estados de ánimo alterados y la reducción del apetito. Dentro los cambios conductuales objetivos se encuentran la inducción del sueño, el detrimento cognitivo, la reducción de las interacciones sociales, la disminución en el consumo alimentario y en la actividad física. Por último, dentro de los signos se encuentran las alteraciones en la marcha y facies, los cambios en el olor corporal, la emisión de gemidos y bostezos.

En cuanto a las citocinas, si bien son identificadas como reguladores principales de la conducta de enfermedad y de la inflamación (Vollmer-Conna et al., 2004), su incremento no siempre es un hallazgo que se repite (Åström et al., 2024); este tópico será analizado con mayor profundidad más adelante, pero es mencionado en este apartado con el propósito de identificar cómo la conducta de enfermedad no solo es influenciada por alteraciones biológicas, sino que tiene una carga psico-social.

Algunos estudios indican que la respuesta a la enfermedad también se encuentra altamente condicionada por experiencias previas en relación a la enfermedad; padecimientos altamente relacionados con la enfermedad como la fatiga son los primeros en ser percibidos cuando los pacientes son diagnosticados. La conducta de enfermedad es probable que tenga el objetivo de preparar al organismo y predecir la posibilidad real de enfermarse (Feldman, 2016).

### **Activación del sistema inmunológico y respuesta inflamatoria**

Es importante destacar que, si bien la inflamación es una respuesta constante de los organismos saludables ante la presencia de potenciales patógenos y lesiones, esta varía dependiendo del tipo de estresores (por ej., bacterias, virus, toxinas y traumatismos) y la magnitud de exposición a éstos. En el caso específico de una infección, los tejidos afectados en conjunto con los antígenos de origen microbiano activan células inmunológicas. La activación de los PRRs como receptores tipo Toll (TLRs) a través de los PAMPs como los glicanos del LPS, activan al factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) el cual funciona como un factor de transcripción de genes que codifican para citocinas proinflamatorias (Roh y Sohn, 2018). Las citocinas proinflamatorias también tienen la capacidad de regular el metabolismo energético, a través de su interacción con el sistema endocrino (Tandon et al., 2021).

El resultado de la regulación metabólica por parte de las citocinas proinflamatorias es la restricción de nutrientes circulantes como la glucosa, para evitar el sobrecrecimiento de patógenos. Este proceso en conjunto con la función neuronal que tiene la IL-6 resultará en la disminución del apetito en conjunto con la presencia de náuseas. De manera

contraria, el sistema inmune busca optimizar el acceso de nutrimentos como glucosa, ácidos grasos y cetonas, hacia las células inmunológicas como células T CD8+ y macrófagos M1 (Krapić et al., 2021).

En cuanto a la inflamación causada por el daño directo a tejidos (por ej., traumatismos, quemaduras, radiación, autoinmunidad, o enfermedades específicas de órgano como enfermedad renal, hepática, entre otras), son múltiples los mecanismos de daño que conllevan a la respuesta inflamatoria. Sin embargo, se pueden destacar algunas vías de señalización que son comunes en dichas patologías. Cuando los tejidos sufren algún tipo de estrés o daño, son liberados los DAMPs, los cuales de manera similar que los PAMPs son reconocidos por los receptores del sistema inmune innato llamados PRRs. Estos activan vías de señalización intracelular, generando en última instancia la síntesis y liberación de citocinas inflamatorias de forma local (Roh y Sohn, 2018). La inflamación de origen infeccioso genera de forma inicial una inflamación aguda, que en contextos específicos o estímulos persistentes puede transitar a inflamación crónica. De igual manera, la inflamación que es comenzada por los DAMPs, al principio tiende a ser localizada; no obstante en algunos casos, si el estímulo persiste puede transitar a un proceso inflamatorio de mayor cronicidad, lo cual es condicionado por el tipo de daño (Land, 2015). En el caso de las enfermedades autoinmunes, la respuesta inflamatoria crónica es iniciada y perpetuada por células T y B autoreactivas, que atacan a antígenos propios.

Existen también otros elementos que se deberían tomar en cuenta respecto a la inflamación, como su grado. A través de la medición de biomarcadores inflamatorios como pCr, amiloide sérico A (SAA), IL-6 y moléculas solubles de adhesión intercelular tipo 1 (sICAM-1), se puede identificar el grado de inflamación en múltiples patologías. La pCr es el biomarcador más utilizado en la medición del grado y magnitud de la inflamación, los valores de referencia son los siguientes: normal <3.0 mg/dl (por ej., en adultos saludables); inflamación de grado bajo 0.3-1.0 mg/dL (por ej., en obesidad, embarazo, depresión, diabetes mellitus tipo 2 y fumadores); inflamación moderada o grado medio 1.0-10.0 mg/dL (por ej., en lupus eritematoso generalizado, vasculitis y traumatismos); inflamación de alto grado >10mg/dL (por ej., infección bacteriana, infección viral, vasculitis sistémica y politraumatismos); e inflamación severa >50 mg/dL (por ej., en condiciones de sepsis) (Nehring et al., 2023). La inflamación aguda se caracteriza por ser de alto grado, mientras que la inflamación de grado bajo se presenta como crónica (Furman et al., 2019), aunque esta aseveración es dependiente de la patología y el caso clínico particular.

Es importante poder identificar estas diferencias, ya que, de acuerdo a las características de la respuesta inflamatoria, será la probabilidad de que se presenten los cambios comportamentales. La conducta de enfermedad es mayormente asociada a la inflamación aguda y de alto grado, que puede ser provocada por infecciones, traumatismos severos o en el contexto de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (Shattuck y Muehlenbein, 2015). Mientras que la inflamación crónica y de bajo grado se asocia con conductas que se anteponen a las emitidas en la enfermedad, por ejemplo, el alto consumo alimentario en obesidad (Khanna et al., 2022). Esto no quiere decir que los procesos de inflamación crónica no puedan inducir la conducta de enfermedad, sino que la inflamación aguda suele ir acompañada de cambios

conductuales más evidentes. Más adelante se revisará cómo en enfermedades con componente inflamatorio de bajo grado, también existen estos hallazgos.

La inflamación en sí misma es un proceso cuyo objetivo es restaurar las funciones regulares del organismo; no obstante, la persistencia puede tener desenlaces patológicos e incluso favorecer la pérdida de la tolerancia inmunológica (Fullerton y Gilroy, 2016). La inflamación crónica de bajo grado se ha relacionado con obesidad, enfermedades como esteatosis hepática no alcohólica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares (Minihane et al., 2015). En el caso de la inflamación crónica de bajo grado, puede observarse que en lugar de funcionar como un mecanismo de adaptación favorable para el individuo, esta favorece el desarrollo de enfermedades de alta mortalidad.

La inflamación aguda y crónica tienen como principales mediadores a las citocinas, y al menos en la conducta de enfermedad parecen ser las responsables de inducir procesos neurológicos. No obstante, la pleiotropía de las citocinas permite que estas actúen en diversos tejidos por lo que, en algunos casos, la presencia de un cuadro clínico puede ser inespecífica (McFarlane et al., 2023). Muchos de los cambios conductuales durante la enfermedad pueden o no estar relacionados a las citocinas.

En el caso de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada vinculada a neuro-inflamación, aun no existe evidencia suficiente para afirmar que las citocinas tengan un papel clave en su desarrollo, por lo que utilizar estas moléculas como biomarcadores de diagnóstico o pronóstico no es recomendado (Costello et al., 2019). En el caso de fumadores, el aumento de la citocina proinflamatoria IL-1 $\beta$  se asocia con un menor apetito (Dent et al., 2012). En una cohorte de pacientes con dolor crónico se reportó la presencia de ansiedad, depresión y conducta de enfermedad. No obstante, en cuanto al perfil inflamatorio evaluado mediante pCr, IL-6 y TNF- $\alpha$ , este se encontró dentro de los rangos normales y no se identificaron correlaciones con ninguno de los síntomas presentados en los pacientes (Åström et al., 2024). En pacientes con Alzheimer, se ha evidenciado neuro-inflamación y se postula que juega un papel en esta patología (Onyango et al., 2021). En un estudio realizado en estos pacientes, la neuroinflamación fue caracterizada por el aumento de TNF- $\alpha$  e IL-6 y a su vez, estas citocinas se encontraron asociadas con la conducta de enfermedad (Holmes et al., 2011). Lo anterior evidencia que no en todos los casos la conducta de enfermedad tiene relación con el incremento de la inflamación y viceversa, por lo que deben considerarse mecanismos independientes, procedentes del medio ambiente y otros factores psicosociales que también influyen en dicho fenómeno.

Cabe destacar que la conducta de enfermedad no se presenta de igual manera en humanos y en modelos animales. Se ha demostrado que los efectos conductuales inducidos por citocinas o por LPS presentan variabilidad entre estos dos tipos de organismos en cuanto a sus manifestaciones orgánicas y conductuales a pesar de tener el mismo mecanismo de acción como base (Bassi et al., 2012; Lasselin, 2021). En humanos, la carga ambiental, psicológica y social ejerce un efecto variable sobre algunas conductas (Albarracín et al., 2024). Además que, al ser un fenómeno tan complejo y variable, no existen instrumentos específicos para su caracterización. No obstante, algunos instrumentos como el *Sickness Questionnaire*, cuyo objetivo es identificar manifestaciones como depresión,

ansiedad, bienestar y percepción de la enfermedad, pueden ser de utilidad (Andreasson et al., 2018).

### **Sistema inmunológico e interacción con el eje psico-neuro-endocrino de la ingesta de alimentos**

Si bien aún no queda muy claro el papel de las citocinas y otras moléculas como las prostaglandinas sobre la conducta de la enfermedad, existen diversos mecanismos que explican cómo la regulación del sistema nervioso central repercute en esta. Dentro de los mecanismos fisiológicos que son regulados por las citocinas y que inciden en la conducta alimentaria se encuentran: el gasto energético, la temperatura corporal y la regulación del sistema neuroendocrino (Maes et al., 2012). Algunas citocinas proinflamatorias son capaces de regular el metabolismo, aumentando la glicemia con el objetivo de favorecer el consumo de energía celular en tejidos clave, como el neuronal. La IL-1 $\beta$  tiene la capacidad de inducir degradación muscular con el fin de que ciertos aminoácidos gluconeogénicos como la alanina puedan funcionar como sustratos energéticos (Laird et al., 2021). Tanto IL-6, TNF- $\alpha$  y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) son capaces de inducir resistencia a la insulina, lo que permite mantener la glucosa en el torrente sanguíneo por mayor tiempo, aunque el mantenimiento de este proceso y estimulación constante se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades de alta mortalidad como diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades cardiovasculares (Shi et al., 2019).

A su vez, el aumento de la temperatura corporal inducido por IL-1 $\beta$  tiene como objetivo controlar la infección al aumentar la fagocitosis e impedir la replicación de los microorganismos. Esto a su vez, tendrá como resultado un mayor gasto energético (Ballis, 2024; Harden et al., 2008). La regulación de la energía durante la enfermedad también es mediada por la disminución del movimiento por parte del sistema neuromuscular, a través de la disminución de la dopamina (Felger y Miller, 2012; Lasselin et al., 2020).

Durante la inflamación sistémica provocada por el daño a algún tejido, las citocinas proinflamatorias resultantes (específicamente la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ ) tienen la capacidad de transportarse y cruzar la BHE, provocando la disrupción de este tejido. Además de su transporte desde sitios periféricos, algunas citocinas tienen la capacidad de señalar y activar células endoteliales o gliales en la BHE, favoreciendo la producción de citocinas dentro del SNC para iniciar la inflamación local cerebral (Yang et al., 2022). Este proceso tendrá como resultado la activación de núcleos neurales clave por las citocinas inflamatorias, cuyo objetivo es la regulación del consumo alimentario y otras conductas, lo cual será explicado más adelante.

Otro de los mecanismos implicados en la respuesta inflamatoria es la inducción de las prostaglandinas (Dantzer, 2009), las cuales resultan en alteraciones en el consumo alimentario del organismo. Las ciclooxigenasas (COX) de tipo -1 y -2 son moduladores de la inflamación: COX-1 es necesaria para la síntesis de las prostaglandinas, mientras que COX-2 se encarga de modular la inflamación de tejidos como el renal e intestinal (García y Gómez-Reino, 2000). En modelos murinos en los cuales se realizó una infusión con LPS se encontró que COX-2 induce la reducción en el consumo alimentario (Nilsson et al., 2017). Sea cual sea la probable explicación, la activación de vías aferentes de nervios como el vago y glossofaríngeo resultan en la activación del EHHA (Keller et al.,

2021; Bellavance y Rivest, 2014).

La activación del EHHA se puede inducir por parte de los PAMPs y las citocinas dentro del área circunventricular y circulación encefálica, lo cual a su vez resultará en la producción de citocinas proinflamatorias de origen neurológico, prostaglandina E2 (PGE2) y óxido nítrico (Dantzer, 2001). La IL-1 de origen neuronal tiene la capacidad de interactuar con el ventrículo lateral cerebral e inhibir conductas exploratorias en la búsqueda de alimentos (Dantzer, 2001). El LPS también tiene la capacidad de inducir la conducta de enfermedad activando el área de proyección del nervio vago, como los núcleos solitario, parabraquial, hipotalámico, supraóptico y el central de la amígdala. En conjunto, todos estos núcleos son los encargados de inducir la conducta de enfermedad (Dantzer, 2001). El nervio vago es descrito como el más grande de todo el organismo, el cual inerva a la mayoría de órganos, cuya importancia dentro de la homeostasis es bien descrita. Una de sus funciones es la comunicación bilateral en la regulación del apetito y el hambre, la cual también se encuentra relacionada de manera íntima con el sistema inmune (Bonaz et al., 2017).

Existe múltiple evidencia de cómo el sistema inmune puede regular el apetito, específicamente hablando de la anorexia inducida por inflamación. La anorexia asociada a inflamación es caracterizada como la reducción en el consumo alimentario, la cual se encuentra presente durante la inflamación aguda y crónica de grado alto. Durante este estado, en modelos murinos se disminuye también el consumo de alimento, se desarrollan aversiones alimentarias, se reduce la conducta de búsqueda de alimentos y se presenta anhedonia e incremento en la preferencia de carbohidratos (Gautron y Layé, 2010). En el caso de humanos, los pacientes suelen referir saciedad temprana y pérdida del apetito durante enfermedades como cáncer y VIH (Akilimali, 2016; Hariyanto y Kurniawan, 2021).

La anorexia inducida por la inflamación, aunque no en todos los casos, viene acompañada de caquexia, es decir la pérdida de masa muscular inducida por citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , aunque la misma reducción del consumo alimentario puede coadyuvar a esta condición (Paval et al., 2022).

El apetito, como ya se mencionó, es controlado en gran medida por el nervio vago, a través del estímulo de áreas hipotalámicas las cuales contienen neuronas con funciones orexigénicas y anorexigénicas. Dentro de las hormonas que regulan el consumo alimentario, la grelina se encarga de activar neuronas con capacidad de inducir la secreción de neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con Agouti (AgRP), las cuales se encuentran dentro del núcleo arcuato hipotalámico, lo cual resulta en el aumento en el consumo alimentario. De manera inversa, la leptina forma parte de la vía anorexigénica, estimulando la saciedad. Dentro de la anorexia inducida por inflamación, los niveles de grelina se encuentran incrementados mientras que los de leptina disminuidos, lo cual es contradictorio dado que el consumo alimentario se encuentra disminuido (Stofkova, 2012). No obstante, la resistencia a la leptina es un hallazgo recurrente en pacientes durante enfermedades de alto grado de inflamación como enfermedades infecciosas, SRIS y sepsis (Birlutiu y Boicean, 2021), por lo que esto podría explicar estos datos aparentemente contradictorios.

El LPS caracterizado por inducir endotoxemia metabólica, seguido de inflamación sistémica, es capaz de regular estructuras adyacentes del circuito AgRP y de esta manera inducir anorexia. A su vez, las neuronas de

proopiomelanocortina (POMC) del núcleo arcuato encargadas de inhibir el hambre son activadas tras el aumento de LPS en sangre. La activación de los TLR de áreas del hipotálamo ha sido relacionada con la función anorexigénica del LPS. Las neuronas POMC del núcleo arcuato expresan TLR2 y la activación de este receptor favorece la neuroinflamación con la subsecuente emisión de la conducta de enfermedad, anorexia y pérdida de peso (Shechter et al., 2013).

El núcleo paraventricular (PVN) contiene neuronas que producen hormona liberadora de corticotropina (CRH), cuya función principal es regular el EHHA, que es estimulado durante la inflamación. Esta hormona tiene un papel clave en inducir anorexia (Støving, 2019). Si bien es cierto que los mecanismos previamente descritos explican la anorexia inducida por inflamación, también es cierto que la anorexia es considerada una conducta adaptativa, cuyo origen es evolutivo (Aviello et al., 2021) por lo que se recomienda tener cuidado en la interpretación de los hallazgos.

Otra área de gran importancia dentro de la regulación del apetito es el complejo vagal dorsal el cual está compuesto del área postrema, el núcleo solitario y el núcleo motor dorsal. Estas áreas son adyacentes a la BHE, lo cual permite que un mayor flujo de moléculas de origen inmune interactúe con estas áreas. A su vez, algunas de estas áreas como el núcleo solitario contienen receptores del péptido similar a glucagón (GLP-1), grelina y leptina (Bailey, 2008). Algunas de estas neuronas también contienen receptores de citocinas que al ser activados facilitan la entrada de calcio intracelular y coestimulan receptores de GLP-1, para estimular de esta manera la saciedad (Holt y Trapp, 2016).

Los hallazgos sobre cómo la inflamación regula el apetito se encuentran altamente evidenciados por el modelo de infusión de LPS en modelos murinos y en humanos. A este modelo de infusión de LPS se le conoce como anorexia o conducta de enfermedad inducida por LPS (Hart y Hart, 2019).

No obstante, también existe evidencia de cómo la infusión de citocinas proinflamatorias se encarga también de esta regulación. La citocina considerada como la mayor involucrada en la regulación del apetito es el TNF- $\alpha$ ; no obstante, esta se encuentra acompañada de manera simultánea con la acción que tienen IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IFN- $\alpha$ , entre otras citocinas (Buchanan y Johnson, 2007). La IL-1 $\beta$  a través de la activación de su receptor es capaz de inhibir el vaciado gástrico y la motilidad, lo que conlleva a la reducción del consumo alimentario en humanos. También es capaz de suprimir el hambre activando el sistema central de melanocortina y la expresión de la proteína c-Fos en el núcleo arcuato (Whitaker y Reyes, 2008).

Otro conjunto de neuronas involucradas en el consumo alimentario son las que secretan serotonina, que regulan el sistema central de melanocortina. La serotonina es reconocida como un neurotransmisor con acción saciante que es regulada por IL-1 (Scarlett et al., 2007; Whitaker y Reyes, 2008; Zhu et al., 2010). El interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), a través de la regulación de la actividad eléctrica neuronal del hipotálamo, es capaz de inducir depresión acompañada de hipofagia (Pinto y Andrade, 2016).

Debido a que el sistema nervioso central contiene receptores para TNF- $\alpha$ , lleva a cabo diversas funciones y es considerado como uno de los mediadores principales de la neuroinflamación, aunque también se le reconoce una función neuroprotectora (Dalvi et al., 2017; Probert, 2015). En cuanto a

su probable funcionalidad inhibiendo el apetito, su mecanismo aún no es muy claro. No obstante, se ha demostrado que la administración de TNF- $\alpha$  en modelos murinos disminuye el consumo alimentario; el mecanismo propuesto en este caso es a través de la elevación de la insulina (De Kloet et al., 2011). Otro posible mecanismo es induciendo estrés en las neuronas NPY/AgRP del núcleo arcuato, de esta manera inhibiendo el hambre (Dalvi et al., 2017). La administración de inhibidores de TNF- $\alpha$  tiene como efectos secundarios el incremento en el peso e índice de masa corporal (IMC) en pacientes con enfermedades como psoriasis y artritis reumatoide (AR). Un modelo hipotético y simplificado describe cómo el TNF- $\alpha$  interactúa con el núcleo arcuato a través de la activación de sus receptores, con la subsecuente disminución de la vía de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), de esta manera disminuyendo la función de las neuronas NPY y AgRP, y aumentando las neuronas que estimulan al péptido regulado por cocaína y anfetamina (CART) y la hormona estimulante de melanocitos ( $\alpha$ -MSH), disminuyendo el apetito (Patsalos, Dalton, Leppanen et al., 2020).

Otra de las citocinas que se han descrito como reguladoras del apetito es la IL-6; esta proteína es capaz de inhibir el consumo alimentario a través de la inhibición de la vía de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) y AMPK e incrementando la concentración de GLP-1 (Bornath et al., 2023; Santos et al., 2013). De manera similar al TNF- $\alpha$ , el tratamiento con inhibidores de IL-6 ha demostrado el incremento del peso en los pacientes con psoriasis y AR, por lo que se sugiere que esta citocina de manera general disminuye el apetito (Patsalos, Dalton, y Himmerich, 2020). No obstante, en situaciones específicas como la actividad física, el incremento de IL-6 no siempre genera inhibición del apetito (Bornath et al., 2023), por lo que se requiere mayor evidencia para poder comprobar esta posible función.

### **Alteraciones de la conducta motivada durante la enfermedad**

Si bien la obtención de energía y nutrientes es el objetivo principal del consumo de alimentos, no podemos negar que el placer y la recompensa generada tras el consumo de ciertos alimentos, así como la convivencia social, forman parte importante del comportamiento alimentario de los humanos, pese a que no son considerados mecanismos homeostáticos (Alonso-Alonso et al., 2015). El aspecto hedónico y de recompensa es regulado por el sistema mesolímbico y dopaminérgico respectivamente, en los cuales la dopamina modula parte importante de estos procesos. Este neurotransmisor se encarga de activar el área prefrontal del sistema nervioso central, lo que tendrá como resultado la regulación de la motivación, es decir, la capacidad de los organismos de moverse (De Silva, 2023). La motivación es necesaria para la obtención de alimentos y para su consumo, en las cuales, a su vez, se encuentran incluidos otros procesos como la búsqueda y *cravings*, traducido en español como antojos (Lee et al., 2019). Durante la conducta de enfermedad, uno de los hallazgos más comunes es la reducción de las conductas motivadas (Kelley y Kent, 2020).

La activación de los estímulos placenteros al comer se relaciona con el aumento de la actividad en la corteza orbitofrontal-frontal medial, a lo cual se le conoce como el sistema de recompensa. En cuanto a la experiencia hedónica, esta es generada por el consumo específico de ciertos alimentos

palatables, que, a diferencia del sistema de recompensa, es altamente influenciado por la experiencia personal, pero aun así puede ser monitoreada la actividad orbitofrontal-frontal medial por medio de pruebas imagenológicas (Kringelbach, 2015).

El sistema que controla la recompensa es el sistema mesocorticolímbico, a través de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral con proyecciones límbicas del prosencéfalo, específicamente al núcleo accumbens (Nestler y Carlezon, 2006). El sistema mesocorticolímbico muestra un incremento en los niveles de dopamina ante la exposición y consumo de los alimentos, de manera similar que ante la exposición a ciertas drogas. Otros estímulos muestran respuestas adictivas similares, como el ejercicio. La dopamina de cierta manera no solo se incrementa ante la exposición a los estímulos, si no que tienen que ser estímulos específicos condicionados por el aprendizaje del organismo en cuestión (Alonso-Alonso et al., 2015). Es así como la adicción y deseo intenso por cierto tipo de alimentos es englobada en el término *food cravings*, que en español tiene una traducción quizá algo imprecisa a "antojo alimentario". Sea cual sea el caso, los *food cravings* también son influenciados por el contexto del organismo (Meule, 2023).

La palatabilidad de los alimentos forma parte importante del placer y la recompensa que estos generan. La palatabilidad es la sensación sensorial (mediada por el gusto y el olfato) placentera que generan los alimentos, es decir mientras más palatable es un alimento, este genera mayor placer (Nascimento, 2018). Existe evidencia de que en fenómenos con componente inflamatorio de alta intensidad como COVID-19, politraumatismos y cirugías existen modificaciones en el sentido del gusto y del olfato, lo que contribuye a una palatabilidad alterada, pudiendo impactar en el consumo y/o generar aversión hacia algunos alimentos (Risso et al., 2020).

Otro aspecto relevante es la influencia social sobre el comportamiento alimentario (Hall et al., 2023). Durante la inducción de la conducta de enfermedad con LPS en humanos, se ha demostrado que la capacidad para socializar se ve disminuida, siendo la IL-6 el regulador principalmente implicado (Devlin et al., 2022).

En enfermedades con un componente inflamatorio como enfermedad de Parkinson, AR, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso generalizado y esclerosis múltiple e incluso algunas enfermedades infecciosas como COVID-19, existe una disrupción en el sistema dopaminérgico (Feng y Lu, 2021; Mancini et al., 2023; Pacheco et al., 2014). Estas alteraciones tanto en la cantidad como la funcionalidad de la dopamina son causadas de gran manera por las citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\alpha$  e interferón  $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) (Dunn, 2006). No obstante, hay que hacer énfasis que cada una de estas enfermedades tiene un componente fisiopatológico completamente distinto y que incluso la variabilidad individual es factor suficiente para que ciertos efectos esperados no estén presentes. Si bien la disrupción de la vía dopaminérgica y la anhedonia son constantes en la conducta de enfermedad (Gautron y Layé, 2010), algunos fenómenos como la disminución en el sistema de recompensa, el hambre, el apetito y las conductas sociales se presentan de maneras distintas. Para poder identificar tanto la anorexia, la conducta de enfermedad y demás fenómenos adyacentes a la inflamación, es necesario identificar aquellos estudios que demuestren como estos fenómenos están presentes clínicamente en los pacientes.

### **Alteraciones del comportamiento alimentario durante la enfermedad: Una mirada clínica**

De acuerdo a lo antes descrito, podemos englobar a las alteraciones en el comportamiento alimentario asociadas a la enfermedad en tres principales ejes: hambre/apetito, motivación/anhedonia y alteraciones en la palatabilidad, aunque no se limita sólo a estas.

La conducta de enfermedad en humanos no se presenta de la misma manera y depende del contexto, pero sobre todo, de la enfermedad o situación de la que resulte la inflamación. No obstante, la pérdida de apetito y pérdida de peso en pacientes hospitalizados y críticamente enfermos parecen ser una generalidad. Los pacientes en cuidados intensivos que reciben soporte nutricional parenteral sin las indicaciones adecuadas han demostrado tener complicaciones. Se ha sugerido que la pérdida del apetito es una respuesta adaptativa y protectora, cuyo objetivo es promover la autofagia con fines homeostáticos (Schütz et al., 2014). La autofagia es un proceso en el que se activan vías de auto-degradación celular, con la subsecuente reutilización de algunos componentes resultantes, como las proteínas y algunos organelos. Como mecanismo homeostático, la autofagia es capaz de proteger a los tejidos en casi todas las enfermedades (Liu et al., 2023).

Esto no quiere decir que el uso de soporte nutricional parenteral sea contraindicado, si no que sólo cierto grupo de pacientes se benefician de este (Heidegger et al., 2013). Un estudio en pacientes críticamente enfermos demostró que el soporte nutricional precoz se asoció con mayor mortalidad, incluso en pacientes que no estaban enfermos tan severamente (Pardo et al., 2023). Este hallazgo se contrapone directamente con las recomendaciones de guías internacionales como las guías de la Sociedad Europea para la Nutrición Clínica y Metabolismo, aunque en estas guías ya se cuenta con la actualización de que una vez que el paciente reciba alimentación, esta sea en bajas cantidades de energía (Singer et al., 2023). Estos hallazgos no demuestran que el consumo alimentario y/o nutrición temprana estén contraindicadas, si no que la indicación adecuada y en tiempo es crucial en el proceso de nutrición de los pacientes y que dentro de esto, la regulación del apetito es vital (Schütz et al., 2014).

La alteración en el apetito es común en casi todos los pacientes hospitalizados, dentro de los cuales se incluyen no solo enfermedades con perfil proinflamatorio, sino inflamación resultante de procesos quirúrgicos o intervenciones clínicas. Los pacientes con hemodiálisis pueden cursar con el síndrome caquexia-malnutrición-inflamación, el cual está relacionado directamente con la disminución del apetito o anorexia, la cual también se asocia con grandes concentraciones de TNF- $\alpha$  y pCr (Kalantar-Zadeh et al., 2004). En pacientes hospitalizados de edad avanzada, la recurrencia del detrimento del apetito y la disminución del consumo alimentario es común, asociadas en este caso a la pCr y en el caso específico del apetito, al incremento de la citocina IL-18 (Pourhassan et al., 2020, 2021)

En pacientes con COVID-19, las alteraciones en el apetito han sido ampliamente documentadas en conjunto con alteraciones en la percepción de olor y sabor de los alimentos. En un estudio llevado a cabo en pacientes con COVID-19 se demostró que existe pérdida del apetito y ansiedad (Zeng et al., 2021). La pérdida del apetito está asociada a la ageusia, anosmia y parosmia comúnmente descritas en los pacientes con esta enfermedad, las cuales se encuentran presentes

durante y después de la enfermedad padecida, al igual que alteraciones relacionadas con la parte hedónica de la alimentación (Chaaban et al., 2021).

Las alteraciones asociadas a las modificaciones sensoriales resultantes de la enfermedad, también se relacionan con cambios en las preferencias y el consumo alimentario de los pacientes con COVID-19, específicamente el aumento en el consumo de alimentos altos en proteína y sodio (McCormack y Peng, 2024). Otra parte importante de la enfermedad de COVID-19 son las secuelas, que se encuentran englobadas en un conjunto, denominado síndrome post-COVID (Pierce et al., 2022). Un estudio demostró que los pacientes sobrevivientes a COVID-19, un mes después muestran un menor consumo alimentario que tiene como resultado la pérdida de peso (Vaillant et al., 2022).

En pacientes posquirúrgicos a los que se han aplicado cirugías mayores, la pérdida del apetito es un síntoma recurrente. En el caso específico de la cirugía mayor abdominal, que es considerada como uno de los procedimientos quirúrgicos más inflamatorios debido al incremento considerable de la concentración de citocinas proinflamatorias por el daño en la pared abdominal (Bain et al., 2023), la disminución de las concentraciones de grelina acompañada de la inhibición del apetito es un hallazgo frecuente (Wagner et al., 2022).

En enfermedad intestinal inflamatoria, el perfil proinflamatorio en conjunto con el cuadro clínico modifican la conducta alimentaria en los pacientes. Dentro de las conductas evidenciadas se encuentra la evitación de los alimentos, un menor consumo de energía y la restricción dietética. En el caso específico de esta enfermedad, estas conductas se presentan en su mayoría para evitar los síntomas gastrointestinales, no obstante se reconoce que existen síntomas como la ansiedad y depresión que son el resultado de la inflamación sistémica y el aumento de citocinas proinflamatorias y LPS, las cuales provocan estos fenómenos (Barberio et al., 2021; Day et al., 2021; Ge et al., 2022).

### **Inflamación crónica como mecanismo patológico**

La disminución del apetito, la inflamación sistémica y la conducta de enfermedad son respuestas transitorias cuyo objetivo final es reestablecer el bienestar del organismo, por lo que el mantenimiento de estos fenómenos puede ser perjudicial para el organismo a largo plazo.

Una vez que inicia el proceso proinflamatorio de alto grado e intensidad, las citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , a través de diferentes funciones como la inhibición del apetito, la disminución del consumo alimentario, la disminución en el metabolismo de alimentos, la degradación de proteína muscular, la disminución de la síntesis proteica y el aumento del gasto energético, pueden conllevar a malnutrición, caracterizada por disminución del peso y masa muscular (Stumpf et al., 2023). La malnutrición relacionada a enfermedades se asocia a un incremento en la mortalidad tanto de manera temprana como de manera prolongada, es por ello que el diagnóstico precoz y el manejo de este fenómeno son cruciales en estos pacientes, lo que tendrá como resultado un mejor pronóstico (Schütz et al., 2014).

Como se mencionó anteriormente, los mecanismos que conllevan a que la inflamación pase de un estado agudo a uno crónico son diversos, pero se reconoce que la persistencia de las enfermedades y la exposición prolongada a agentes patógenos forman parte de este. La inflamación crónica puede

inducir daño a los tejidos y es caracterizada por angiogénesis, proliferación y fibrosis. Normalmente la inflamación crónica se presenta en infecciones recurrentes y enfermedades mediadas por inflamación como AR y enfermedad inflamatoria intestinal (Grover et al., 2021).

La inflamación crónica inducida puede aumentar el riesgo de cáncer, enfermedad cardiovascular, Alzheimer, Parkinson, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otras, cuyo nivel de inflamación se describe como de grado bajo. Dentro del cuadro clínico común de las enfermedades con componente de inflamación crónica, se encuentra el dolor muscular y articular, fatiga, insomnio, depresión, ansiedad, ganancia o pérdida de peso y síntomas gastrointestinales (Pahwa et al., 2023). De forma interesante, se ha evidenciado que en los pacientes con enfermedades infecciosas crónicas, como tuberculosis, hepatitis C y VIH, existe mayor prevalencia de depresión y ansiedad, que tienen como característica principal la inflamación crónica sostenida, aunque también debe considerarse que tanto la depresión como la ansiedad pueden deberse a los factores psico-sociales vinculados a la enfermedad (Kačavenda-Bavović et al., 2021; Kumpuangdee et al., 2023; Park et al., 2021).

Algunos de estos síntomas son compartidos en la conducta de enfermedad, por lo que, si bien es cierto que de manera general se identifica que esta sucede en procesos agudos, la evidencia clínica demuestra que también se puede presentar en inflamación crónica.

### **Conclusiones**

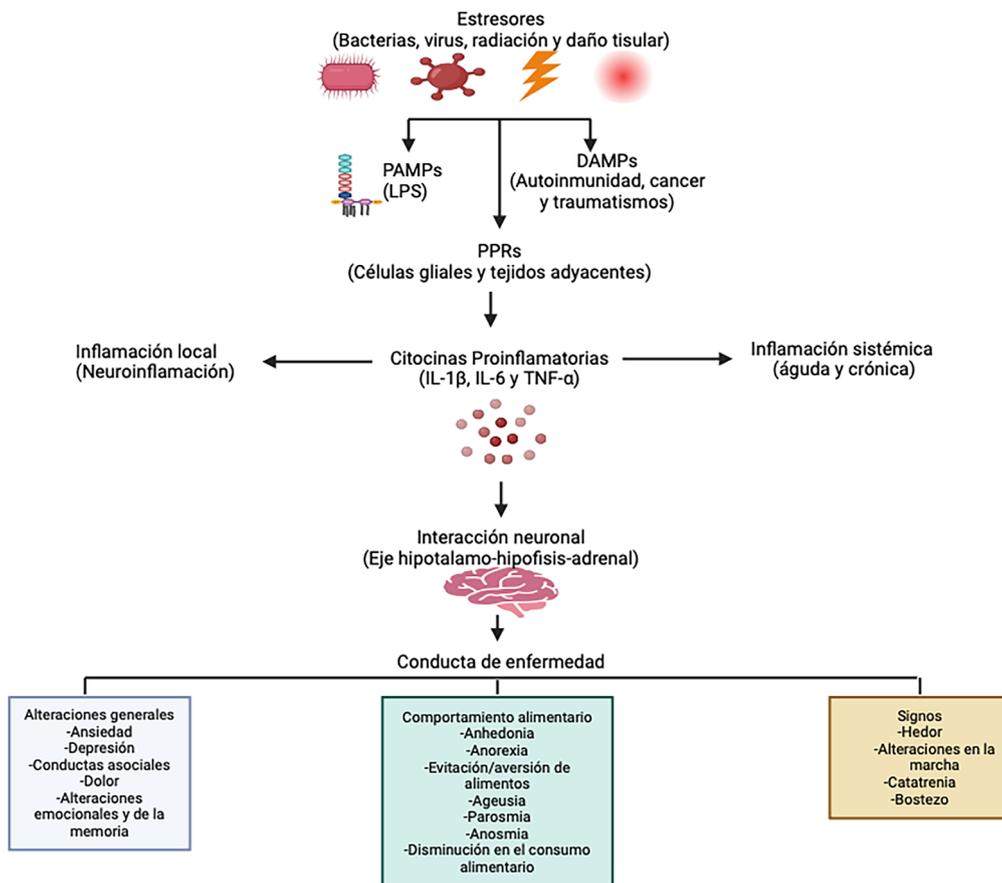
La respuesta inflamatoria es un mecanismo esencial del sistema inmunológico que a su vez incide en el comportamiento de los organismos. La conducta de enfermedad engloba un conjunto de acciones, presentadas ya sea de manera conjunta o secuencial, que incluyen la somnolencia, conductas anti-sociales y un comportamiento alimentario alterado que es mediado, en parte, por la inflamación sistémica. Esta respuesta es desencadenada por señales de daño tisular o señales asociadas a patógenos, que conllevan a la producción de citocinas como IL-6 y TNF- $\alpha$ , capaces de interactuar con el EHHA y modular conductas alimentarias, tales como la disminución del apetito y del consumo alimentario.

Los cambios en el comportamiento alimentario son heterogéneos y específicos de cada enfermedad, por lo que tienen que ser tomados en cuenta desde una perspectiva clínica. Esta interrelación se encuentra representada en la Figura 1.

Hay que destacar que, como fenómeno, la interacción entre la respuesta inflamatoria y el comportamiento de los humanos es muy compleja, por lo que se ha investigado primordialmente en relación con elementos clínicos individuales como la depresión o la anorexia. No obstante, es importante seguir investigando los mecanismos moleculares implicados en la generación de inflamación en las diferentes enfermedades crónicas, así como sus efectos sobre la conducta. Asimismo, la identificación oportuna de las manifestaciones clínicas y conductuales asociadas a la inflamación puede coadyuvar a realizar intervenciones tempranas y efectivas.

### **Referencias**

Akilimali, P. Z. (2016). Depressive symptoms, loss of appetite and under nutrition among treated HIV patients: A cross sectional study in Goma, the Democratic Republic of



**Figura 1.** Diagrama general del proceso inflamatorio y sus implicaciones en la conducta de los organismos como proceso fisiológico y adaptativo.

*Nota.* Diversos detonantes como los agentes infecciosos, enfermedades y compuestos tóxicos son capaces de dañar diversos tejidos. A través de la activación de los PRRs por parte de los DAMPs y PAMPs, se secretan citocinas proinflamatorias, las cuales, ya sea a nivel local neuronal o a nivel sistémico y en conjunto con el medio ambiente, la predisposición y el contexto de cada organismo, son capaces de regular diversas regiones cerebrales, las cuales inciden en la emisión de la conducta de enfermedad. Dentro de la conducta de enfermedad se incluyen alteraciones generales en el comportamiento alimentario e incluso la existencia de ciertos signos. PAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos; DAMPs: Patrones Moleculares Asociados a Daño; LPS: Lipopolisacárido; PRRs: Receptores de Reconocimiento de Patrones; IL: Interleucina; TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa. Creado en BioRender (BioRender.com/a57r397).

Congo. *Journal of Nutritional Health y Food Science*, 4(2), 1–10. <https://doi.org/10.15226/jnhfs.2016.00162>

Albarracín, D., Fayaz-Farkhad, B., y Granados-Samayoa, J. A. (2024). Determinants of behaviour and their efficacy as targets of behavioural change interventions. *Nature Reviews Psychology*, 3(6), 377–392. <https://doi.org/10.1038/s44159-024-00305-0>

Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., Khoo, C. S., Mattes, R. D., y Beauchamp, G. K. (2015). Food reward system: Current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*, 73(5), 296–307. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv002>

Andreasson, A., Wicksell, R. K., Lodin, K., Karshikoff, B., Axelsson, J., y Lekander, M. (2018). A global measure of sickness behaviour: Development of the Sickness Questionnaire. *Journal of Health Psychology*, 23(11), 1452–1463. <https://doi.org/10.1177/1359105316659917>

Åström, J. L. M., Karshikoff, B., Holmström, L., Lekander, M., Kemani, M. K., y Wicksell, R. K. (2024). Associations between sickness behavior, but not inflammatory cytokines, and psychiatric comorbidity in chronic pain. *Psychoneuroendocrinology*, 167, 107094. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107094>

Aviello, G., Cristiano, C., Luckman, S. M., y D'Agostino, G. (2021). Brain control of appetite during sickness. *British Journal of Pharmacology*, 178(10), 2096–2110. <https://doi.org/10.1111/bph.15189>

Bailey, E. F. (2008). A tasty morsel: The role of the dorsal vagal complex in the regulation of food intake and swallowing. Focus on “BDNF/TrkB signaling interacts with GABAergic system to inhibit rhythmic swallowing in the rat,” by Bariohay et al. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 295(4), R1048–R1049. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90701.2008>

Bain, C. R., Myles, P. S., Martin, C., Wallace, S., Shulman, M. A., Corcoran, T., Bellomo, R., Peyton, P., Story, D. A., Leslie, K., Forbes, A., y the RELIEF trial investigators. (2023). Postoperative systemic inflammation after major abdominal surgery: Patient-centred outcomes. *Anaesthesia*, 78(11), 1365–1375. <https://doi.org/10.1111/anae.16104>

Ballis, S. (2024). *Physiology Fever*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562334/>

Barberio, B., Zamani, M., Black, C. J., Savarino, E. V., y Ford, A. C. (2021). Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 359–370. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00014-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00014-5)

Bassi, G. S., Kanashiro, A., Santin, F. M., De Souza, G. E. P., Nobre, M. J., y Coimbra, N. C. (2012). Lipopolysaccharide-induced sickness behaviour evaluated in different models of anxiety and innate fear in rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 110(4), 359–369. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00824.x>

- Bateson, P., Barker, D., Clutton-Brock, T., Deb, D., D'Udine, B., Foley, R. A., Gluckman, P., Godfrey, K., Kirkwood, T., Lahr, M. M., McNamara, J., Metcalfe, N. B., Monaghan, P., Spencer, H. G., y Sultan, S. E. (2004). Developmental plasticity and human health. *Nature*, *430*(6998), 419–421. <https://doi.org/10.1038/nature02725>
- Bekbhat, M., Treadway, M.T., Felger, J. C. (2022). Inflammation as a pathophysiologic pathway to anhedonia: Mechanisms and therapeutic implication. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, *58*, 397–419. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2021\\_294](https://doi.org/10.1007/7854_2021_294)
- Birlutiu, V., y Boicean, L. C. (2021). Serum leptin level as a diagnostic and prognostic marker in infectious diseases and sepsis: A comprehensive literature review. *Medicine*, *100*(17), e25720. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025720>
- Bonaz, B., Sinniger, V., y Pellissier, S. (2017). Vagus nerve stimulation: A new promising therapeutic tool in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, *282*(1), 46–63. <https://doi.org/10.1111/joim.12611>
- Bornath, D. P. D., McKie, G. L., McCarthy, S. F., Vanderheyden, L. W., Howe, G. J., Medeiros, P. J., y Hazell, T. J. (2023). Interleukin-6 is not involved in appetite regulation following moderate-intensity exercise in males with normal weight and obesity. *Obesity*, *31*(9), 2315–2324. <https://doi.org/10.1002/oby.23841>
- Bouayed, J., y Bohn, T. (2021). Adapted sickness behavior – Why it is not enough to limit the COVID-19 spread? *Brain, Behavior, and Immunity*, *93*, 4–5. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.12.028>
- Buchanan, J.B., y Johnson, R.W. (2007). Regulation of food intake by inflammatory cytokines in the brain. *Neuroendocrinology*, *86*(3), 183–190. <https://doi.org/10.1159/000108280>
- Chaaban, N., Høier, A. T. Z. B., y Andersen, B. V. (2021). A detailed characterisation of appetite, sensory perceptual, and eating-behavioural effects of COVID-19: Self-reports from the acute and post-acute phase of disease. *Foods*, *10*(4), 892. <https://doi.org/10.3390/foods10040892>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., y Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, *9*(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>
- Cheshire, A., Ridge, D., Clark, L. V., y White, P. D. (2021). Sick of the sick role: Narratives of what “recovery” means to people with CFS/ME. *Qualitative Health Research*, *31*(2), 298–308. <https://doi.org/10.1177/1049732320969395>
- Choi, J. W., Jo, S. W., Kim, D. E., Paik, I. Y., y Balakrishnan, R. (2024). Aerobic exercise attenuates LPS-induced cognitive dysfunction by reducing oxidative stress, glial activation, and neuroinflammation. *Redox Biology*, *71*, 103101. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103101>
- Cifuentes, L., y Acosta, A. (2022). Homeostatic regulation of food intake. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *46*(2), 101794. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101794>
- Cosci F., y Guidi, J. (2021). The role of illness behavior in the COVID-19 pandemic. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *90*(3), 150–159. <https://doi.org/10.1159/000513968>
- Costello, H., Gould, R. L., Abrol, E., y Howard, R. (2019). Systematic review and meta-analysis of the association between peripheral inflammatory cytokines and generalised anxiety disorder. *BMJ Open*, *9*(7), e027925. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027925>
- Dalvi, P. S., Chalmers, J. A., Luo, V., Han, D. Y., Wellhauser, L., Liu, Y., Tran, D. Q., Castel, J., Luquet, S., Wheeler, M. B., y Belsham, D. D. (2017). High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: Effect of high-fat diet, palmitate and TNF- $\alpha$  on appetite-regulating NPY neurons. *International Journal of Obesity*, *41*(1), 149–158. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.183>
- Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: Mechanisms and implications. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *933*(1), 222–234. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05827.x>
- Dantzer, R. (2006). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurologic Clinics*, *24*(3), 441–460. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2006.03.003>
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, *29*(2), 247–264. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.002>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., y Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Day, A. S., Yao, C. K., Costello, S. P., Andrews, J. M., y Bryant, R. V. (2021). Food avoidance, restrictive eating behaviour and association with quality of life in adults with inflammatory bowel disease: A systematic scoping review. *Appetite*, *167*, 105650. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105650>
- De Kloet, A. D., Pacheco-López, G., Langhans, W., y Brown, L. M. (2011). The effect of TNF $\alpha$  on food intake and central insulin sensitivity in rats. *Physiology & Behavior*, *103*(1), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.11.037>
- De Silva, P. N. (2023). Neurobiological and epigenetic perspectives on hedonism, altruism and conscience. *BJPsych Advances*, *29*(3), 198–203. <https://doi.org/10.1192/bja.2022.16>
- Dent, E., Yu, S., Visvanathan, R., Piantadosi, C., Adams, R., Lange, K., y Chapman, I. (2012). Inflammatory cytokines and appetite in healthy people. *Journal of Aging Research & Clinical Practice*, *1*(1), 40–43.
- Devlin, B. A., Smith, C. J., y Bilbo, S. D. (2022). Sickness and the social brain: How the immune system regulates behavior across species. *Brain, Behavior and Evolution*, *97*(3–4), 197–210. <https://doi.org/10.1159/000521476>
- Dunn, A. J. (2006). Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. *Clinical Neuroscience Research*, *6*(1–2), 52–68. <https://doi.org/10.1016/j.cnr.2006.04.002>
- Eisenberger, N. I., Moieni, M., Inagaki, T. K., Muscatell, K. A., y Irwin, M. R. (2017). In sickness and in health: The co-regulation of inflammation and social behavior. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 242–253. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.141>
- Feldman, L. (2016). The theory of constructed emotion: An active inference account of interoception and categorization. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *12*(1), 1–23. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw154>
- Felger, J. C., y Miller, A. H. (2012). Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *33*(3), 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.09.003>
- Feng, Y., y Lu, Y. (2021). Immunomodulatory effects of dopamine in inflammatory diseases. *Frontiers in Immunology*, *12*, 663102. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663102>

- Fullerton, J. N., y Gilroy, D. W. (2016). Resolution of inflammation: A new therapeutic frontier. *Nature Reviews Drug Discovery*, 15(8), 551–567. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.39>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilay, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., y Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- García, J. A., y Gómez-Reino, J. J. (2000). Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Revista Española de Reumatología*, 27(1), 33–35.
- Gautron, L., y Layé, S. (2010). Neurobiology of inflammation-associated anorexia. *Frontiers in Neuroscience*, 3, 59. <https://doi.org/10.3389/neuro.23.003.2009>
- Ge, L., Liu, S., Li, S., Yang, J., Hu, G., Xu, C., y Song, W. (2022). Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut-brain communications. *Frontiers in Immunology*, 13, 1016578. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016578>
- Grover, M., Behl, T., Bungau, S., y Aleya, L. (2021). Potential therapeutic effect of *Chrysopogon zizanioides* (Vetiver) as an anti-inflammatory agent. *Environmental Science and Pollution Research*, 28(13), 15597–15606. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-12652-z>
- Gutiérrez, W., y Gutiérrez, S. E. (2012). Pain and gender differences: A clinical approach. *Colombian Journal of Anesthesiology*, 40(3), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.rcae.2012.05.006>
- Hall, P. A., Rolls, E., y Berkman, E. (2023). The social neuroscience of eating: An introduction to the special issue. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 18(1), nsac060. <https://doi.org/10.1093/scan/nsac060>
- Harden, L. M., Plessis, I. D., Poole, S., y Laburn, H. P. (2008). Interleukin (IL)-6 and IL-1 $\beta$  act synergistically within the brain to induce sickness behavior and fever in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(6), 838–849. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.12.006>
- Hariyanto, T. I., y Kurniawan, A. (2021). Appetite problem in cancer patients: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Treatment and Research Communications*, 27, 100336. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100336>
- Hart, B. L., y Hart, L. A. (2019). Sickness behavior in animals: Implications for health and wellness. En J. C. Choe (Ed.), *Encyclopedia of Animal Behavior* (pp. 171–175). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20750-4>
- Heidegger, C. P., Berger, M. M., Graf, S., Zingg, W., Darmon, P., Costanza, M. C., Thibault, R., y Pichard, C. (2013). Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: A randomised controlled clinical trial. *The Lancet*, 381(9864), 385–393. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61351-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61351-8)
- Hennessy, M. B., Deak, T., y Schiml, P. A. (2014). Sociality and sickness: Have cytokines evolved to serve social functions beyond times of pathogen exposure? *Brain, Behavior, and Immunity*, 37, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.10.021>
- Holmes, C., Cunningham, C., Zotova, E., Culliford, D., y Perry, V. H. (2011). Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology*, 77(3), 212–218. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318225ae07>
- Holt, M. K., y Trapp, S. (2016). The physiological role of the brain GLP-1 system in stress. *Cogent Biology*, 2(1), 1229086. <https://doi.org/10.1080/23312025.2016.1229086>
- Hopkins, M., Beaulieu, K., Myers, A., Gibbons, C., y Blundell, J. E. (2017). Mechanisms responsible for homeostatic appetite control: Theoretical advances and practical implications. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 12(6), 401–415. <https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1395693>
- Johnson, R. W. (2002). The concept of sickness behavior: A brief chronological account of four key discoveries. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 87(3–4), 443–450. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(02\)00069-7](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(02)00069-7)
- Kalantar-Zadeh, K., Block, G., McAllister, C. J., Humphreys, M. H., y Kopple, J. D. (2004). Appetite and inflammation, nutrition, anemia, and clinical outcome in hemodialysis patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80(2), 299–307. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.2.299>
- Kačavenda-Babović, D., Đuric, P., Babović, R., Fabri, M., y Ruzic, M. (2021). Depression, anxiety and quality of life in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Acta Clinica Croatia*, 60(4), 579–589. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.04.03>
- Keller, B. N., Snyder, A. E., Coker, C. R., Aguilar, E. A., O'Brien, M. K., Bingaman, S. S., Arnold, A. C., Hajnal, A., y Silberman, Y. (2021). *The vagus nerve is critical for regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to acute stress*. The Preprint for Biology Server. <https://doi.org/10.1101/2021.06.03.446790>
- Kelley, K. W., y Kent, S. (2020). The legacy of sickness behaviors. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 607269. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.607269>
- Khanna, D., Khanna, S., Khanna, P., Kahar, P., y Patel, B. M. (2022). Obesity: A chronic low-grade inflammation and its markers. *Cureus*, 14(2), e22711. <https://doi.org/10.7759/cureus.22711>
- Kotas, M. E., y Medzhitov, R. (2015). Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*, 160(5), 816–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010>
- Krapić, M., Kavazović, I., y Wensveen, F. M. (2021). Immunological mechanisms of sickness behavior in viral infection. *Viruses*, 13(11), 2245. <https://doi.org/10.3390/v13112245>
- Kringelbach, M. L. (2015). The pleasure of food: Underlying brain mechanisms of eating and other pleasures. *Flavour*, 4(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13411-014-0029-2>
- Kumpuangdee, S., Roomruanwong, C., Somphonphan, J., Ohata, P., y Suwanpimolkul, G. (2023). Prevalence of depression and anxiety in pulmonary tuberculosis patients and its association. *The Indian Journal of Tuberculosis*, 70(3), 297–302. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.05.007>
- Laird, B. J., McMillan, D., Skipworth, R. J. E., Fallon, M. T., Paval, D. R., McNeish, I., y Gallagher, I. J. (2021). The emerging role of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in cancer cachexia. *Inflammation*, 44(4), 1223–1228. <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01429-8>
- Land, W. G. (2015). The role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in human diseases. *Sultan Qaboos Medical Journal*, 15(2), e157–e170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4450777/>
- Lasselin, J. (2021). Back to the future of psychoneuroimmunology: Studying inflammation-induced sickness behavior. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 18, 100379. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100379>

- Lasselín, J., Schedlowski, M., Karshikoff, B., Engler, H., Lekander, M., y Konsman, J. P. (2020). Comparison of bacterial lipopolysaccharide-induced sickness behavior in rodents and humans: Relevance for symptoms of anxiety and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *115*, 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.05.001>
- Lee, Y. H., Kim, M., Lee, M., Shin, D., Ha, D.-S., Park, J. S., Kim, Y. B., y Choi, H. J. (2019). Food craving, seeking, and consumption behaviors: Conceptual phases and assessment methods used in animal and human studies. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, *28*(3), 148–157. <https://doi.org/10.7570/jomes.2019.28.3.148>
- Liu, S., Yao, S., Yang, H., Liu, S., y Wang, Y. (2023). Autophagy: Regulator of cell death. *Cell Death & Disease*, *14*(10), 648. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06154-8>
- Maes, M., Berk, M., Goehler, L., Song, C., Anderson, G., Gałecki, P., y Leonard, B. (2012). Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. *BMC Medicine*, *10*(1), 66. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-66>
- Mancini, M., Natoli, S., Gardoni, F., Di Luca, M., y Pisani, A. (2023). Dopamine transmission imbalance in neuroinflammation: Perspectives on long-term COVID-19. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(6), 5618. <https://doi.org/10.3390/ijms24065618>
- McCormack, J. C., y Peng, M. (2024). Impacts of COVID-19 on food choices and eating behavior among New Zealand university students. *Foods*, *13*(6), 889. <https://doi.org/10.3390/foods13060889>
- McFarlane, A., Pohler, E., y Moraga, I. (2023). Molecular and cellular factors determining the functional pleiotropy of cytokines. *The FEBS Journal*, *290*(10), 2525–2552. <https://doi.org/10.1111/febs.16420>
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell*, *140*(6), 771–776. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.03.006>
- Meule, A. (2023). Food craving in food addiction. En A.N. Gearhardt, K.D. Brownell, M.S. Gold, y M.N. Potenza (Eds.), *Food and Addiction: A Comprehensive Handbook* (2nd ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.31234/osf.io/7ecmb>
- Minihane, A. M., Vinoy, S., Russell, W. R., Baka, A., Roche, H. M., Tuohy, K. M., Teeling, J. L., Blaak, E. E., Fenech, M., Vauzour, D., McArdle, H. J., Kremer, B. H. A., Sterkman, L., Vafeiadou, K., Benedetti, M. M., Williams, C. M., y Calder, P. C. (2015). Low-grade inflammation, diet composition and health: Current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*, *114*(7), 999–1012. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002093>
- Mousa, A., y Bakhiet, M. (2013). Role of cytokine signaling during nervous system development. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(7), 13931–13957. <https://doi.org/10.3390/ijms140713931>
- Muzamil, A., Tahir, H. M., Ali, S., Liaqat, I., Ali, A., y Summer, M. (2022). Inflammatory process and role of cytokines in inflammation: An overview. *Punjab University Journal of Zoology*, *36*(2), 235–250. <https://doi.org/10.17582/journal.pujz/2021.36.2.237.252>
- Nascimento, E. D. (2018). Palatability: From formation to possible influence on weight mass. *Advances in Obesity, Weight Management & Control*, *8*(2), 134–141. <https://doi.org/10.15406/aowmc.2018.08.00229>
- Nehring, S. M., Goyal, A., y Patel, B. C. (2023). *C reactive protein*. StatPearls Publishing.
- Nestler, E. J., y Carlezon, W. A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1151–1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.018>
- Nilsson, A., Wilhelms, D. B., Mirrasekhian, E., Jaarola, M., Blomqvist, A., y Engblom, D. (2017). Inflammation-induced anorexia and fever are elicited by distinct prostaglandin dependent mechanisms, whereas conditioned taste aversion is prostaglandin independent. *Brain, Behavior, and Immunity*, *61*, 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.12.007>
- O'Callaghan, J. P., y Miller, D. B. (2019). Neuroinflammation disorders exacerbated by environmental stressors. *Metabolism*, *100*, 153951. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.153951>
- Onyango, I. G., Jauregui, G. V., Čarná, M., Bennett, J. P., y Stokin, G. B. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Biomedicines*, *9*(5), 524. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
- Pacheco, R., Contreras, F., y Zouali, M. (2014). The dopaminergic system in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, *5*, 117. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00117>
- Pahwa, R., Goyal, A., y Jialal, I. (2023). *Chronic inflammation*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Pardo, E., Lescot, T., Preiser, J. C., Massanet, P., Pons, A., Jaber, S., Fraipont, V., Levesque, E., Ichai, C., Petit, L., Tamion, F., Taverny, G., Boizeau, P., Alberti, C., Constantin, J. M., Bonnet, M. P., the FRANS study group, Samba, D., Moyer, J. D., ... Martinez, O. (2023). Association between early nutrition support and 28-day mortality in critically ill patients: The FRANS prospective nutrition cohort study. *Critical Care*, *27*(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04298-1>
- Park, K. S., Hwang, S. Y., Choi, B. Y., y Kim, J. (2021). Associations of depression and anxiety with cardiovascular risk among people living with HIV/AIDS in Korea. *Epidemiology and Health*, *43*. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021002>
- Patsalos, O., Dalton, B., y Himmerich, H. (2020). Effects of IL-6 signaling pathway inhibition on weight and BMI: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6290. <https://doi.org/10.3390/ijms21176290>
- Patsalos, O., Dalton, B., Leppanen, J., Ibrahim, M. A. A., y Himmerich, H. (2020). Impact of TNF- $\alpha$  inhibitors on body weight and BMI: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *11*, 481. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00481>
- Paval, D. R., Patton, R., McDonald, J., Skipworth, R. J. E., Gallagher, I. J., Laird, B. J., y the Caledonian Cachexia Collaborative. (2022). A systematic review examining the relationship between cytokines and cachexia in incurable cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *13*(2), 824–838. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12912>
- Pfaff, D. W., y Volkow, N. (2016). *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical* (2nd ed.). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4>
- Pierce, J. D., Shen, Q., Cintron, S. A., y Hiebert, J. B. (2022). Post-COVID-19 syndrome. *Nursing Research*, *71*(2), 164–174. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000565>
- Pinto, E. F., y Andrade C. (2016). Interferon-related depression: A primer on mechanisms, treatment, and

- prevention of a common clinical problem. *Current Neuropharmacology*, 14(7), 743-748. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160106155129>
- Pourhassan, M., Babel, N., Sieske, L., Westhoff, T. H., y Wirth, R. (2021). Inflammatory cytokines and appetite in older hospitalized patients. *Appetite*, 166, 105470. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105470>
- Pourhassan, M., Sieske, L., Janssen, G., Babel, N., Westhoff, T. H., y Wirth, R. (2020). The impact of acute changes of inflammation on appetite and food intake among older hospitalised patients. *British Journal of Nutrition*, 124(10), 1069–1075. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002160>
- Probert, L. (2015). TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*, 302, 2–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.06.038> [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)90128-7](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)90128-7)
- Risso, D., Drayna, D., y Morini, G. (2020). Alteration, reduction and taste loss: Main causes and potential implications on dietary habits. *Nutrients*, 12(11), 3284. <https://doi.org/10.3390/nu12113284>
- Bellavance, M. A., y Rivest, S. (2014). The HPA – immune axis and the immunomodulatory actions of glucocorticoids in the brain. *Frontiers in Immunology*, 5, 136. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00136>
- Roberto, M., Patel, R. R., y Bajo, M. (2017). Ethanol and cytokines in the central nervous system. En K. A. Grant y D. M. Lovinger (Eds.), *The Neuropharmacology of Alcohol* (Vol. 248, pp. 397–431). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/164\\_2017\\_77](https://doi.org/10.1007/164_2017_77)
- Roh, J. S., y Sohn, D. H. (2018). Damage-associated molecular patterns in inflammatory diseases. *Immune Network*, 18(4), e27. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>
- Rosenberg, C. E. (2002). The tyranny of diagnosis: specific entities and individual experience. *The Milbank Quarterly*, 80(2), 237–260. <https://doi.org/10.1111/1468-0009.t01-1-00003>
- Santos, J. L., Almada, C., y Smalley, S. V. (2013). Interleuquina-6 en la regulación de la ingesta energética post-ejercicio físico. *Revista Chilena de Nutrición*, 40(2), 174–180. <https://doi.org/10.4067/S0717-75182013000200013>
- Scarlett, J. M., Jobst, E. E., Enriori, P. J., Bowe, D. D., Batra, A. K., Grant, W. F., Cowley, M. A., y Marks, D. L. (2007). Regulation of central melanocortin signaling by interleukin-1 $\beta$ . *Endocrinology*, 148(9), 4217–4225. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0017>
- Schütz, P., Bally, M., Stanga, Z., y Keller, U. (2014). Loss of appetite in acutely ill medical inpatients: Physiological response or therapeutic target? *Swiss Medical Weekly*, 144(178), 1-9. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13957>
- Shattuck, E. C., y Muehlenbein, M. P. (2015). Human sickness behavior: Ultimate and proximate explanations. *American Journal of Physical Anthropology*, 157(1), 1–18. <https://doi.org/10.1002/ajpa.22698>
- Shechter, R., London, A., Kuperman, Y., Ronen, A., Rolls, A., Chen, A., y Schwartz, M. (2013). Hypothalamic neuronal toll-like receptor 2 protects against age-induced obesity. *Scientific Reports*, 3, 1254. <https://doi.org/10.1038/srep01254>
- Shi, J., Fan, J., Su, Q., y Yang, Z. (2019). Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
- Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Calder, P. C., Casaer, M., Hiesmayr, M., Mayer, K., Montejo-Gonzalez, J. C., Pichard, C., Preiser, J. C., Szczeklik, W., Van Zanten, A. R. H., y Bischoff, S. C. (2023). ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition*, 42(9), 1671–1689. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.011>
- Stofkova, A. (2012). Cachexia – The interplay between the immune system, brain control and metabolism. En M. Khatami (Ed.), *Inflammatory Diseases—Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases*. InTech. <https://doi.org/10.5772/25436>
- Støvning, R. K. (2019). Mechanisms in endocrinology: Anorexia nervosa and endocrinology: a clinical update. *European Journal of Endocrinology*, 180(1), R9–R27. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0596>
- Stumpf, F., Keller, B., Gressies, C., y Schuetz, P. (2023). Inflammation and nutrition: Friend or foe? *Nutrients*, 15(5), 1159. <https://doi.org/10.3390/nu15051159>
- Takeuchi, O., y Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Tandon, P., Abrams, N. D., Carrick, D. M., Chander, P., Dwyer, J., Fuldner, R., Gannot, G., Laughlin, M., McKie, G., PrabhuDas, M., Singh, A., Tsai, S.-Y. A., Vedamony, M. M., Wang, C., y Liu, C. H. (2021). Metabolic regulation of inflammation and its resolution: Current status, clinical needs, challenges, and opportunities. *The Journal of Immunology*, 207(11), 2625–2630. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100829>
- Vaillant, M.-F., Agier, L., Martineau, C., Philipponneau, M., Romand, D., Masdoua, V., Behar, M., Nessler, C., Achamrah, N., Laubé, V., Lambert, K., Dusquesnoy, M.-N., Albaladejo, L., Lathière, T., Bosson, J. L., y Fontaine, E. (2022). Food intake and weight loss of surviving inpatients in the course of COVID-19 infection: A longitudinal study of the multicenter NutriCoviD30 cohort. *Nutrition*, 93, 111433. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111433>
- Vollmer-Conna, U., Fazou, C., Cameron, B., Li, H., Brennan, C., Luck, L., Davenport, T., Wakefield, D., Hickie, I., y Lloyd, A. (2004). Production of pro-inflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans. *Psychological Medicine*, 34(7), 1289–1297. <https://doi.org/10.1017/S0033291704001953>
- Wagner, M., Probst, P., Haselbeck-Köbler, M., Brandenburg, J. M., Kalkum, E., Störzinger, D., Kessler, J., Simon, J. J., Friederich, H.-C., Angelescu, M., Billeter, A. T., Hackert, T., Müller-Stich, B. P., y Büchler, M. W. (2022). The problem of appetite loss after major abdominal surgery: A systematic review. *Annals of Surgery*, 276(2), 256–269. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005379>
- Wang, H., y Ye, J. (2015). Regulation of energy balance by inflammation: Common theme in physiology and pathology. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(1), 47–54. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9306-8>
- Whitaker, K. W., y Reyes, T. M. (2008). Central blockade of melanocortin receptors attenuates the metabolic and locomotor responses to peripheral interleukin-1 $\beta$  administration. *Neuropharmacology*, 54(3), 509–520. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.10.014>
- Yang, J., Ran, M., Li, H., Lin, Y., y Ma, K. (2022). New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood-brain-barrier. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 295(4), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1013933>
- Zeng, Q., Cao, H., Ma, Q., Chen, J., Shi, H., y Li, J. (2021). Appetite

loss, death anxiety and medical coping modes in COVID-19 patients: A cross-sectional study. *Nursing Open*, 8(6), 3242–3250. <https://doi.org/10.1002/nop2.1037>

Zhu, C. B., Lindler, K. M., Owens, A. W., Daws, L. C., Blakely, R. D., y Hewlett, W. A. (2010). Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology*, 35(13), 2510–2520. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.116>